

Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

MARÍLIA MATOS OLIVEIRA

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO  
CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Uberaba

2019

MARÍLIA MATOS OLIVEIRA

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO  
CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da saúde, área de concentração “Patologia Humana”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra Maria de Fátima Borges

Coorientadora: Profa. Dra Beatriz Hallal Jorge Lara

Uberaba

2019

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

O48e Oliveira, Marília Matos  
Estudo dos fatores de risco cardiometabólicos e da função car-  
díaca em pacientes com acromegalia / Marília Matos Oliveira. -- 2019.  
156 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-- Universidade  
Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Borges

Coorientadora: Profa. Dra. Beatriz Hallal Jorge Lara

1. Acromegalia. 2. Fatores de risco. 3. Síndrome metabólica. 4.  
Doenças cardiovasculares. I. Borges, Maria de Fátima. II. Universida-  
de Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.71-007.15



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

### ATESTADO DE APROVAÇÃO

Uberaba, 11 de março de 2019.

Defesa de dissertação e exame final de **MARÍLIA MATOS OLIVEIRA**, candidato (a) ao grau de Mestre (a) em Ciências – Patologia Humana.

A Comissão Examinadora comunica à Coordenadoria do PGCS/UFTM, para os devidos fins, que procedeu, nesta data, ao exame da Dissertação de Mestrado **“ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA”** do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (área de concentração Patologia Humana), bem como ao exame final.

O (a) candidato (a) foi considerado (a) \_\_\_\_\_

*Aprovada*

A COMISSÃO:

Dr. Giovani Luiz de Santi

Dra. Maria de Fátima Borges

Dr. Delmar Muniz Lourenço Junior

*Giovani Luiz de Santi*  
*Maria de Fátima Borges*  
*Delmar Muniz Lourenço Junior*



***Aos meus pais, Sebastião e Marina, meus  
maiores incentivadores.***

***Ao meu esposo Hélio, pelo amor e  
compreensão diária.***

***Ao meu irmão Marcelo, pelo exemplo e  
ajuda de sempre.***

***Aos meus afilhados, Arthur e Guilherme,  
que iluminam minha vida.***

***Aos meus avós; Therezinha (in  
memorian), Hilda e Rubens, por confiarem  
tanto em mim.***

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Prof. Dra. Maria de Fátima Borges. Agradeço não só pela orientação nessa tese, mas por ter sido minha fonte de inspiração e por me guiar nos primeiros passos após a residência. Obrigada por confiar em mim e por me transmitir tantos conhecimentos.

À Prof. Dra. Beatriz Hallal Jorge Lara, minha coorientadora, com quem aprendi a ser mais sensata. Obrigada pela convivência e amizade.

À Janaíne Machado Tomé, que se tornou minha amiga durante esse percurso. Obrigada pela ajuda nas coletas de sangue e na confecção deste manuscrito.

À Adriana Paula da Silva, que tem importância ímpar neste trabalho. Agradeço pela contribuição na estatística e pela amizade construída.

À Dra Maria Cândida Calzada Borges, pela realização dos *ecodopplercardiogramas*. Obrigada por ter feito parte, de forma majestosa, deste trabalho.

Ao Dr. José de Oliveira Ferreira, agradeço pela ajuda.

Ao Dr. Fernando Figueiredo Cunali e Dr. Helder de Souza Lima, radiologistas, que de forma exemplar e humana, sempre estiveram dispostos a realizar os exames.

Aos funcionários do serviço de radiologia, que com disposição tanto colaboraram para a realização dos exames de imagem.

Ao Professor Dr. Virmondes Rodrigues Junior, que desde o início nos ajudou com os seus conhecimentos e disponibilidade.

Aos pacientes do trabalho, que estiveram sempre dispostos a nos ajudar. Obrigada por confiarem em mim.

À Jacqueline Mendes Fonseca Soares, que como sempre nos ajudou a realizar as coletas. Você tornou o nosso trabalho menos árduo.

Aos funcionários do serviço de métodos gráficos. Agradeço por toda a ajuda prestada. Vocês foram essenciais nesta jornada.

Aos funcionários do Laboratório do Hospital de Clínicas da UFTM, pelo auxílio nas dosagens.

Aos colegas e funcionários do Pronto Socorro Adulto, em especial à Maria Angela Marques, por terem dividido comigo esses dois anos de luta.

À Dra Heloísa Marcelina Cunha Palhares, que com seus conhecimentos e experiência tanto me auxiliou.

À Dra Beatriz Pires Ferreira, obrigada pelo exemplo e conhecimentos repassados.

À Dra Elvi Cristina Rojas Fonseca e Dra Elizabeth Aparecida Mantovani Resende, pelo apoio de sempre.

À Helenise Helena Silva, que por tantas vezes alterou minha agenda no consultório para que eu pudesse me dedicar ao projeto.

Aos funcionários da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Tuânia Alves Cunha André e André Luís Costa, por estarem sempre dispostos a colaborar.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro, instituição que conheci na minha residência de Endocrinologia e Metabologia, e que hoje faz parte da minha vida. Agradeço por ter me dado tantas oportunidades de crescimento profissional.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.*

*Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

*(Madre Teresa de Calcutá)*



## RESUMO

OLIVEIRA, Marília Matos. **ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde).

**INTRODUÇÃO:** A acromegalia é uma doença rara causada, mais comumente, por um macroadenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento. O diagnóstico é baseado em achados como aumento de extremidades e de partes moles, pan-hipopituitarismo, sintomas neuro-oftalmológicos e sinais devido à compressão de estruturas adjacentes na medida em que o tumor cresce. Pode ser confirmada pelo aumento das concentrações de GH e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), não-supressão de GH durante teste oral de tolerância à glicose (OGTT) e presença de tumor visto pela ressonância magnética da sela túrcica. O tratamento pode ser realizado através de cirurgia, medicamento e/ou radioterapia, com o objetivo de normalizar as concentrações de GH e IGF-1 para reduzir morbimortalidade relacionada à doença. Dentre as complicações associadas à acromegalia, eventos cardiovasculares são as mais frequentes. **OBJETIVO:** Avaliar a presença e frequência de fatores de risco cardiometabólicos, assim como a estrutura e função cardíaca dos pacientes com acromegalia na Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Analisaram-se 19 pacientes com acromegalia, entre 19 e 78 anos (mediana: 58), sendo 12 (63,2%) do sexo masculino e 7 (36,8%) do sexo feminino; 16 voluntários saudáveis foram selecionados como grupo comparativo, entre 24 e 72 anos (mediana: 53), sendo 9 (56,3%) do sexo masculino e 7 (43,8%) do sexo feminino. Marcadores de risco cardiometabólicos clínicos (índice de massa corporal - IMC, Cintura abdominal -CA, pressão arterial sistêmica -PAS) e laboratoriais (concentrações de glicose, hemoglobina glicada – HbA1C, insulina, índice Homa-IR, ácido úrico, homocisteína, perfil lipídico, APO A, APO B) foram determinados, além de concentrações de GH, IGF1, 25OH-D e leptina. A função e estrutura do coração foram analisadas (diâmetro da aorta (AO), diâmetro do átrio esquerdo (AE), índice do volume do átrio esquerdo (IVAE), volume diastólico do ventrículo esquerdo (VdVE) e sistólico final do VE (VsVE), fração de ejeção do VE (FE), cálculo de massa do VE [pela fórmula do

DEVEREUX, de acordo com a Convenção de Pen (1987)] (IMVE), espessura do septo interventricular (SpVE), septo da parede posterior (PPVE), velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral (E'), relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio (E/E') e estudo das valvas cardíacas), além do ecodoppler de carótidas para determinação da espessura da íntima média – EIMC e presença ou não de placas indicativas de aterosclerose. As variáveis do ecocardiograma foram correlacionadas com o tempo presumido de doença e com as concentrações séricas de leptina. **RESULTADOS:** Segundo IMC, observou-se 14 pacientes com sobrepeso/obesidade (73,7%); 5 pacientes (26,3%) apresentaram diabetes mellitus e 6 (31,6%) pré-diabetes. Hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 10 (52,6%) e 8 (42,1%) apresentavam dislipidemia. As médias de IMC, CA, glicemia de jejum, HbA1C e 25OH-D foram significativamente maiores entre os acromegálicos em relação aos indivíduos do grupo comparativo. Segundo concentrações de GH e IGF1 foram constituídos dois subgrupos, doença ativa (GH>1ng/mL e IGF1 aumentado) e inativa (GH<1 ng/mL e IGF1 normal). O subgrupo doença inativa apresentou concentrações de homocisteína significativamente maiores do que o grupo comparativo, enquanto que o colesterol total, HDL-colesterol e não-HDL-c colesterol foram significativamente menores no grupo comparativo. EIMC de acromegálicos, doença inativa, foi significativamente maior em relação aos indivíduos do grupo comparativo. Em acromegálicos houve maior frequência de arritmias, valvulopatias, alterações eletrocardiográficas e os achados do ecocardiograma foram sugestivos de miocardiopatia acromegálica, sobretudo o IMVE, significativamente maior em comparação ao grupo comparativo. Análises de correlação demonstraram correlação direta entre IGF-1 e VsVE e entre IGF-1 e DdVE no grupo acromegálico e no subgrupo doença inativa. Os marcadores de risco cardiometabólicos, analisados as concentrações de GH, apresentaram correlação direta e significativa apenas com as concentrações de ferritina. Houve também correlação entre leptina e AO, e entre leptina e VsVE no grupo doença ativa. Não houve correlação entre as variáveis ecocardiográficas e o tempo presumido de doença. **CONCLUSÃO:** Os pacientes acromegálicos apresentaram marcadores clínicos e laboratoriais alterados em relação ao grupo comparativo, expressos por índices de adiposidade aumentados, maior frequência de alterações glicêmicas e lipídicas. Além disso, foram frequentes alterações estruturais cardíacas, quando comparadas ao grupo comparativo, mesmo em indivíduos já tratados e com

doença inativa, justificando o aumento da mortalidade cardiovascular descritos na literatura. Tais dados sugerem ações precoces e preventivas sobre as alterações cardiovasculares mais prevalentes, ao lado do controle hormonal e metabólico.

**Palavras chaves:** acromegalia, metabólico, cardiovascular

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Marília Matos. **STUDY OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AND CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH ACROMEGALIA.** 2019. Dissertation (Master in Health Sciences).

**INTRODUCTION:** Acromegaly is a rare disease, most commonly caused by a growth hormone-secreting pituitary macroadenoma. The diagnosis is based on findings such as enlargement of extremities and soft tissues, pan-hypopituitarism, neuro-ophthalmological symptoms and signs due to compression of adjacent structures as the tumor grows. It can be confirmed by increased concentrations of GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), non-suppression of GH during oral glucose tolerance test (TOTG), and presence of tumor seen by magnetic resonance imaging of the Túrca saddle. The treatment can be performed through surgery, medication and/or radiotherapy, with the aim of normalizing GH and IGF-1 concentrations and reducing disease-related morbidity and mortality. Among the complications associated with acromegaly, cardiovascular events are the most frequent. **OBJECTIVE:** To evaluate the presence and frequency of cardiometabolic risk factors, as well as the cardiac structure and function of patients with acromegaly at the Federal University of Triângulo Mineiro. **MATERIAL AND METHODS:** A total of 19 patients with acromegaly, aged 19-78 years (median: 58), 12 (63.2%) males and 7 (36.8%) females were analyzed; 16 healthy volunteers were selected as a comparative group, ranging from 24 to 72 years (median: 53), 9 (56.3%) males and 7 (43.8%) females. Clinical cardiometabolic risk markers (body mass index - IMC, Waistline - CA, systemic arterial pressure - PAS) and laboratory (glucose concentrations, glycated hemoglobin - HbA1C, insulin, Homa-IR index, uric acid, homocysteine, lipid profile, APO A, APO B) were determined in addition to concentrations of GH, IGF1, 25OH-D and leptin. Heart function and structure were analyzed (aortic diameter (AO), left atrial diameter (AE), left atrial volume index (IVAE), left ventricular diastolic volume (VdVE) and final LV systolic volume (VsVE) , LV ejection fraction (FE), LV mass calculation [by the DEVEREUX formula according to the Pen Convention (1987)] (IMVE), interventricular septum thickness (SpVE), posterior wall septum (PpVE), initial velocity of the myocardium / left ventricle at the level of the mitral annulus (E'), ratio of initial mitral flow velocity with initial myocardial velocity (E/E') and cardiac

valvular study, determination of intima-media thickness - EMIC and presence or absence of plaques indicative of atherosclerosis. The echocardiogram variables were correlated with the presumed disease time and serum leptin concentrations. **RESULTS:** According to IMC, 14 patients were overweight / obese (73.7%); Five patients (26.3%) had diabetes mellitus and six (31.6%) pre-diabetes. Systemic arterial hypertension was present in 10 (52.6%) and 8 (42.1%) presented dyslipidemia. The mean IMC, CA, fasting glycemia, HbA1C and 25OH-D were significantly higher among acromegalics than controls. According to concentrations of GH and IGF1, two subgroups, active disease (GH > 1ng / mL and IGF1 increased) and inactive (GH < 1 ng / mL and normal IGF1) were formed. The inactive disease subgroup had significantly higher homocysteine concentrations than the control and total cholesterol, HDL-cholesterol, and non-HDL-c cholesterol groups in the control group. Acromegalic EMIC, inactive disease, was significantly higher in relation to the controls. In acromegalics there was a higher frequency of arrhythmias, valvulopathies, electrocardiographic alterations and echocardiographic findings were suggestive of acromegalic cardiomyopathy, especially IMVE, which was significantly higher in comparison to the comparative group. Correlation analyzes showed a direct correlation between IGF-1 and VsVE and between IGF-1 and VdVE in the acromegalic group and in the inactive disease subgroup. Cardiometabolic risk markers, analyzed for GH concentrations, showed a direct and significant correlation only with ferritin concentrations. There was a correlation between leptin and AO, and between leptin and VsVE in the active disease group. There was no correlation between echocardiographic variables and presumed disease time. **CONCLUSION:** Acromegalic patients presented altered clinical and laboratory markers in relation to the comparative group, expressed by increased adiposity indexes, higher frequency of glycemic and lipid alterations. In addition, heart structural changes were frequent, in relation to comparative group, even in individuals already treated and with inactive disease, justifying the increase in cardiovascular mortality described in the literature. These data suggest early and preventive actions of the most prevalent cardiovascular alterations, along with hormonal and metabolic control.

**Key words:** acromegaly, metabolic, cardiovascular

## LISTA DE FIGURAS

Figure 1 - Manifestações clínicas da acromegalia.....	30
Figure 2 - Fases de evolução da doença cardíaca nos pacientes com acromegalia	37
Figure 3 - Alterações cardiovasculares associada à acromegalia.....	38
Figure 4 - Algoritmo representando o processo de seleção dos pacientes com acromegalia do estudo, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	57
Figure 5 - Presença de comorbidades associadas à acromegalia, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	60
Figure 6 - Algoritmo representando o processo de seleção dos pacientes do grupo comparativo do estudo, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	61
Figure 7 - Comparação do IMC entre o grupos acromegálico <i>versus</i> comparativo e entre o grupo doença inativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .....	65
Figure 8 - Comparação da circunferência abdominal entre o grupo acromegálico <i>versus</i> comparativo, doença ativa <i>versus</i> comparativo e entre doença inativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .....	65
Figure 9 - Comparação da glicemia de jejum e hemoglobina glicada entre o grupo acromegálico <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .....	77
Figure 10 - Comparação do colesterol total e frações entre o grupo acromegálico <i>versus</i> comparativo e entre doença ativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .	77
Figure 11 - Comparação da homocisteína entre o grupo doença inativa <i>versus</i> ativa e entre doença inativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019.....	78
Figure 12 - Comparação da 25OH-D entre o grupo acromegálico <i>versus</i> comparativo e entre o grupo doença ativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .....	83
Figure 13 - Comparação da espessura média intimal esquerda entre o grupo doença inativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba-MG, 2019 .....	87
Figure 14 - Comparação das variáveis do <i>ecodopplercardiograma</i> (AO, AE, DdVE, VdVE, IMVE, VsVE, SpVE, PpVE, IVAE) entre o grupo acromegálico <i>versus</i> comparativo, Uberaba – MG, 2019 .....	100
Figure 15 - Comparação das variáveis do <i>ecodopplercardiograma</i> (VsVE, PpVE, IVAE) entre o grupo doença ativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba – MG, 2019 .....	100
Figure 16 - Comparação das variáveis do <i>ecodopplercardiograma</i> entre o grupo doença inativa <i>versus</i> comparativo, Uberaba – MG, 2019.....	101

Figure 17 - Correlação entre GH Basal e Ferritina na doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	110
Figure 18 - Correlação entre IGF1 e VsVE no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	114
Figure 19 - Correlação entre IGF1 e VdVE no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	114
Figure 20 - Correlação entre IGF1 e VsVE no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	115
Figure 21 - Correlação direta entre concentrações de leptina e AO na doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	119
Figure 22 - Correlação direta entre concentrações de leptina e VsVE na doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	119

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	58
Tabela 2 - Modalidades de tratamento dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	59
Tabela 3 - Concentração de GH e IGF-1 do grupo acromegalia, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	60
Tabela 4 - Características antropométricas e clínicas dos pacientes com acromegalia e do grupo comparativo, Uberaba-MG, Brasil, 2019 .....	62
Tabela 5 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	63
Tabela 6 - Comparação entre IMC e CA dos pacientes acromegálicos e grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	64
Tabela 7 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	67
Tabela 8 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	68
Tabela 9 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	69
Tabela 10 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	70
Tabela 11 - Parâmetros alterados para avaliação de risco cardiometabólico no grupo acromegálico e no grupo GC, Uberaba-MG, Brasil, 2019 .....	71
Tabela 12 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (variáveis de controle glicêmico), Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	74
Tabela 13 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (lipidograma), Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	75



Tabela 14 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (ácido úrico, ferritina, APO A, APO B e homocisteína), Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	76
Tabela 15 - Dados laboratoriais hormonais dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	80
Tabela 16 - Dados laboratoriais hormonais dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	81
Tabela 17 - Parâmetros alterados para avaliação hormonal no grupo acromegálico e no grupo GC, Uberaba-MG, Brasil, 2019 .....	81
Tabela 18 - Comparação dos hormônios (25OH-D e leptina) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	82
Tabela 19 - Espessura média intimal da carótida nos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	84
Tabela 20 - Espessura média intimal da carótida interna nos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	85
Tabela 21 - Parâmetro alterado de espessamento médio intimal no grupo acromegálico e no grupo comparativo, Uberaba–MG, Brasil, 2019 .....	85
Tabela 22 - Comparação entre o EMIC nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	87
Tabela 23 - Dados do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE e DdVE) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	89
Tabela 24 - Dados do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, VAE) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	90
Tabela 25 - Dados do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	91
Tabela 26 - Dados do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE e DdVE) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	92
Tabela 27 - Dados do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, VAE) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	93
Tabela 28 - Dados do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	94
Tabela 29 - Parâmetros alterados do ecodoplercardiograma dos pacientes do grupo acromegálico e do grupo comparativo, Uberaba-MG, Brasil, 2019.....	95

Tabela 30 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE, DdVE) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	97
Tabela 31 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, VAE) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	98
Tabela 32 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019	99
Tabela 33 - Características e alterações ao ECG dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	103
Tabela 34 - Características e alterações ao ECG dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	104
Tabela 35 - Características e alterações nas valvas cardíacas nos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	105
Tabela 36 - Características e alterações das valvas cardíacas nos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	105
Tabela 37 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	107
Tabela 38 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	108
Tabela 39 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019.....	109
Tabela 40 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	111
Tabela 41 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	112
Tabela 42 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019 .....	113
Tabela 43 - Correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma e o tempo presumido de doença no grupo acromegálico, doença ativa e doença inativa, Uberaba-MG, Brasil, 2019.....	116

Tabela 44 - Correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma e as concentrações de leptina, Uberaba-MG, Brasil, 2019 .....	118
--	-----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 25OH-D – 25-Hidroxivitamina D
- ADRV – Alteração difusão de repolarização ventricular
- AE – Diâmetro do átrio esquerdo
- AIP – Receptor de hidrocarboneto aromático
- AMP – adenosina 3',5'-monofosfato
- AO – Diâmetro da aorta
- Apo A – Apolipoproteína A
- Apo B – Apolipoproteína B
- AS – Análogos da somatostatina
- AVC – Acidente vascular cerebral
- BDASE – Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo
- BRD – Bloqueio de ramo direito
- CA – circunferência abdominal
- CABERG – Cabergolina
- CIR.T. – Cirurgia transesfenoidal
- CT – Colesterol total
- DdVE – Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
- DRC – Doença renal crônica
- E/E' – Relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio
- E' – Velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral
- ECG – Ecocardiograma
- EIMC – Espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas
- EIMC-D – Espessamento médio-intimal carotídeo direito
- EIMC-E – Espessamento médio-intimal carotídeo esquerdo
- ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
- ERG – Escore de risco global
- ESSV – Extra-sístoles supraventriculares
- ESV – Extra-sístole ventricular
- FA – Fibrilação atrial
- FE – fração de ejeção

FIPA – Adenomas hipofisários familiares isolados  
GC – Grupo comparativo  
GH – Hormônio do crescimento  
GHRH – Hormônio liberador do hormônio do crescimento  
GJ – Glicemia de jejum  
GLS – Global Longitudinal Strain  
GTPase – Guanosina Trifosfatase  
HAS – Hipertensão arterial sistêmica  
HbA1c – Hemoglobina glicosilada  
HDL-c – Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High-Density Lipoprotein Cholesterol*  
HOMA – Modelo de avaliação da homeostase  
HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*  
HVE – Hipertrofia ventricular esquerda  
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina  
IMC – Índice de massa corporal  
IMVE – Índice de massa do ventrículo esquerdo  
IVAE – Índice do volume do átrio esquerdo  
LA – Braço esquerdo do inglês *Left arm*  
LDL-c – Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*  
LL – Perna esquerda do inglês *Left leg*  
Lp-a – Lipoproteína  
mRNA – RNA mensageiro – ácido ribonucleico  
Não-HDL-c – Colesterol não HDL  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PA – Pressão arterial  
PAD – Pressão arterial diastólica  
PAS – Pressão arterial sistólica  
PpVE – Septo da parede posterior  
RA – Braço direito do inglês *Right arm*  
RL – Perna direita do inglês *Right leg*  
RNM – Ressonância nuclear magnética  
RT – Radioterapia

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia  
SPSS – Statistical Package for the Social Science  
SpVE – Espessura do septo interventricular  
SS – Sinalização da somatostatina  
SST 2 – Receptor da somatostatina subtipo 2  
SVD – Sobrecarga ventricular direita  
SVE – Sobrecarga ventricular esquerda  
T4 – Tiroxina  
Tbg – Tabagismo  
TC – Tomografia computadorizada  
TG – Triglicérides  
TOTG – Teste oral de tolerância à glicose  
TSH – Hormônio estimulante da tireóide  
VdVE – Volume diastólico final do ventrículo esquerdo  
VE – Ventrículo esquerdo  
VsVE – Volume sistólico final do ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>26</b>
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO .....	26
1.1.1 Histórico .....	26
1.1.2 Epidemiologia .....	27
1.1.3 Definição, etiologia e fisiopatologia .....	28
1.1.4 Quadro clínico .....	29
1.1.5 Diagnóstico, tratamento e controle da doença .....	31
1.1.6 Morbimortalidade na acromegalia .....	34
1.2 ALTERAÇÕES NA ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACA NA ACROMEGALIA	36
1.2.1 Hipertrofia cardíaca .....	36
1.2.2 Doença valvar .....	38
1.2.3 Alterações do ritmo cardíaco .....	39
1.2.4 Hipertensão arterial sistêmica .....	39
1.2.5 Aterosclerose .....	40
1.3 REPERCUSSÕES CLÍNICAS E METABÓLICAS DA ACROMEGALIA .....	41
1.3.1 Dislipidemia .....	41
1.3.2 Resistência insulínica e diabetes mellitus .....	41
1.3.3 Marcadores inflamatórios .....	42
1.3.4 Hiperuricemia .....	43
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>43</b>
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	<b>44</b>
<b>4 OBJETIVO</b> .....	<b>44</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	44
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	44
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>45</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO .....	45

5.2 POPULAÇÃO ALVO .....	45
<b>5.2.1 Critérios de exclusão .....</b>	<b>45</b>
5.3 COLETA DE DADOS .....	46
<b>5.3.1 Dados de tratamento.....</b>	<b>46</b>
<b>5.3.2 Procedimentos para avaliação clínica e exame físico .....</b>	<b>46</b>
5.3.2.1 <i>Peso (Kg)</i> .....	46
5.3.2.2 <i>Altura (cm)</i> .....	47
5.3.2.3 <i>Cálculo do Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</i> .....	47
5.3.2.4 <i>Circunferência abdominal (cm)</i> .....	47
5.3.2.5 <i>Pressão Arterial (mmHg)</i> .....	48
<b>5.3.3 Procedimentos para avaliação dos exames laboratoriais .....</b>	<b>48</b>
5.3.3.1 <i>Exames gerais</i> .....	48
5.3.3.2 <i>Apo A, Apo B e homocisteína</i> .....	50
5.3.3.3 <i>Leptina</i> .....	50
<b>5.3.4 Caracterização das alterações laboratoriais.....</b>	<b>50</b>
<b>5.3.5 Procedimento para avaliação da espessura média intimal .....</b>	<b>53</b>
5.3.5.1 <i>Ultrassonografia doppler de carótidas e vertebrais</i> .....	53
<b>5.3.6 Procedimento para avaliação do ritmo cardíaco .....</b>	<b>53</b>
5.3.6.1 <i>Eletrocardiograma</i> .....	53
<b>5.3.7 Procedimento para avaliação da função e estrutura cardíaca .....</b>	<b>54</b>
5.3.7.1 <i>Ecodopplercardiograma transtorácico</i> .....	54
<b>5.3.8 Caracterização das alterações ecocardiográficas .....</b>	<b>55</b>
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
5.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	56
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE ESTUDO – DADOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS E COMORBIDADES ASSOCIADAS.....	56



6.2 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES LABORATORIAIS DE RISCO CARDIOMETABÓLICO.....	66
6.3 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HORMONAIS.....	79
6.4 ANÁLISE DA ESPESSURA MÉDIA INTIMAL E PRESENÇA DE PLACAS NA CARÓTIDA.....	83
6.5 ANÁLISE DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS .....	88
6.6 ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA.....	103
6.7 ANÁLISE DAS VALVAS CARDÍACAS .....	104
6.8 CORRELAÇÃO ENTRE GH BASAL E IGF-1 COM MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS NO GRUPO ACROMEGÁLICO.....	106
6.9 CORRELAÇÃO ENTRE GH BASAL E IGF-1 COM PARÂMETROS DO ECOCARDIOGRAMA E ESPESSAMENTO MÉDIO INTIMAL CAROTÍDEO.....	110
6.10 CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA E TEMPO PRESUMIDO DE DOENÇA.....	115
6.11 CORRELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA E AS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA.....	117
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>120</b>
7.1 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E METABÓLICOS.....	120
7.2 AVALIAÇÃO DOS DADOS HORMONAIS.....	124
7.3 AVALIAÇÃO DOS DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS .....	125
7.4 AVALIAÇÃO DA VALVA CARDÍACA .....	126
7.5 AVALIAÇÃO DO RITMO CARDÍACO .....	127
7.6 AVALIAÇÃO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA.....	127
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>131</b>
<b>9 CONCLUSÃO .....</b>	<b>132</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>134</b>
<b>APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE .....</b>	<b>146</b>

<b>APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO</b> .....	<b>148</b>
<b>APÊNDICE C: FICHA DE COLETA DE DADOS - ACROMEGALIA</b> .....	<b>149</b>
<b>APÊNDICE D: FICHA DE COLETA DE DADOS – GRUPO COMPARATIVO</b> .....	<b>152</b>
<b>ANEXO A: VALORES REFERENCIAIS E DE ALVO TERAPÊUTICO DO PERFIL LIPÍDICO</b> .....	<b>154</b>
<b>ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFTM</b> .....	<b>155</b>
<b>ANEXO C: TABELA DADOS DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS</b> .....	<b>156</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença rara causada, mais comumente, por um macroadenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento (GH) (MELMED, 2016).

O diagnóstico é baseado em achados como aumento de extremidades e de partes moles, pan-hipopituitarismo, sintomas neuro-oftalmológicos e sinais devido à compressão de estruturas adjacentes na medida em que o tumor cresce. Pode ser confirmado pelo aumento das concentrações de GH e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), não-supressão de GH durante teste oral de tolerância à glicose (OGTT) e presença de tumor visto pela ressonância magnética da sela túrcica (COLAO et al., 2004; KATZNELSON et al., 2014; MELMED, 2016; DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017).

O tratamento pode ser realizado através de neurocirurgia, medicamentos e/ou radioterapia, com o objetivo de normalizar as concentrações de GH e IGF-1 reduzindo a morbimortalidade relacionada à doença (BARKAN et al., 2010; MERCADO, 2014).

Dentre as complicações associadas à acromegalia, eventos cardiovasculares são descritos como a principal causa de morte nessa população (AYUK et al., 2004). Em estudo prévio, realizado na Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (BORGES et al., 2017), 12 de 30 pacientes acromegálicos apresentavam hipertensão arterial e sobrecarga ventricular e hipertrofia ventricular esquerda, eu foram diagnosticadas através de aferição de pressão arterial, ECG e ecodopplercardiograma convencional, respectivamente, indicando a necessidade de abordagem específica dirigida ao sistema cardiovascular. Tais achados motivaram avaliação mais aprofundada bem como estudos acerca das complicações cardiovasculares em pacientes com acromegalia (BORGES et al., 2017).

### 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 1.1.1 Histórico

Em 1886 Pierre Marie descreveu dois pacientes que apresentavam visceromegalias e aumento hipofisário à necropsia. Ele expressou dúvidas se o crescimento hipofisário seria a causa da doença ou se fazia parte do aumento observado em todos os órgãos, cunhando o termo “acromegalia”.

Em 1909, Harvey Cushing relatou a remissão dos sintomas da acromegalia após realização de hipofisectomia parcial, confirmando a etiologia da doença.

### **1.1.2 Epidemiologia**

A acromegalia faz parte da lista das doenças consideradas raras, definidas na Europa como as que afetam menos de uma em 2000 pessoas. Existem aproximadamente 6000 doenças raras e a maioria tem origem genética (RARE DISEASE, 2018).

A acromegalia tem incidência anual de três a quatro novos casos por milhão de habitantes (HOLDAWAY; RAJASOORYA, 1999) e prevalência estimada de 40 a 70 por milhão na população em geral (CHANSON; SALENAVE, 2008; BEN-SHLOMO et al., 2011).

Nos últimos anos, vários relatórios baseados em diferentes áreas geográficas e sistemas de saúde forneceram informações sobre a prevalência e incidência desta condição e sugeriram 2,8–13,7 casos por 100.000 pessoas e 0,2–1,1 casos/100.000 pessoas/ano, respectivamente (LAVRENTAKI et al., 2017). Entretanto, estes números podem sofrer alterações com a aplicação da triagem de pacientes.

Estudo realizado no Brasil, através de questionários simples realizados em 17.000 pacientes na rede de atenção primária e posterior investigação laboratorial, sugeriu prevalência muito maior de acromegalia na população adulta do que a relatada tradicionalmente, em torno de 300 casos por milhão de habitantes (ROSARIO; CALSOLARI, 2012).

Na Alemanha, triagem também realizada na atenção primária, através de dosagens séricas de IGF-1 de pacientes da população em geral, encontrou prevalência de acromegalia de 1043 casos por milhão de habitantes (SCHNEIDER et al., 2008).

Assim como ocorre com outras doenças raras, o caráter insidioso dos sinais e sintomas atrasa o diagnóstico (BRUNO, 2018), acarretando consequências físicas, biológicas, sociais e psicológicas aos pacientes e familiares.

De acordo com publicação de Lavrentaki et al. (2017), a idade ao diagnóstico mais frequente é na quinta década de vida, com atraso médio de 4,5 a 5 anos.

A prevalência entre homens e mulheres foi igual na maior parte dos estudos. No entanto, em dois trabalhos houve prevalência duas vezes maior nos homens (DALY et al., 2006; AGUSTSSON et al., 2015).

### **1.1.3 Definição, etiologia e fisiopatologia**

A acromegalia caracteriza-se por crescimento das estruturas da face, aumento de extremidades, crescimento visceral e alterações metabólicas. Estas alterações se devem à produção excessiva de GH. Quando o excesso de GH ocorre antes do fechamento das epífises ósseas, o paciente apresenta gigantismo (MELMED, 2016; DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017).

O GH circula e estimula a produção de IGF-1 no fígado e tecidos sistêmicos. O IGF-1, em grande parte, medeia os efeitos somáticos e metabólicos do GH. A hipersecreção de GH leva ao excesso de produção de IGF-1, causando doença multissistêmica caracterizada por supercrescimento somático, comorbidades múltiplas, mortalidade prematura e desfiguração física (RIBEIRO-OLIVEIRA JR; BARKAN, 2012; MELMED, 2016).

O GH é sintetizado e armazenado em células somatotróficas da glândula hipofisária anterior, em resposta ao estímulo do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH). A produção de GH é suprimida pela sinalização da somatostatina (SS) através do subtipo de receptores de somatostatina (SST2) (BEN-SHLOMO et al., 2013). IGF-1, esteróides e fatores de crescimento também regulam a produção de GH (GIUSTINA; VELDHUIS, 1998).

A etiologia da acromegalia se deve a adenoma hipofisário secretor de GH ou a tumores secretores de GHRH, hipotalâmicos ou ectópicos, como carcinóides brônquicos, gastrointestinais ou pancreáticos (MELMED, 2016; DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017).

A grande maioria dos pacientes apresenta doença esporádica causada por adenoma hipofisário produtor de GH, sendo o macroadenoma em 2/3 dos casos (KATZNELSON et al., 2011; VIEIRA NETO et al., 2011). Raramente a doença pode ser de origem genética isolada (acromegalia familiar) ou fazer parte de síndrome

genética, como a neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (KATZNELSON et al., 2011; VIEIRA NETO et al., 2011).

A teoria moderna da tumorigênese sugere que inúmeros eventos moleculares resultariam na transcrição e secreção hormonal descontrolados, com proliferação celular e formação de adenoma hipofisário (SHIMON et al., 1997). Alguns destes fatores agiriam desencadeando o início deste processo e outros, na sua progressão (SUHARDJA; KOVACS; RUTKA, 2001). Os oncogenes estimulam a divisão celular e inibem a apoptose. Eles agem como genes dominantes, onde mutação única é necessária para aumentar a proliferação celular. Os genes supressores de tumor inibem a divisão celular e estimulam a apoptose. Agem como genes recessivos, onde a inativação dos dois alelos é necessária para acelerar o ciclo celular e a formação do tumor. As mutações de múltiplos oncogenes e genes supressores de tumor, agindo em diferentes níveis do ciclo celular, poderiam se acumular, resultando na formação de tumores (SUHARDJA; KOVACS; RUTKA, 2001).

Estudos em pacientes acromegálicos tem sugerido que muitos casos resultam de mutações que geram proteínas G constitutivamente ativadas com atividade de GTPase reduzida. O aumento resultante no AMP cíclico intracelular na hipófise leva a aumento da secreção de GH (BACKELJAUW et al., 2015).

Mutações em vários genes adicionais foram identificadas. O gene da proteína que interage com o receptor de hidrocarboneto aromático (AIP) está implicado em torno de 15% dos adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA), um pequeno número de casos esporádicos de acromegalia e um número desconhecido de prolactinomas esporádicos (BACKELJAUW et al., 2015).

#### **1.1.4 Quadro clínico**

Os efeitos do excesso de GH e IGF-1 sobre o crescimento acral e visceral e sobre o metabolismo ocorrem insidiosamente (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008). Ao diagnóstico, os pacientes podem apresentar um espectro de sinais clínicos, incluindo aumento de extremidades e de partes moles, bossa frontal, prognatismo mandibular, má oclusão da mandíbula, espessamento da pele e aumento de anel e tamanho do sapato. Outras características incluem a hiperidrose, parestesia, bócio, artrite, cifoescoliose, dores de cabeça, déficits de campo visual, pólipos no cólon,

apneia do sono e sonolência diurna, distúrbios reprodutivos e doenças cardiovasculares (COLAO et al., 2004; KATZNELSON et al., 2014).

De acordo com as recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia, alguns sinais e sintomas merecem atenção e necessitam de investigação para descartar acromegalia (Figura 1).

<p><b>Alterações craniofaciais:</b> espessamento da calota craniana e do couro cabeludo, protrusão frontal, acentuação dos malaras, aumento do nariz, orelhas e lábios, sulcos nasolabiais mais proeminentes, macroglossia, prognatismo e diastema</p>
<p><b>Extremidades:</b> aumento das mãos, com dedos em "salsicha", síndrome do túnel do carpo e aumento dos pés, com aumento do número dos sapatos</p>
<p><b>Sistema osteoarticular:</b> disfunção da articulação temporomandibular, crepitação, limitação de movimentação e artralguas</p>
<p><b>Pele e fâneros:</b> espessamento da pele, com acentuação das pregas e cicatrizes, hiperidrose, aumento da oleosidade, hipertricose, acantose <i>nigricans</i> e papilomas cutâneos (<i>skin tags</i>)</p>
<p><b>Respiratórios:</b> apneia do sono</p>
<p><b>Cardiovascular:</b> hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença valvar e arterial coronariana, arritmias e doença cerebrovascular</p>
<p><b>Endócrinas:</b> hiperprolactinemia (efeito haste ou cossecreção pelo tumor), diabetes melito e hipopituitarismo</p>
<p><b>Psicológicas:</b> alteração do humor/depressão e embotamento afetivo e social</p>
<p><b>Organomegalia:</b> bócio, cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e intestino redundante</p>
<p><b>Sintomas constitucionais:</b> fraqueza, fadiga e letargia</p>
<p><b>Efeito de massa tumoral:</b> cefaleia, déficit visual, hipopituitarismo e hiperprolactinemia não tumoral (efeito haste)</p>

Figure 1 - Manifestações clínicas da acromegalia

Fonte: Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil

Aumento das extremidades e características faciais grosseiras são as alterações mais comumente descritas (78,8–85,7% e 71,2–71,4%, respectivamente) seguidas de cefaléia, macroglossia, aumento da sudorese, artralguas, aumento da espessura da pele, roncos, cansaço e síndrome do túnel do carpo (FERNANDEZ;

KARAVITAKI; WASS, 2010; HOSKULDSDOTTIR; FJALLDAL; SIGURJONSDOTTIR, 2015).

Pelo efeito de massa causado pelo tumor, podem ocorrer cefaléia, alteração da visão (compressão do quiasma óptico levando à hemianopsia bitemporal), paresia de nervos cranianos (III, IV e VI) manifesta como ptose ou diplopia. Distúrbios menstruais, redução da libido e impotência sexual podem ocorrer tanto por hiperprolactinemia, como por distúrbio da produção hipofisária de gonadotrofinas causada pela compressão tumoral. Também podem ocorrer outras condições associadas ao hipopituitarismo, como hipocortisolismo e hipotireoidismo central (VIEIRA NETO et al., 2011).

### **1.1.5 Diagnóstico, tratamento e controle da doença**

De acordo com o *Guideline de 2014 da Endocrine Society*, é recomendada a dosagem de IGF-1 nos pacientes com alterações clínicas típicas da doença, nos portadores de massa hipofisária e naqueles sem sinais ou sintomas, mas com condições associadas múltiplas (Diabetes mellitus tipo 2, Síndrome da apnéia obstrutiva do sono, síndrome do túnel do carpo, artrite debilitante, hiperidrose e hipertensão arterial sistêmica) (KATZNELSON et al., 2014).

Considerado o exame de rastreamento para acromegalia, por ser um marcador de secreção de GH (FAJE; BARKAN, 2010), o IGF-1 tem meia-vida circulante de aproximadamente 15 horas, e as concentrações séricas relativamente estáveis (LEWITT et al., 1993), mas a presença de proteínas de ligação a IGF-1 aumenta significativamente sua meia vida (KATZNELSON et al., 2014).

Falsos positivos para o diagnóstico de acromegalia podem ocorrer na gravidez, adolescência tardia e hipertireoidismo (VIEIRA NETO et al., 2011; KATZNELSON et al., 2014). Os estrogênios orais tornam o fígado menos responsivo ao GH, resultando em níveis mais baixos de IGF-1 (DIMARAKI et al., 2002), assim como na insuficiência hepática, insuficiência renal, hipotireoidismo, desnutrição, infecção grave e diabetes mellitus descompensado, que também podem apresentar resultado falso negativo (CAREGARO et al., 2001; VIEIRA NETO et al., 2011).

A suspeita clínica de acromegalia deve ser confirmada pela avaliação laboratorial com a demonstração de concentrações elevadas de GH e de IGF-1 (VIEIRA NETO et al., 2011). No entanto, a interpretação dos valores basais de GH



deve ser realizada com cautela, pois não existe uma faixa de normalidade para o GH basal (ou randômico) estabelecida que diferencie indivíduos normais daqueles com acromegalia (VIEIRA NETO et al., 2011). Pacientes acromegálicos podem apresentar valores de GH dentro da variação considerada normal (DIMARAKI et al., 2002) e em indivíduos normais podem ocorrer picos de secreção com valores que excedem várias vezes o considerado normal (BOGUSZEWSKI, 2002). Como o IGF-1 não apresenta flutuação circadiana e nem secreção pulsátil, é uma ferramenta adequada que permite caracterização de atividade de doença (VIEIRA NETO et al., 2011).

De acordo com Rosario e Calsolari (2012), em pacientes com suspeita de acromegalia e IGF-1 sérico elevado, a observação de níveis basais de GH acima de 5 µg/L em homens e acima de 10 µg/L em mulheres exclui a necessidade de testes de supressão para o diagnóstico de acromegalia, uma vez que esses valores apresentam especificidade elevada (97,5%).

Estudo de Donangelo, Une e Gadelha (2003), com dosagem de GH basal em 620 mulheres e 580 homens saudáveis com idade entre 18 e 70 anos mostrou que o GH variou, nas mulheres, de indetectável a 16,2 µg/L, com concentrações média de 2,48 µg/L. Nos homens estudados, as concentrações de GH foram de indetectável em 12 e o maior valor foi de 6,05 µg/L, com média de 0,96 µg/L (ROSARIO, 2010). Concluíram que a dosagem randômica do GH sérico deve ser interpretada com cautela, pois o GH apresenta secreção pulsátil (DONANGELO; UNE; GADELHA, 2003).

De acordo com as Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil, publicado em 2011, valores de GH < 0,4 ng/mL e de IGF-1 normais para a idade excluem o diagnóstico de acromegalia, enquanto valores alterados necessitam de realização de Teste oral de tolerância à glicose com a administração de 75 gramas de glicose anidra e dosagens subsequentes de GH e glicose a cada 30 minutos durante 2 horas (TOTG) (GIUSTINA et al., 2000; VIEIRA NETO et al., 2011).

As concentrações de GH devem ser inferiores a 0,4 ng/mL em qualquer um dos tempos durante o TOTG para que se exclua o diagnóstico de doença ativa (VIEIRA NETO et al., 2011). Se não houver supressão adequada do GH (com hiperglicemia documentada), deve ser feita ressonância nuclear magnética (RNM)

de sela túrcica (VIEIRA NETO et al., 2011). Caso haja contraindicação a esse exame, os pacientes devem realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica (MELMED, 2006).

Na ausência de imagem na RNM, deve-se proceder a uma tomografia computadorizada de tórax e abdômen e dosagem de GHRH a fim de localizar possível fonte ectópica responsável pela hipersecreção de GH (BEN-SHLOMO; MELMED, 2008; KATZNELSON et al., 2014).

A presença de diabetes mellitus descompensado, doença renal, doença hepática, hipertireoidismo, anorexia nervosa, desnutrição e adolescência são possíveis causas de resultados falso-positivos no TOTG (FREDA et al., 2003), enfatizando-se que pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus não devem ser submetidos ao TOTG (VIEIRA NETO et al., 2011).

Em raros casos (principalmente em pacientes idosos e/ou com microadenoma hipofisário e na ausência de condições que possam determinar falso-positivo, associado a sinais e sintomas da doença), a supressão do GH < 0,4 ng/mL durante o TOTG associada à concentrações elevadas de IGF-1 são suficientes para o diagnóstico de acromegalia (RIBEIRO-OLIVEIRA JR; FAJE; BARKAN, 2011).

Confirmado o diagnóstico de acromegalia, a proposta de tratamento inicial é a cirurgia transesfenoidal. Muito raramente, indica-se a abordagem transcraniana. Após dois meses do procedimento, deve ser realizada a dosagem de IGF-1 enquanto que o TOTG deverá ser feito de três a seis meses após, associado à RMN de sela túrcica (DONANGELO; UNE; GADELHA, 2003). Importante ressaltar que o resultado do tratamento cirúrgico depende diretamente da experiência do neurocirurgião nesse tipo de cirurgia (CASANUEVA et al., 2017).

Na literatura, o percentual de sucesso cirúrgico baseado na normalização do IGF-1 varia de 75-95% em microadenomas hipofisários e de 40-68% em pacientes com macroadenomas não invasivos (MELMED et al., 2009).

Nos casos em que a cura cirúrgica não foi obtida ou em pacientes com contraindicação cirúrgica, o tratamento medicamentoso deve ser primariamente indicado. Existem três classes de medicamentos disponíveis: análogos da somatostatina (AS) de longa duração, agonistas dopaminérgicos (sendo a cabergolina o tratamento de escolha, em associação aos AS ou isolado) e o antagonista do receptor de GH (sendo o pegvisomanto o único medicamento disponível) (VIEIRA NETO et al., 2011).

Considerada tratamento de terceira linha, a radioterapia pode ser indicada nas seguintes situações: pacientes sem cura cirúrgica, com resíduo tumoral em local de difícil acesso à nova cirurgia e/ou com resistência ou intolerância persistente aos tratamentos clínicos disponíveis (VIEIRA NETO et al., 2011; BRASIL, 2013). Por ser eficaz no controle do crescimento tumoral, pode ser utilizada em tumores invasivos e agressivos.

Segundo Melmed et al. (2013), são cada vez mais rigorosos os critérios bioquímicos que definem controle da doença. As definições mais recentes de doença ativa são: GH aleatório  $\geq 1$  ng/ml; nadir do GH após teste oral de tolerância à glicose (TOTG)  $\geq 0,4$  ng/ml; e IGF-I elevado para idade (MELMED et al., 2013).

Pacientes com acromegalia devem ser acompanhados cronicamente não só visando o controle dos sintomas, mas também a diminuição da mortalidade (DONANGELO; UNE; GADELHA, 2003).

### **1.1.6 Morbimortalidade na acromegalia**

Além do seu papel cardinal no crescimento somático, o eixo GH/IGF-1 auxilia na regulação de inúmeras funções que estão intimamente relacionadas como: resistência insulínica, expressão fenotípica dos fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica, e fisiopatologia dos fenômenos tróficos e marcadores inflamatórios que caracterizam as principais lesões cardiovasculares associadas à síndrome metabólica, quais sejam, a aterotrombose e a hipertrofia ventricular esquerda (GOLA et al., 2005).

Há relatos de que a taxa de mortalidade em pacientes acromegálicos é 1,2 a 2,7 vezes maior em relação à população geral de mesma idade e sexo (SWEARINGEN et al., 1998), sendo que as doenças cardiovasculares são responsáveis por 60% dos casos (AYUK et al., 2004). Isso se deve principalmente à exposição prolongada dos tecidos ao excesso do GH (CLAYTON, 2003).

Estudo realizado por Mestrón et al. (2004) com 1219 pacientes acromegálicos, hipertensão arterial sistêmica (39,1%), diabetes mellitus (37,6%), hipopituitarismo (25,7%), bócio (22,4%), síndrome do túnel do carpo (18,7%) e apnéia do sono (13,2%) foram as morbidades mais freqüentes; 6,8% dos pacientes tiveram câncer (mama em 3,1% e cólon em 1,2% da coorte). Cinquenta e seis

pacientes morreram com idade média de 60 anos, mais comumente por causa cardiovascular (39,4%).

O espectro da doença cardiovascular no acromegálico compreende hipertrofia ventricular esquerda, disfunções diastólica e sistólica, fibrose miocárdica, valvulopatias, arritmias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e alteração no metabolismo dos carboidratos. Essas entidades respondem conjuntamente por grande parcela das mortes de pacientes acromegálicos (COLAO et al., 2004; FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; KATZNELSON et al., 2014).

É recomendado investigar doenças associadas à acromegalia (hipertensão arterial, apnéia obstrutiva do sono, diabetes mellitus, doença cardiovascular e osteoartrite) e as comorbidades encontradas devem ser monitoradas e rigorosamente tratadas. Recomenda-se também a realização de colonoscopia ao diagnóstico e ultrassonografia de tireóide se houver presença de nódulos à palpação (KATZNELSON et al., 2014).

Desde 1970, inúmeros estudos demonstraram que a prevalência do carcinoma de tireoide foi maior no grupo de acromegálicos quando comparados aos controles (WRIGHT et al., 1970; MURPHY; BELL; FRIESEN, 1987; HAY, 1990; BALKANY; CUSHING, 1995; GASPERI et al., 2002). Concentrações de IGF-1 parecem participar de forma permissiva em associação com oncoproteínas nas duas últimas fases do processo de tumorigênese (MARCHISOTTI et al., 2005).

Em estudo retrospectivo com 1362 pacientes, Orme et al. (1998) demonstraram que elevadas concentrações de GH pós-tratamento estão associadas a aumento da mortalidade geral e a aumento da mortalidade devido a câncer de cólon, doença cardiovascular e doenças malignas. Ao contrário, concentrações de GH pós-tratamento inferiores a 2,5 ng/mL (5 mU/L) resultam em taxa de mortalidade geral semelhante à da população geral.

Casini et al. (2006) sugerem que otimizar o controle tanto da acromegalia quanto de suas complicações, especialmente a hipertensão arterial, é necessário para diminuir a morbi-mortalidade cardiovascular nestes pacientes.

Além de controle bioquímico da doença, Fedrizzi e Czepielewski (2008) sugerem intervir agressivamente nos fatores de risco cardiovascular e manter acompanhamento constante, mesmo após a cura da acromegalia. Independente do controle bioquímico, as comorbidades devem ser ativamente diagnosticadas e

tratadas, conforme o *guideline* de 2014 sobre tratamento da acromegalia (KATZNELSON et al., 2014).

## 1.2 ALTERAÇÕES NA ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACA NA ACROMEGALIA

### 1.2.1 Hipertrofia cardíaca

O hormônio do crescimento (quer diretamente ou indiretamente através da ação do IGF-1) regula o crescimento somático, incluindo o desenvolvimento e a função do sistema cardiovascular. Miócitos cardíacos expressam receptores de GH e IGF-1 e podem sofrer apoptose. As alterações histológicas mais relevantes são a fibrose intersticial, aumento da deposição extracelular de colágeno, desarranjo miofibrilar, áreas de necrose e infiltração de monócitos linfo-mononucleares, que prejudicam gradualmente toda a arquitetura do órgão (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013).

Atualmente, relata-se a existência de miocardiopatia específica da acromegalia, que é parcialmente reversível com a diminuição dos níveis de GH e IGF-1. A história natural da cardiomiopatia acromegálica se desenvolve ao longo de 3 fases. A primeira, típica de pacientes jovens, com curta duração da doença, é caracterizada por hipertrofia cardíaca inicial com o aumento da contratilidade e do débito sistólico determinando síndrome hiperkinética. A segunda fase é caracterizada por hipertrofia mais evidente associada a anormalidades no enchimento diastólico em repouso e desempenho cardíaco prejudicado durante o exercício. A etapa final que ocorre, no caso de acromegalia não tratada ou diagnóstico tardio, é caracterizada por desempenho sistólico e diastólico prejudicados, com baixo débito cardíaco, levando a insuficiência cardíaca congestiva (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013), como representado na figura 2.

1ª fase	2ª fase	3ª fase
↑ GH/IGF1	↑ GH/IGF1 Duração intermediária	↑ GH/IGF-1 Longa duração
↓ Normal ou Função Diastólica	↓ Função sistólica e diastólica	↓ Função sistólica e diastólica
Assintomático	Sintomatologia ao exercício	ICC

Figure 2 - Fases de evolução da doença cardíaca nos pacientes com acromegalia

Fonte: A autora, 2019

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é mais prevalente em pacientes com mais de 50 anos em relação a pacientes mais jovens, o que sugere que o envelhecimento e longo tempo de exposição a níveis elevados de GH e IGF-I são determinantes importantes de anormalidades cardíacas (COLAO, 2009). No entanto, os sinais de HVE também podem ser detectados em doentes com acromegalia com pouco tempo de exposição à hipersecreção de GH. Portanto, o envolvimento cardíaco pode ser considerado como um evento precoce na acromegalia, que se agrava proporcionalmente à duração da atividade da doença (COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013).

Embora a hipertrofia cardíaca normalmente ocorra mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, vários estudos têm documentado que a coexistência de hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia, aceleram o aparecimento e progressão das complicações cardíacas (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013), como representado na figura 3. Em conjunto com tratamento rigoroso dos fatores de risco, o controle precoce das concentrações elevadas de GH e IGF-I, através de terapia cirúrgica ou farmacológica, têm sido apontados como determinantes na reversão de anomalias

cardíacas e metabólicas, levando a redução significativa da hipertrofia ventricular esquerda e a melhoria consistente do desempenho cardíaco (MOSCA et al., 2013).

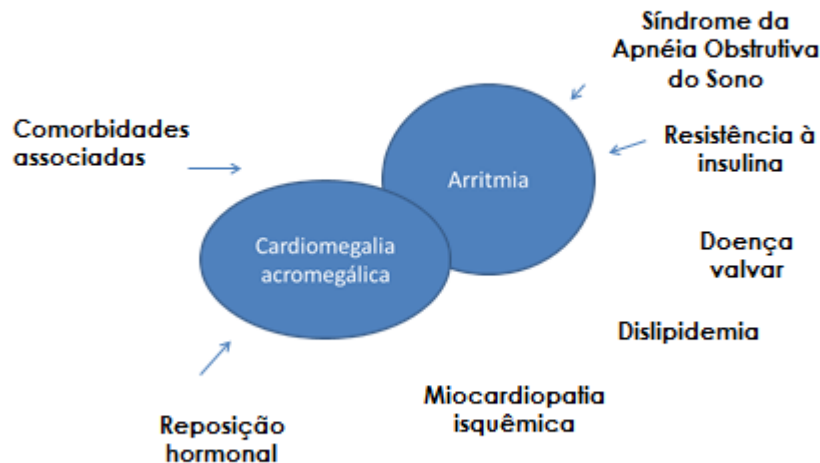


Figure 3 - Alterações cardiovasculares associada à acromegalia

Fonte: A autora, 2019

### 1.2.2 Doença valvar

A doença valvar é uma complicação relevante da acromegalia, que envolve principalmente a válvula mitral e/ou aórtica e é caracterizada pela fragilidade do folheto valvar acompanhada por regurgitação. A patogênese do dano ainda é desconhecida. Tem sido proposto que o GH aumenta a expressão das metaloproteinases de matriz, alterando o remodelamento e estrutura cardíaca. Além disso, é descrito como mecanismo etiopatogênico a degradação do colágeno, fragmentação da elastina e acúmulo de glicosaminoglicanos nos folhetos valvares (COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013).

Embora tenha sido demonstrado que a acromegalia descontrolada está associada a agravamento progressivo da doença valvar cardíaca, um inesperado aumento na prevalência de anormalidades valvares em pacientes tratados com sucesso também foi avaliado. Portanto, em contraste com a reversibilidade da hipertrofia ventricular, os danos valvulares são aparentemente irreversíveis embora

a terapia farmacológica possa impedir a sua deterioração (COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013).

### **1.2.3 Alterações do ritmo cardíaco**

Comparadas às alterações estruturais e funcionais, as alterações do ritmo cardíaco são menos documentadas. Sabe-se que a frequência e a gravidade das arritmias ventriculares são maiores em acromegálicos quando comparados aos controles. As extrassístoles supraventriculares não parecem ocorrer mais frequentemente em acromegálicos; ao contrário, extrassístoles ventriculares, fibrilação atrial paroxística, doença do nó sinusal, taquicardia ventricular e bloqueios de ramo são arritmias comuns em acromegálicos, especialmente em picos de esforço físico (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; MOSCA et al., 2013).

### **1.2.4 Hipertensão arterial sistêmica**

A prevalência da hipertensão em doentes com acromegalia varia de 18 a 60%, com média aproximada de 35%, e não é influenciada pela duração da doença. Em pacientes com acromegalia, hipertensão arterial ocorre precocemente, envolvendo predominantemente a pressão arterial diastólica e é menos frequentemente relacionada à história familiar da doença em comparação com a população em geral (MOSCA et al., 2013; DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017).

Entretanto, a despeito da sua importância, os mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial no contexto da acromegalia, ainda não foram bem esclarecidos. Dentre possíveis explicações incluem-se alterações na regulação de sódio e água, coexistência de alterações da homeostase glicêmica e resistência insulínica, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, distúrbios na resistência vascular periférica e alterações na ação do peptídeo natriurético atrial (FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008).

A leptina é um peptídeo produzido pelo tecido adiposo, relacionado com a saciedade a nível central, que ativa o sistema nervoso simpático (MARK et al., 1999) e atua diretamente no rim, aumentando a excreção renal de sódio e a produção de óxido nítrico, o que pode resultar em queda dos níveis pressóricos. Por outro lado, o aumento do tônus simpático renal, nas adrenais e no coração, poderia resultar em



elevação da pressão arterial (MONROE et al., 2000). A leptina se correlaciona positivamente com o grau de obesidade, e a hiperleptinemia é um fator de risco independente para a hipertensão arterial sistêmica (MAFFEI et al., 1995; ALVAREZ-AGUILAR et al., 2004). A associação entre acromegalia e hiperleptinemia não está bem definida na literatura.

Dessa forma, o excesso de GH induz uma expansão do volume plasmático por efeito de retenção de sódio no rim e o IGF-I contribui para a retenção de líquidos, através da inibição da natriurese induzida pelo peptídeo natriurético atrial. Além disso, o hipersomatotropismo crônico conduz a aumento da resistência vascular através da estimulação do crescimento de células do músculo liso, justificando o aumento preferencial da pressão sanguínea diastólica (MOSCA et al., 2013).

Utilizando o modelo de avaliação da homeostase (HOMA), foi recentemente demonstrada que a reduzida sensibilidade à insulina é uma característica clínica importante de muitos doentes com acromegalia, além disso, foi evidenciado elevações pressóricas em doentes com acromegalia e hiperinsulinêmicos. É concebível que os níveis de insulina elevados no plasma, associadas ao excesso de GH, podem promover a hipertensão, estimulando a reabsorção renal de sódio e a atividade do sistema nervoso simpático. Além disso, a insulina estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona e crescimento das células musculares lisas vasculares. Por fim, a resistência à insulina está associada com a produção de óxido nítrico prejudicada, resultando em vasodilatação comprometida (KASAYAMA et al., 2000).

### **1.2.5 Aterosclerose**

O endotélio é metabolicamente ativo e tem papel fundamental na homeostase vascular por meio da liberação parácrina ou autócrina de diversas substâncias. A obesidade e a resistência insulínica estão associadas com alterações na vasodilatação mediada pelo endotélio, causando disfunção endotelial. Esta última poderia, portanto, contribuir para o aumento do risco de aterosclerose em indivíduos obesos e insulino-resistentes, como naqueles portadores de acromegalia (CLAYTON, 2003).

A medida ultra-sonográfica da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (EIMC) tem surgido como um teste de grande potencial para a avaliação não invasiva da doença aterosclerótica. Há associação independente entre EIMC e incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, tornando a medida uma ferramenta valiosa na avaliação da aterosclerose e também do risco cardiovascular (TORRES et al., 2007).

### 1.3 REPERCUSSÕES CLÍNICAS E METABÓLICAS DA ACROMEGALIA

#### 1.3.1 Dislipidemia

Diversos estudos dedicaram-se a avaliar o metabolismo lipídico nos acromegálicos, com resultados, às vezes, conflitantes. As concentrações de colesterol total foram descritas como normais, aumentadas ou até mesmo diminuídas na acromegalia, enquanto a lipoproteína a (Lp-a), as moléculas de LDL-colesterol pequenas e densas e os triglicérides estavam elevados na maioria dos estudos. O HDL-colesterol foi descrito como inalterado ou diminuído (VILAR et al., 2007; FEDRIZZI; CZEPIELEWSKI, 2008; MOSCA et al., 2013).

#### 1.3.2 Resistência insulínica e diabetes mellitus

A prevalência de diabetes mellitus na acromegalia não está bem estabelecida, mas pode variar entre 19-56%. A tolerância diminuída aos carboidratos tem prevalência estimada de 16%-46% (MOSCA et al., 2013; DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017).

O GH modula as respostas teciduais à insulina, porquanto o excesso de GH pode causar resistência insulínica. A tolerância diminuída aos carboidratos e o diabetes mellitus estão frequentemente associados à acromegalia. Os pacientes acromegálicos são insulinoresistentes, tanto no fígado quanto na periferia, apresentando hiperinsulinemia e aumento do turnover de glicose nos estados pós-absortivos. Os distúrbios do metabolismo glicêmico na acromegalia podem também estar associados a alterações no número de receptores de insulina disponíveis, na sua afinidade pela glicose ou em defeitos pós-receptor (MOSCA et al., 2013).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus na acromegalia foram os níveis de GH, a idade dos pacientes e o tempo de duração da doença - fatores estes bastante semelhantes aos principais determinantes do aumento da mortalidade na acromegalia (VILAR et al., 2007; BEN-SHLOMO; MELMED, 2008; MOSCA et al., 2013).

### **1.3.3 Marcadores inflamatórios**

A hipersecreção de GH e IGF-1 resulta em aumento de fatores de risco cardiovascular e elevação de importantes marcadores inflamatórios como Apo A (Apolipoproteína A), Apo B (Apolipoproteína B), homocisteína e ferritina (ANDREASSEN; VESTERGAARD; KRISTENSEN, 2007; PITTHAN; MARTINS, 2010; UELAND et al., 2010; CHENG et al., 2012; LIN et al., 2012; MATTU; RANDEVA, 2013; GAZZARUSO et al., 2014; LOHR et al., 2014).

As apolipoproteínas são proteínas de ligação de lipídeos que exercem diferentes funções no metabolismo lipídico. A apo A é sintetizada no fígado e intestino e é dividida em A-I e A-II. A apo A-I está associada à ligação ao HDL e realiza o transporte reverso do colesterol e a apo A-II inibe a atividade lipoprotéica e de lipases hepáticas. A apo B é dividida em apo B-48 que é sintetizada no intestino e B-100 que é sintetizada no fígado e responsável pela entrada do LDL na célula através dos receptores celulares. A relação apo A/apo B é apontada como fator de risco determinante para aterosclerose e valores superiores a 0,9 para homens e 0,8 para mulheres são considerados de risco (FORTI; DIAMENT, 2007).

A homocisteína é um aminoácido metabólito da metionina proveniente da dieta e a sua elevação mostra um risco três vezes maior de eventos cardiovasculares por lesão endotelial, aumento da adesão plaquetária, ativação da cascata de coagulação e aumento da oxidação do LDL com consequente deposição vascular (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004; CARDOSO, 2011).

Cinco anormalidades metabólicas (hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e ácido úrico elevado) estão associadas com importantes fatores de risco: obesidade, obesidade visceral e resistência à insulina (avaliada por determinações sanguíneas de glicose e insulina em jejum) (SCHMIDT et al., 1996).

A ferritina é uma proteína de fase aguda, marcador de doença cardiovascular e acidente vascular encefálico, que pode se elevar em situações de estresse

(infecções, inflamações e infartos do miocárdio). Existem evidências de que a ferritina está relacionada à resposta antioxidante endógena que se segue a uma lesão tecidual, que consiste na quelatação do ferro livre liberado no plasma como resultado da degradação da heme (HARBOE-GONCALVES; VAZ; BUZZI, 2007).

#### **1.3.4 Hiperuricemia**

A hiperuricemia pode resultar tanto da síntese de ácido úrico elevada ou excreção de ácido úrico reduzida, ou de uma combinação de ambos os fatores. A excreção de ácido úrico reduzida é relatada em pacientes com síndrome metabólica (LÓPEZ-SUÁREZ et al., 2006) e parece refletir alterações na excreção de ácido úrico renal secundária à reabsorção reforçada de sódio tubular proximal mediada por hiperinsulinemia (STRAZZULLO et al., 2006).

O ácido úrico pode ser útil na avaliação do risco cardiovascular individual e à síndrome metabólica (BARBOSA et al., 2011). De acordo com Wiik et al. (2010), o ácido úrico sérico foi identificado como um marcador de risco independente para o início de diabetes em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Devido ao caráter insidioso de sinais e sintomas, a acromegalia, na maioria das vezes, é diagnosticada tardiamente, quando surgem complicações, doenças metabólicas e cardiovasculares.

Em recente trabalho realizado na Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro 40% dos pacientes apresentaram hipertensão arterial, sugerindo a necessidade de estudos específicos para avaliação das complicações cardiovasculares nos pacientes acompanhados regularmente no ambulatório de Neuroendocrinologia com esta condição.

Além disso, o risco cardiometabólico associado à doença pode ser reduzido através da manutenção do bom controle bioquímico e intervenção precoce nos fatores de risco individuais, como hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus.

Dessa forma, diante do que foi exposto até o momento, conhecer as comorbidades e as alterações cardíacas e metabólicas mais frequentemente associadas aos pacientes acromegálicos regularmente seguidos no ambulatório, nos

permitirá intervenções mais precoces, visando reduzir a mortalidade associada à doença, em nosso meio, justificando o estudo proposto.

### **3 HIPÓTESE**

Por se tratar de doença crônica, de diagnóstico e tratamento tardio, espera-se maior ocorrência de alterações estruturais, da função cardíaca e aumento dos marcadores inflamatórios, em comparação com indivíduos normais. Espera-se também maior agregação de fatores de risco cardiometabólicos nos pacientes com doença ativa quando comparados aos que apresentam doença inativa, bem como correlação entre os parâmetros bioquímicos de controle da acromegalia (GH e IGF-1) e as variáveis cardiovasculares estudadas.

### **4 OBJETIVO**

#### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a presença e frequência de fatores de risco cardiometabólicos, assim como a estrutura e função cardíaca dos pacientes com acromegalia em acompanhamento regular no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e comparar com um grupo de indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Tanto em pacientes com acromegalia quanto em indivíduos saudáveis serão analisadas e comparadas:

1. Existência e frequência de alterações cardíacas, funcionais e estruturais.
2. Espessura da íntima média da artéria carótida interna e presença de placas ateroscleróticas.
3. Presença, frequência e concentrações de marcadores clínicos e laboratoriais de risco cardiometabólico eleitos para o estudo.
4. Serão correlacionadas concentrações de GH e IGF-1 e marcadores cardiometabólicos entre si e com as variáveis quantitativas estudadas.

5. Serão correlacionadas as variáveis do ecodopplercardiograma com tempo presumido de doença e com as concentrações séricas de leptina.

## **5 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal e prospectivo, com grupo de indivíduos saudáveis para comparação.

### **5.2 POPULAÇÃO ALVO**

Todos os pacientes com idade superior a 18 anos e diagnóstico de acromegalia confirmado rotineiramente pela demonstração de não supressão dos níveis de GH abaixo de 0,4 ng/ml durante o teste de tolerância oral com 75g de glicose anidra (TOTG), associada a valores elevados de IGF-1 para a idade e sexo, e que estão em acompanhamento e tratamento regular no ambulatório de Endocrinologia da UFTM.

Todos os pacientes estudados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e conseqüentemente concordaram em participar do estudo.

Foram convidados indivíduos saudáveis, servidores e alunos da UFTM, no mesmo número de pacientes acromegálicos, para servirem de comparação. Todos concordaram em participar da pesquisa.

#### **5.2.1 Critérios de exclusão**

- Grupo acromegalia: Presença de doença grave concomitante, tais como insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica ou distúrbios da coagulação.
- Grupo comparativo: Presença de comorbidades crônicas tais como hipertensão, dislipidemia grave, hipotireoidismo, diabetes mellitus, insuficiência renal ou cardíaca que possam interferir nas dosagens laboratoriais propostas no estudo.

### 5.3 COLETA DE DADOS

Os atendimentos dos pacientes acromegálicos e indivíduos eutróficos foram realizados no Ambulatório Maria da Glória da UFTM, em sala equipada com os instrumentos necessários para se proceder ao exame físico (estadiômetro, fita métrica, estetoscópio e esfigmomanômetro).

Os dados coletados foram transcritos em ficha própria para esta pesquisa. (APÊNDICES C e D).

#### 5.3.1 Dados de tratamento

Previamente à coleta dos dados relacionada ao tratamento específico da doença, pacientes e grupo comparativo tiveram dados demográficos definidos como idade, sexo e tabagismo.

Nos pacientes acromegálicos, foram interrogados dados a respeito do tratamento da doença. Informações sobre a cirurgia (data, local e tipo de cirurgia) foram coletadas, assim como medicações em uso para tratamento da acromegalia e realização de radioterapia prévia, em análise retrospectiva dos prontuários de cada paciente.

#### 5.3.2 Procedimentos para avaliação clínica e exame físico

Para avaliação geral, foram obtidos os dados de peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial sistêmica.

##### 5.3.2.1 *Peso (Kg)*

A medida do peso foi obtida por meio de balança eletrônica digital, marca Lider-LD 1050, tipo plataforma, colocada em superfície lisa, existente no ambulatório de Endocrinologia. Os indivíduos estavam sem sapato, com objetos pessoais retirados do bolso, posicionados no plano vertical, no centro da balança e sem se movimentar. A medida do peso foi realizada uma única vez, considerando a precisão da balança.

### 5.3.2.2 *Altura (cm)*

A altura foi aferida em posição ereta, com pés unidos em paralelo, descalços, utilizando-se estadiômetro Toneli®, modelo E150A, graduado até 220 cm e divisão em milímetros. A medida da altura foi realizada por três vezes seguidas, calculando-se a média dos valores para a obtenção do resultado final. Quando a diferença entre pelo menos 2 medidas ultrapassava 0,5 cm, estas foram desprezadas e novas medidas foram realizadas.

### 5.3.2.3 *Cálculo do Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)*

Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) fazendo a divisão do peso (kg) pela altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) (kg/m<sup>2</sup>).

Para a classificação do IMC dos indivíduos, foi utilizado os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Convencionou-se chamar de sobrepeso o IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> e obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup> e de excesso de peso o IMC maior ou igual a 25 kg/m<sup>2</sup> (incluindo a obesidade). Os pontos de corte de <16 kg/m<sup>2</sup> (baixo peso grave), 16,0-16,9 kg/m<sup>2</sup> (baixo peso moderado), 17,0-18,4 kg/m<sup>2</sup> (baixo peso leve) também fazem parte da classificação. Essa classificação internacional também subdivide a obesidade em graus, sendo considerado grau I os indivíduos que possuem IMC entre 30 e 34,9, kg/m<sup>2</sup>, obesidade grau II aqueles com IMC entre 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> e obesidade grau III (grave) maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

### 5.3.2.4 *Circunferência abdominal (cm)*

Foi realizada a medida da circunferência abdominal (CA) com o indivíduo em posição vertical, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, ao final de uma expiração normal, com fita métrica graduada em milímetros. Foi considerado risco cardiovascular aumentado a medida de circunferência abdominal igual ou superior a 90 cm em homens e 80 cm em mulheres (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006).



### 5.3.2.5 Pressão Arterial (mmHg)

A pressão arterial foi obtida por esfigmomanômetro aneróide Premium® calibrado e estetoscópio da marca *Littman*®. O indivíduo foi colocado sentado, em repouso, braço direito na altura do coração e palma da mão voltada para cima. O manguito foi posicionado (2 a 3 cm acima da fossa cubital), sem deixar folgas e o meio da parte compressiva do manguito foi centralizado. Utilizou-se esfigmomanômetro apropriado para a circunferência do braço. Em braços com circunferência maior do que 50 cm as medidas foram obtidas no antebraço (através da palpação da artéria radial). Foram realizadas três medições, com intervalo em torno de um minuto entre elas. A média entre elas foi obtida.

Foram considerados hipertensos pacientes que já se encontram em uso de anti-hipertensivos ou aqueles que durante 3 aferições consecutivas apresentarem níveis pressóricos iguais ou superiores a 140 mmHg de pressão sistólica ou 90 mmHg de PA diastólica conforme os critérios propostos pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

### 5.3.3 Procedimentos para avaliação dos exames laboratoriais

Após 10 a 12 horas de jejum, foi coletada amostra de sangue por punção venosa periférica para a dosagem de exames de rotina em pacientes acromegálicos, marcadores inflamatórios (Apo A, Apo B e homocisteína) e leptina.

Após a punção venosa (realizada às 7 horas da manhã), os pacientes permaneceram 1 hora em repouso absoluto (na sala de testes da Disciplina de Endocrinologia, localizada no 3º andar do ambulatório Maria da Glória) antes da coleta do sangue, com o objetivo de evitar alterações no GH devido ao estresse.

#### 5.3.3.1 Exames gerais

Foram coletados os seguintes exames na avaliação dos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo: hemograma, uréia, creatinina, glicemia de jejum, insulina de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-colesterol (HDL-c), LDL-colesterol (LDL-c), triglicerídeos (TG), ácido úrico, ferritina, IGF-1, GH basal, vitamina D (25OH-D), TSH, e T4 livre.

A coleta foi realizada em tubo à vácuo. Após a coleta, o sangue foi centrifugado por 10 minutos a 3000 rpm (rotações por minuto) para separar o soro dos demais componentes e este foi utilizado para efetuar as análises bioquímicas e hormonais.

O hemograma foi realizado através da citometria de fluxo, utilizando o aparelho Symex XN3000 e XN1000.

Para dosar uréia e creatinina foi utilizado o método colorimétrico. A técnica método enzimático com hexoquinase foi usada para quantificar a glicemia de jejum, enquanto a turbidimetria foi utilizada para determinar a hemoglobina glicada. O aparelho usado para as dosagens supracitadas foi o COBAS 6000 – módulo C501 da Roche-Hitachi.

As concentrações séricas de colesterol total, HDL-c, TG, ácido úrico também foram dosadas utilizando o método colorimétrico enzimático com hexoquinase (MOURA et al., 2001), sendo todas as amostras processadas no aparelho COBAS 6000-módulo C501 da Roche-Hitachi. As concentrações de LDL-c foram calculadas por meio da equação de Friedewald, Levy e Fredrickson (1972).

A insulina de jejum e 25-Hidroxivitamina D (25OH-D) foram determinadas pelo método de eletroquimioluminescência e processados no equipamento COBAS 6000-módulo C601 da Roche-Hitachi.

O índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) foi utilizado para expressar resistência insulínica, sendo necessário para o cálculo, a conversão dos valores de glicemia em mg/dL para mmol/L (esses valores foram multiplicados por 0,0556). Após esta conversão, o índice HOMA-IR foi obtido com o cálculo do produto da insulina plasmática de jejum (microU/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5, de acordo com Matthews et al. (1985).

A ferritina foi dosada através de ensaio imunoturbidimétrico no aparelho COBAS 6000-módulo C501 e o TSH e T4 livre por técnica de eletroquimioluminescência no aparelho COBAS 6000-módulo C601 da Roche-Hitachi.

Todas as dosagens citadas, com exceção de GH basal e IGF-1, foram realizadas no Laboratório do Hospital de Clínicas da UFTM.

Para a dosagem de GH e IGF-1, o material foi coletado, centrifugado, refrigerado e encaminhado para o Laboratório Hermes Pardini, que realizou a

análise através do método de quimioluminescência, utilizando o equipamento IMMULITE XPI, fabricante SIEMENS.

#### 5.3.3.2 Apo A, Apo B e homocisteína

O material foi coletado, centrifugado, refrigerado e encaminhado para a análise no Laboratório de apoio Hermes Pardini. A Apo A e Apo B foram determinadas pelo método de turbidimetria, utilizando o aparelho AU 5800 do Fabricante BECKMAN COULTER. A homocisteína foi dosada utilizando o método de quimioluminescência através do equipamento ARCHITECT i2000 do Fabricante ABBOTT.

#### 5.3.3.3 Leptina

A leptina foi dosada no Laboratório Central do Hospital de Clínicas da UFTM através do método ELISA, no aparelho Mindray MR-96A. A sensibilidade do teste é de 0,7 ng/mL com variabilidade intra-ensaio de 6,2% e inter-ensaio de 6,6%.

### 5.3.4 Caracterização das alterações laboratoriais

Foram adotados os seguintes valores de referência normal, segundo especificações do laboratório da UFTM:

- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): 4,8 – 5,9%
- Ferritina:
  - Pré-menopausa: 10 – 100 ng/mL
  - Pós-menopausa: 10 – 280 ng/mL
  - Homem: 29 – 300 ng/mL
- Ácido úrico:
  - Mulher: < 5,7 mg/dL
  - Homem: < 65 anos: < 7,0 mg/dL
  - Homem:> 66 anos: < 8,4 mg/dL

- 25- Hidroxivitamina D (25OH-D): Deficiência: < 20,0 ng/mL  
Insuficiência: 20,0 a 29,0 ng/mL  
Suficiência: ≥ 30,0 ng/mL
- Apolipoproteína A (Apo A): Homem: 105-175 mg/dL  
Mulher: 105-205 mg/dL
- Apolipoproteína B (Apo B): Homem: 60-140 mg/dL  
Mulher: 55-130 mg/dL
- Homocisteína: Homem: 5,46-16,20micromol/L  
Mulher: 4,44-13,56micromol/L
- Leptina: Homens: 2 – 5,6 ng/mL  
Mulher: 3,7 – 11,1 ng/mL
- IGF-1 – somatomedina C: 19 a 21 anos: 117 a 323 ng/mL  
22 a 24 anos: 98 a 289 ng/mL  
25 a 29 anos: 83 a 259 ng/mL  
30 a 34 anos: 71 a 234 ng/mL  
35 a 39 anos: 63 a 223 ng/mL  
40 a 44 anos: 53 a 219 ng/mL  
45 a 49 anos: 53 a 215 ng/mL  
50 a 54 anos: 48 a 209 ng/mL  
55 a 59 anos: 44 a 210 ng/mL  
60 a 64 anos: 43 a 220 ng/mL  
65 a 69 anos: 40 a 225 ng/mL  
70 a 79 anos: 35 a 216 ng/mL  
80 90 anos: 30 a 208 ng/mL
- Creatinina: 0,4 – 1,4 mg/dL
- Uréia: < 65 anos: < 50 mg/dL  
> 65 anos: < 71 mg/dL

- TSH: 0,2 – 4,2 mUI/L
- T4I: 0,93 – 1,7 ng/dL

De acordo com a “Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose - 2017”, os valores referenciais e de alvo terapêutico do perfil lipídico em adultos depende da categoria de risco (ANEXO B) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Os participantes foram classificados em: muito alto, alto, intermediário e baixo risco de acordo com o Escore de Risco Global (ERG) sugerido na última “Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose - 2017”. Ele estima o risco de infarto agudo do miocárdio, AVC, fatais ou não, ou insuficiência vascular periférica em 10 anos. O cálculo foi realizado através de aplicativo obtido no site do Departamento de Aterosclerose da SBC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose insulina de jejum  $\geq 15$  microU/mL é considerada alteração metabólica (ANDREASSEN et al., 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Níveis de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL e aqueles  $\geq 126$  mg/dL, em duas ocasiões, serão classificados como glicemia de jejum alterada e diabetes mellitus, respectivamente, de acordo com os critérios do *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* (2003). Da mesma forma, níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ , em duas ocasiões, serão alocados como diabéticos e níveis entre 5,7 a 6,4% classificados como pré-diabéticos.

O valor de referência para o HOMA-IR para a população brasileira, segundo o estudo BRAMS é:  $\geq 18$  anos: normal  $< 2,7$  e aumentado  $\geq 2,7$  (GELONEZE et al., 2009). Segundo a SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2016) em sua Diretriz 2015-2016, com base em Stern et al., 2005 a presença de resistência insulínica deve ser avaliada com base em 03 parâmetros: 1) IMC  $>28,9$  kg/m<sup>2</sup> , 2) HOMA-IR  $>4,65$  ou 3) IMC  $>27.5$  kg/m<sup>2</sup> associado à HOMA-IR  $>3,6$ .

### **5.3.5 Procedimento para avaliação da espessura média intimal**

#### *5.3.5.1 Ultrassonografia doppler de carótidas e vertebrais*

A presença de aterosclerose carotídea e as medidas da espessura da camada íntima-média da carótida interna de ambos os lados foi realizada pela equipe de radiologia do HC-UFTM, utilizando o aparelho ultrassonográfico da marca Toshiba APLIO 400 (Japan, julho/2015).

Os sujeitos da pesquisa foram posicionados em posição supina, com rotação da cabeça de 45 graus para o lado contrário à artéria examinada.

O exame permite analisar a anatomia (incluindo a presença de aterosclerose) e o comportamento do fluxo sanguíneo. É utilizado como forma de rastreamento e estratificação dos pacientes quanto ao risco cardiovascular. A presença de espessamento da parede desses vasos confere ao paciente um status de maior risco de eventos cardiovasculares futuros.

Aumento da espessura do complexo íntima-média maior do que 0,8 mm pode indicar aterosclerose incipiente, sendo que valor maior do que 1,5 mm já é considerado aterosclerose (CASELLA FILHO et al., 2003).

### **5.3.6 Procedimento para avaliação do ritmo cardíaco**

#### *5.3.6.1 Eletrocardiograma*

Os pacientes foram submetidos à realização do ECG de 12 derivações, no aparelho Bionet model CardioCare-2000 (Korea). Para isso foram colocados 6 eletrodos precordiais e 4 eletrodos nos membros. Os primeiros foram colocados na caixa torácica: V1 foi posicionado no quarto espaço intercostal, na margem direita do esterno; V2 no quarto espaço intercostal, à esquerda do esterno; V3 instalado entre V2 e V4; V4 foi então posicionado no 5º espaço intercostal, na linha hemiclavicular; V5 na linha axilar anterior, no mesmo nível que V4; V6 na linha axilar média, ao mesmo nível que V4 e V5.

Para as conexões periféricas, os eletrodos RA (braço direito – VERMELHO) e LA (braço esquerdo – AMARELO) foram colocados em qualquer lugar entre o punho

e o cotovelo. Os eletrodos RL (perna direita– PRETO) e LL (perna esquerda – VERDE) foram posicionados logo acima do tornozelo.

Através do ECG foi possível analisar o ritmo cardíaco. Presença de arritmias, extrassístoles ventriculares e supraventriculares, bloqueios de ramo esquerdo e direito, bloqueios átrio-ventriculares, alterações de repolarização ventricular, desvio de eixo, sobrecarga ventricular esquerda e direita, frequência cardíaca e presença de isquemia foram estudadas.

O exame foi realizado na sala de ECG, localizada no setor de Métodos gráficos do Hospital.

### **5.3.7 Procedimento para avaliação da função e estrutura cardíaca**

#### *5.3.7.1 Ecodopplercardiograma transtorácico*

Este exame foi realizado no departamento de Ecocardiografia do Hospital de Clínicas da UFTM, em parceria com o Serviço de Cardiologia. Todos os pacientes foram colocados na posição de decúbito lateral esquerdo, após um período de repouso de 10 min de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (LANG et al., 2015).

O aparelho da marca Philips iE33 (Bothell, WA, USA) foi utilizado para a realização de ecodopplercardiograma transtorácico. A técnica realizada foi a bidimensional, pois apresenta boa resolução espacial.

Foi possível caracterizar a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE) através do método biplanar de discos (regra de Simpson modificada). A técnica de *speckle tracking* foi utilizada para avaliar a deformação cardíaca, através do *global longitudinal strain* (GLS).

As seguintes variáveis foram obtidas através do exame: diâmetro da aorta (AO), diâmetro do átrio esquerdo (AE), índice do volume do átrio esquerdo (IVAE), volume diastólico do ventrículo esquerdo (VdVE) e sistólico final do VE (VsVE), fração de ejeção do VE (FE), cálculo de massa do VE [pela fórmula do Devereux (1987) de acordo com a Convenção de Pen] (IMVE) (LANG et al., 2005), espessura do septo interventricular (SpVE), septo da parede posterior (PpVE), velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral (E') e relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio (E/E'). Além do estudo da válvula aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar.

A massa do ventrículo esquerdo, o volume do átrio esquerdo e o volume sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo foram corrigidos pela superfície corpórea, de acordo com a fórmula de Mosteller (MOSTELLER, 1987).

Os registros foram feitos por um único investigador sem fazer distinção entre pacientes acromegálicos ou grupo comparativo, bem como a resposta individual dos pacientes acromegálicos em relação ao tratamento.

### 5.3.8 Caracterização das alterações ecocardiográficas

De acordo com as Recomendações para quantificação de câmaras cardíacas por ecocardiografia em adultos (2015), os valores referenciais usados foram:

- AO – sexo masculino  $\leq 34$  mm; sexo feminino  $\leq 30$  mm.
- AE  $\leq 40$  mm
- IVAE  $\leq 34$  ml/m<sup>2</sup>
- VdVE – sexo masculino  $\leq 74$  ml/m<sup>2</sup>; sexo feminino  $\leq 61$  ml/m<sup>2</sup>
- VsVE – sexo masculino  $\leq 31$  ml/m<sup>2</sup>; sexo feminino  $\leq 24$  ml/m<sup>2</sup>
- DdVE – sexo masculino  $\leq 58$  mm; sexo feminino  $\leq 54$  mm
- FE – sexo masculino  $\geq 52\%$ ; sexo feminino  $\geq 54\%$
- SpVE – sexo masculino  $\leq 10$  mm; sexo feminino  $\leq 9$  mm
- PpVE – sexo masculino  $\leq 10$  mm; sexo feminino  $\leq 9$  mm
- IMVE (índice de massa do VE): sexo masculino  $\leq 115$  gr/m<sup>2</sup>; sexo feminino  $\leq 95$  gr/m<sup>2</sup>
- E/e'  $\leq 15$
- E'  $\geq 7$  cm/seg
- GLS (Strain Longitudinal Global): -16% a -22%

### 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inseridos em planilha do programa Excel ®, com dupla digitação para validação. Posteriormente, os dados foram importados para o *software* Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 23 para proceder análise estatística. As variáveis foram submetidas inicialmente à análise descritiva,



expressas a partir de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo). Para verificar o comportamento das variáveis quanto à normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk enquanto a análise de homogeneidade das variâncias verificada pelo teste de Levene. Quando não atendidos os pressupostos de normalidade ou verificada homogeneidade de variâncias, as variáveis foram transformadas através de  $\sqrt{x}$ ,  $\log x$  e *boxcox*.

As comparações entre as médias foram feitas utilizando o teste *t* de *Student* para dois grupos independentes ou ANOVA unidirecional seguido do teste de comparações múltiplas de Tukey para comparar as médias entre três ou mais grupos. Para verificar a correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson quando atendidos os pressupostos de normalidade ou coeficiente de correlação de Spearman em caso contrário.

O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) ou entre 5 e 6% (*borderline* -  $0,05 < p < 0,06$ ).

## 5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos (CEP) da UFTM, sendo o protocolo nº 2307012 (ANEXO B).

Os pacientes acromegálicos e o grupo comparativo foram esclarecidos sobre o projeto de pesquisa (APÊNDICE A) e aqueles que aceitaram participar do projeto de estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B).

Todos os participantes da pesquisa se submeteram a consultas clínicas e encaminhamentos para outras especialidades quando necessário, para tratamento de patologias identificadas.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE ESTUDO – DADOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS E COMORBIDADES ASSOCIADAS

A amostra selecionada para o presente estudo foi obtida a partir de arquivo e banco de dados da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia/UFTM no qual se encontram catalogados indivíduos com acromegalia (ANEXO C - Tabela 1).

Segundo o banco de dados, nos últimos 30 anos foram diagnosticados, tratados e seguidos 33 pacientes com acromegalia na Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, sendo que 11 foram a óbito, restando 22 vivos e em seguimento. Todos foram convidados a participar da pesquisa, três se recusaram e 19 aceitaram participar das etapas do estudo, como representado na Figura 4.

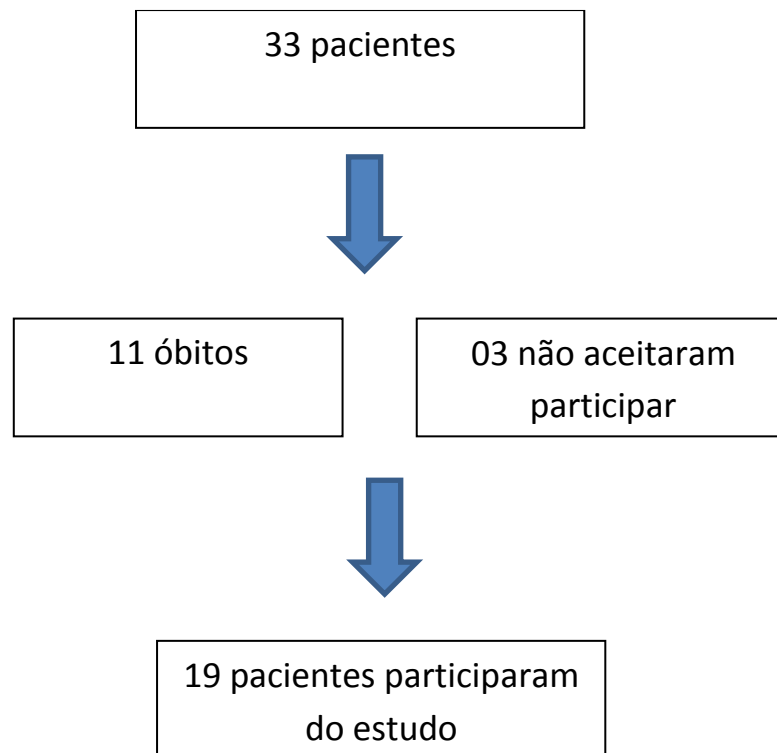


Figure 4 - Algoritmo representando o processo de seleção dos pacientes com acromegalia do estudo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

Dos onze óbitos ocorridos, sete foram devido à infecção (broncopneumonia e infecção urinária), dois devido a eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e embolia pulmonar), uma morte secundária a câncer de mama e uma sem causa conhecida (paciente faleceu em casa).

Os participantes selecionados com acromegalia apresentaram idade entre 19 e 78 anos (mediana=58), sendo 12 (63,2%) do sexo masculino e 7 (36,8%) do sexo feminino. As variáveis antropométricas atuais foram representadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CA (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Tbg
1	60	F	83,5	156	34,18	101	135	85	não
2	76	M	75	175	24,4	89	130	85	não
3	26	M	123,9	194	32,9	100	120	80	não
4	19	F	70	177	22,3	82	100	60	não
5	58	M	72	172	24,3	85	120	70	sim
6	40	M	118,8	185	34,7	97	140	100	não
7	54	F	77	155	32	102	120	80	não
8	45	M	79,5	184	23,4	85	140	90	não
9	28	M	116,6	205	27,7	91	140	100	não
10	61	M	172	192	46,6	93	130	80	não
11	58	M	95,5	174	31,5	107	110	70	não
12	51	F	65,9	150,2	29,9	90	130	80	sim
13	64	M	100	181	30,5	97	130	80	não
14	37	F	70,5	160	27,5	83	150	90	não
15	64	M	88	161	33,9	92	140	80	não
16	72	F	84,2	163	31,6	115	140	100	não
17	60	F	66,3	154,5	27,9	90	130	90	não
18	56	M	88	181,8	26,8	93	130	80	não
19	78	M	66	171	22,5	85	120	70	não
Média	53,0		90,1	173,2	29,7	93,5	129,2	82,6	
DP	13,2		26,8	15,2	5,8	8,7	12,0	10,8	
Mediana	58,0		83,5	174	29,9	92,0	130,0	80,0	
Mínimo	19,0		65,9	150,2	22,3	82,0	100,0	60,0	
Máximo	78,0		172,0	205,0	46,6	115,0	150,0	100,0	

Fonte: A autora, 2019

Nota: IMC: índice de massa corporal; CA: Circunferência abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Tbg: Tabagismo

Em relação ao estado nutricional, os pacientes apresentaram média de IMC de  $29,7 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, sendo normal em 5 (26,3%), sobrepeso em 5 (26,3%), obesidade grau I em 8 (42%) e obesidade grau III em 1 (5,3%) paciente. A circunferência abdominal foi de  $93,5 \pm 8,7$  cm, sendo normal em 4 (21,0%) e aumentada em 15 (78,9%). A pressão arterial sistólica foi de  $129,2 \pm 12,0$  e a diastólica de  $82,6 \pm 10,8$ , sendo considerada normal em 13 (68,4%) e aumentada em 6 (31,6%). Apenas 2 (10,5%) pacientes se declararam tabagistas.

Os pacientes com acromegalia haviam sido previamente submetidos a tratamento, sempre com a finalidade de normalizar as concentrações de GH e IGF-1.

Na Tabela 2 foram expressas as diferentes modalidades de tratamento às quais os pacientes foram submetidos.

Tabela 2 - Modalidades de tratamento dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Modalidades de tratamento</b>	<b>n</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
CIR.T. (a) + AS (b)	7	1; 3; 4; 7; 13; 14; 19	36,8
CIR.T. + RT (c) + AS	4	10; 16; 17; 18	21
CIR.T. + RT + AS + CABERG	1	19	5,2
AS	2	5; 11	10,5
CIR.T.	4	2; 6; 8; 9	21
CABERG (d)	1	15	5,2

Fonte: A autora, 2019

Nota: a: Cirurgia transesfenoidal; b: Análogo da somatostatina; c: radioterapia; d: cabergolina

Em relação ao tratamento realizado, 7 (36,8%) fizeram cirurgia transesfenoidal e estavam em uso de AS, 4 (21%) faziam uso de AS e já tinham sido submetidos à cirurgia transesfenoidal e radioterapia, 1 (5,2%) fazia uso de cabergolina além de cirurgia prévia, radioterapia e uso de AS, 2 (10,5%) faziam uso apenas de AS e 1 (5,2%) apenas de cabergolina. Quatro pacientes (21%) haviam sido submetidos apenas à cirurgia transesfenoidal e não faziam uso de medicação para tratamento da acromegalia.

Avaliando-se os pacientes quanto à eficácia do tratamento de acordo com as concentrações de GH e IGF-1 previamente descritas e, para fins de estudo, os pacientes foram considerados como apresentando acromegalia ativa ou inativa. Dos 19 participantes, 10 (52,6%) apresentavam doença inativa (GH <1,0 e IGF-1 normal) e 9 (47,3%) com doença ativa, sendo um com valor de GH entre 1,0 a 2,5 ng/mL e IGF-1 aumentado, seis com GH > 2,5 ng/mL e IGF-1 alto e dois com GH alto e IGF-1 normal (Tabela 3).

Tabela 3 - Concentração de GH e IGF-1 do grupo acromegalia, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Concentrações de GH e IGF1 (ng/mL)	n	Casos	%
GH <1; IGF1 normal	10	1; 2; 3; 7; 8; 10; 15; 16; 18; 19	52,6
GH >1 – <2,5; IGF1(↑)	1	12	5,3
GH >2,5; IGF1(↑)	6	5; 6; 9; 11; 13; 14	31,6
GH (↑); IGF-1 normal	2	4; 17	10,5

Fonte: A autora, 2019

Com relação às comorbidades preexistentes, 5 (26,3%) deles apresentaram Diabetes mellitus e 6 (31,6%) pré-diabetes. Hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 10 (52,6%), 2 (10,5%) são tabagistas e 8 (42,1%) apresentam dislipidemia em tratamento medicamentoso (Figura 5). Segundo a classificação de risco cardiovascular, calculada através do escore de risco global (ERG), 10 (52,6%) apresentavam alto risco, 4 (21%) risco intermediário e 5 (26,3%) baixo risco cardiovascular.

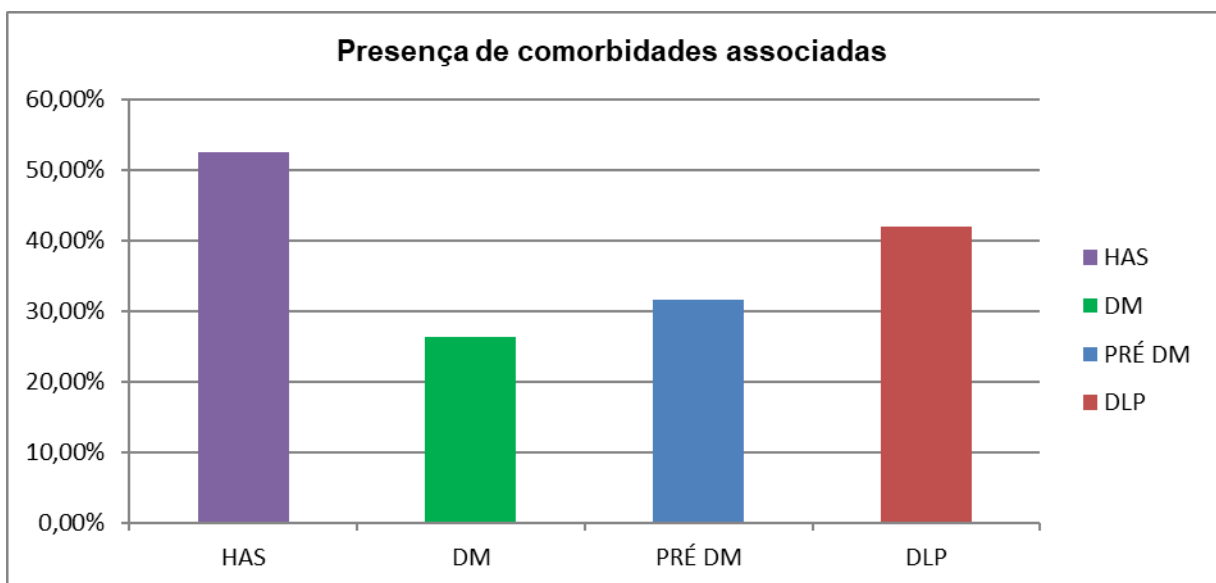


Figure 5 - Presença de comorbidades associadas à acromegalia, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

O grupo comparativo foi constituído a partir de funcionários e acadêmicos que voluntariamente aceitaram participar do estudo com controles pareados por idade e sexo. Apresentaram-se 20 pacientes elegíveis e cujos critérios de exclusão *a priori* foram seguidos ao longo da realização do estudo. Após a realização dos exames, 4 pacientes foram excluídos, resultando ao final em 16 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão (Figura 6).

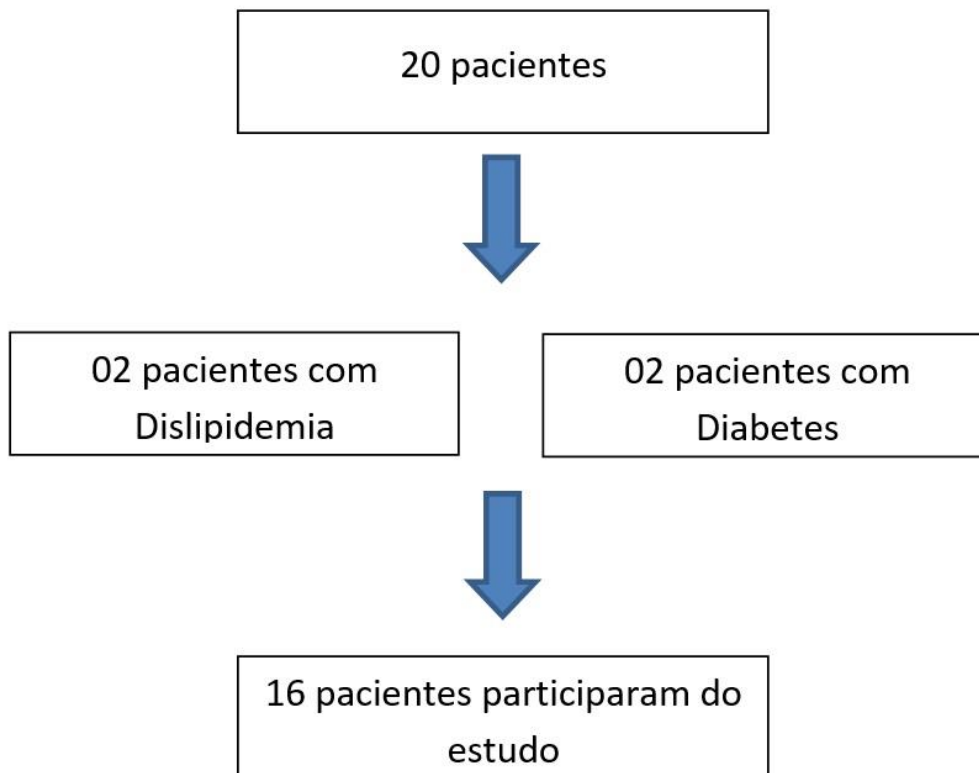


Figure 6 - Algoritmo representando o processo de seleção dos pacientes do grupo comparativo do estudo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

A idade dos mesmos variou de 24 a 72 anos (mediana= 53), sendo 7 (43,8%) do sexo feminino e 9 (56,3%) do masculino.

Características antropométricas e clínicas dos pacientes acromegálicos, divididos em grupo doença ativa e inativa, e do grupo comparativo foram demonstrados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Características antropométricas e clínicas dos pacientes com acromegalia e do grupo comparativo, Uberaba-MG, Brasil, 2019

	GA n= 19	GDI n= 10	GDA n= 9	GC n= 16
Idade (anos)	58,0 (19-78)	59,2 (26 – 78)	46,1 (19 – 64)	53,0 (24 – 72)
Peso (kg)	90,1 ± 26,8	97,1 ± 31,4	86,2 ± 21,7	70,5 ± 10,4
Altura (cm)	173,2 ± 15,2	173,3 ± 14,4	173,2 ± 16,8	167,3 ± 11,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 ± 5,8	30,8 ± 7,1	28,5 ± 3,7	25 ± 2,9
PAS (mmHg)	129,2 ± 12,0	130,5 ± 8,3	127,8 ± 15,6	120,9 ± 9,5
PAD (mmHg)	82,6 ± 10,8	83,0 ± 7,9	82,2 ± 14,0	74,2 ± 6,4
Tempo presumido de doença (anos)	11,5 ± 8,1	14,1 ± 8,1	8,0 ± 7,2	-

Fonte: A autora, 2019

Notas: GA: grupo acromegálico; GDI: grupo doença inativa; GDA: grupo doença ativa; GC: grupo comparativo; IMC: Índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 5 - Dados demográficos e antropométricos dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CA (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Tbg
1	28	M	75,8	186	21,9	70	110	70	não
2	33	M	87,1	178	27,4	65	120	70	não
3	38	F	87,0	174	28,7	85	130	80	não
4	51	F	68,0	155	28,3	82	110	70	não
5	64	F	54,0	154	22,8	70	135	85	não
6	39	M	70,2	172	23,7	65	120	77	não
7	67	F	64,6	158,4	25,8	85	110	70	não
8	36	M	84,0	176	27,1	91	120	80	não
9	54	F	69,0	159	27,2	85	120	70	não
10	55	F	65,0	156	26,7	80	110	60	não
11	24	F	64,0	158	25,6	77	110	70	não
12	52	M	53,0	167	19,0	70	135	80	não
13	69	M	78,0	191	21,3	73	130	80	não
14	72	M	62,0	160	24,2	78	120	70	não
15	54	M	76,0	165	27,9	83	120	80	não
16	54	M	64,1	168	22,7	80	135	75	não
Média	49,4		70,1	167,3	25,0	77,4	120,9	74,2	
DP	14,9		10,5	11,3	2,9	7,8	9,5	6,4	
Mediana	53,0		68,5	166,0	25,7	79,0	120,0	72,5	
Mínimo	24,0		53,0	154,0	19,0	65,0	110,0	60,0	
Máximo	72,0		87,1	191,0	28,7	91,0	135,0	85,0	

Fonte: A autora, 2019

Nota: IMC: índice de massa corporal; CA: Circunferência abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; Tbg: Tabagismo



O grupo comparativo apresentou média de IMC de  $25,0 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup>, sendo normal em 7 (43,7%) e compatível com sobrepeso em 9 (56,3%). A circunferência abdominal foi de  $77,4 \pm 7,8$  cm, sendo normal em 08 (50,0%) e aumentada em 08 (50,0%). Nenhum participante apresentou obesidade, hipertensão arterial ou tabagismo.

Comparações entre IMC e CA dos pacientes acromegálicos e grupo comparativo foram representados na Tabela 6 e figuras 7 e 8.

Tabela 6 - Comparação entre IMC e CA dos pacientes acromegálicos e grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Grupo avaliado	n	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CA (cm)
Acromegálicos Total	19	$29,7 \pm 5,8^{(a)}$	$93,5 \pm 8,7^{(e)}$
Doença Inativa	10	$30,8 \pm 7,1^{(b) (d)}$	$95,7 \pm 9,7^{(f) (h)}$
Doença ativa	9	$28,5 \pm 3,7^{(c) (d)}$	$91,3 \pm 8^{(g) (h)}$
Comparativo	16	$25 \pm 2,9^{(a) (b) (c)}$	$77,4 \pm 7,8^{(e) (f) (g)}$

Fonte: A autora, 2019

Nota: Teste T de Student: a:  $p=0,006$ ; e:  $p < 0,0001$

ANOVA: b:  $p=0,011$ ; c:  $p=0,191$ ; d:  $p=0,522$ ; f:  $p < 0,0001$ ; g:  $p=0,001$ ; h:  $p > 0,05$

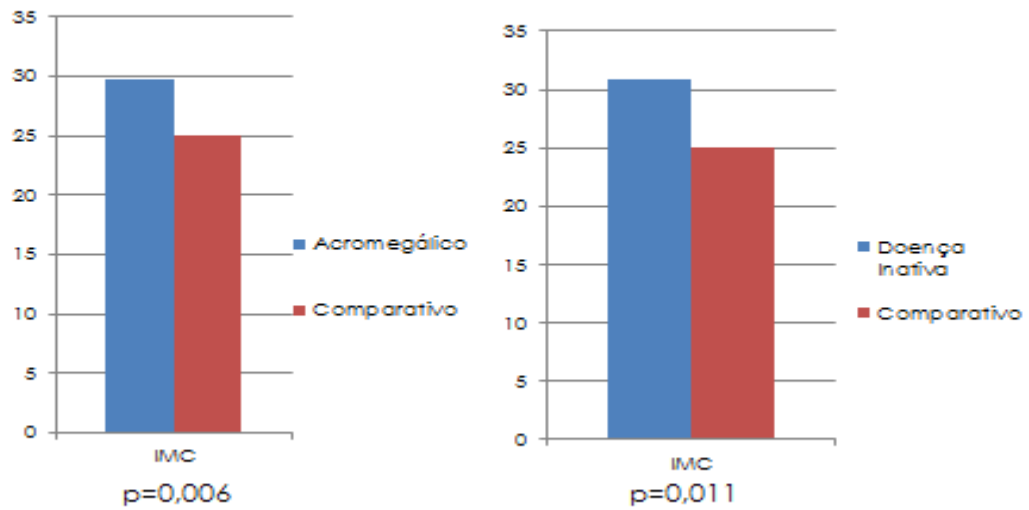


Figure 7 - Comparação do IMC entre o grupos acromegálico *versus* comparativo e entre o grupo doença inativa *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019  
 Fonte: A autora, 2019

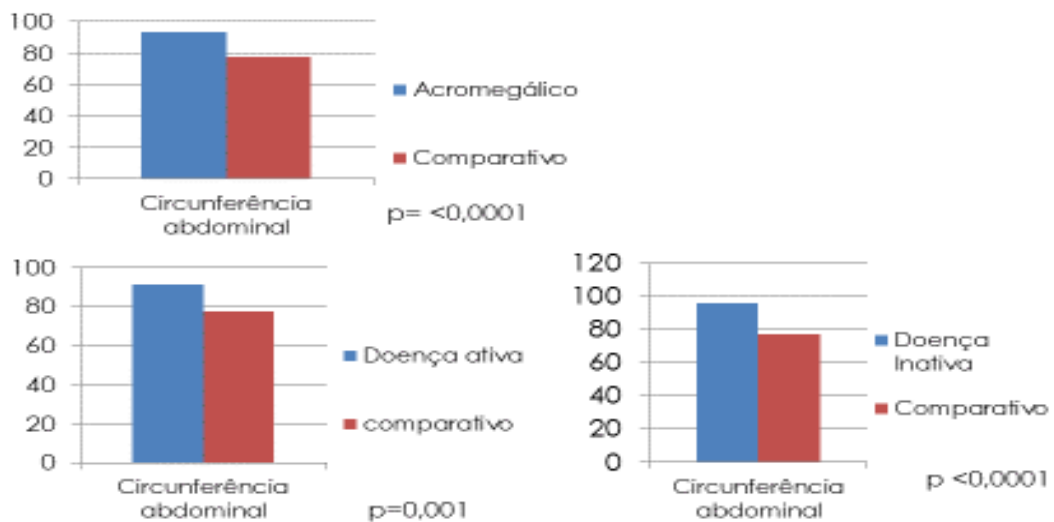


Figure 8 - Comparação da circunferência abdominal entre o grupo acromegálico *versus* comparativo, doença ativa *versus* comparativo e entre doença inativa *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019  
 Fonte: A autora, 2019

Ao compararmos as médias de IMC entre os grupos acromegálicos e comparativo (GC) observou-se média significativamente maior entre o grupo GA ( $29,71 \pm 5,75 \text{ kg/m}^2$ ) em relação ao grupo GC ( $25,0 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ )  $p= 0,006$ . Considerando a atividade da doença, ao compararmos as médias de IMC entre os grupos doença inativa, doença ativa e grupo GC observaram-se média de IMC significativamente maior do grupo doença inativa ( $30,8 \pm 7,1 \text{ kg/m}^2$ ) em relação ao grupo GC ( $25,0 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ )  $p=0,011$ . Não foram observadas diferenças significantes ao se comparar doença inativa e doença ativa ou doença ativa e grupo GC.

Ao compararmos as médias de CA entre os grupos acromegálicos e GC observou-se uma média significativamente maior entre os acromegálicos ( $93,5 \pm 8,9 \text{ cm}$ ) em relação ao grupo GC ( $77,4 \pm 7,8 \text{ cm}$ )  $p < 0,0001$ . Considerando a atividade da doença, ao compararmos as médias de CA entre os grupos (doença inativa, doença ativa e grupo GC) houve diferença significativa entre o grupo doença inativa ( $95,7 \pm 9,7 \text{ cm}$ ) e o grupo GC ( $77,4 \pm 7,8 \text{ cm}$ )  $p < 0,0001$ . O grupo doença ativa também foi significativamente maior ( $91,3 \pm 8,0 \text{ cm}$ ) do que o grupo GC ( $77,4 \pm 7,8 \text{ cm}$ )  $p=0,001$ . Não se observou diferença significativa entre os grupos doença ativa e inativa.

## 6.2 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES LABORATORIAIS DE RISCO CARDIOMETABÓLICO

Os parâmetros considerados marcadores de risco cardiometabólico foram expressos na Tabela 7 (glicose jejum, insulina, Homa IR, HbA1c, ácido úrico e ferritina) e Tabela 8 (lipidograma, ApoA, ApoB e homocisteína) em pacientes acromegálicos e nas Tabelas 9 e 10 em pacientes do grupo GC, respectivamente.

Tabela 7 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	GJ (mg/dL)	Insulina (mcUI/mL)	Homa IR	HbA1c (%)	Ácido úrico (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)
1	115,8	20,3	5,8	5,86	9,3	92,3
2	121,9	4,9	1,5	5,44	5,6	197,9
3	114,0	5,6	1,6	5,59	7,1	282,2
4	79,8	9,3	1,8	5,6	4,5	89,0
5	101,2	6,9	1,7	5,42	4,6	91,1
6	100,0	19,6	4,8	5,49	6,3	309,1
7	111,2	14,5	4,0	5,32	5,9	26,3
8	71,2	4,3	0,8	5,14	4,8	254,4
9	98,3	11,3	2,7	5,38	6,4	99,5
10	87,2	13,2	2,8	5,67	7,8	470
11	183,9	6,2	2,8	6,2	5,7	474,8
12	90,6	18,9	4,2	5,32	3,1	71,1
13	109,5	11,5	3,1	6,24	6,0	123,7
14	109,8	10,2	2,8	5,29	3,3	2,7
15	90,0	6,5	1,4	5,18	4,6	55,3
16	92,9	5,1	1,2	5,64	5,2	80,8
17	105,7	5,9	1,5	6,25	3,9	94,4
18	112,1	6,4	1,8	6,6	7,4	207,5
19	90,0	4,0	0,9	4,97	5,3	239,7
Média	104,5	9,7	2,5	5,6	5,6	171,7
Desvio Padrão	23,4	5,3	1,4	0,4	1,6	137,5
Mediana	101,2	6,9	1,8	5,5	5,6	99,5
Mínimo	71,2	4,0	0,8	5,0	3,1	2,7
Máximo	183,9	20,3	5,8	6,6	9,3	474,8

Fonte: A autora, 2019

Nota: GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada

Tabela 8 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	CT (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)	NÃO-HDL-c (mg/dL)	Apo A (mg/dL)	Apo B (mg/dL)	HOMOCISTEÍNA (micromol/L)
1	145,2	28,0	66,6	253,0	117,2	121,0	72,0	15,1
2	132,4	44,0	78,0	52,0	88,4	115,0	69,0	14,0
3	194,1	47,0	127,9	96,0	147,1	120,0	93,0	11,3
4	182,0	65,0	88,6	142,0	117,0	149,0	85,0	10,1
5	196,7	58,0	121,7	85,0	138,7	133,0	98,0	4,7
6	148,7	18,0	79,5	256,0	130,7	77,0	81,0	7,9
7	198,4	44,0	117,8	183,0	180,0	125,0	90,0	12,0
8	201,7	48,0	140,0	68,0	153,7	117,0	104,0	9,7
9	124,2	39,0	74,3	52,0	85,2	95,0	59,0	11,3
10	181,0	56,0	110,4	73,0	125,0	129,0	94,0	12,0
11	149,2	45,0	77,8	132,0	104,2	130,0	79,0	8,2
12	116,0	36,0	55,4	123,0	80,0	107,0	60,0	12,1
13	96,6	37,0	49,6	50,0	59,6	100,0	48,0	11,9
14	120,6	29,0	72,6	95,0	91,6	82,0	56,0	5,1
15	166,2	50,0	105,4	54,0	116,2	110,0	85,0	10,8
16	174,0	63,0	63,0	117,0	111,0	149,0	76,0	18,7
17	154,4	80,0	61,2	66,0	74,4	156,0	64,0	9,5
18	150,1	52,0	76,1	110,0	98,1	129,0	77,0	13,0
19	145,0	37,0	88,8	96,0	108,0	100,0	68,0	25,6
Média	156,6	46,1	87,0	110,7	111,9	118,1	76,7	11,7
Desvio Padrão	30,8	14,6	26,1	61,7	29,8	21,6	15,3	4,7
Mediana	150,1	45,0	78,0	96,0	111,0	120,0	77,0	11,3
Mínimo	96,6	18,0	49,6	50,0	59,6	77,0	48,0	4,7
Máximo	201,7	80,0	140,0	256,0	180,0	156,0	104,0	25,6

Fonte: A autora, 2019

Nota: CT: colesterol total; HDL-c: HDL-colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; APO A: apolipoproteína A; APO B: apolipoproteína B

Tabela 9 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	GJ (mg/dL)	Insulina (mcUI/mL)	Homa IR	HbA1c (%)	Ácido úrico (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)
1	95,2	5,3	1,2	5,0	4,6	239,2
2	89,1	9,0	1,9	4,3	5,6	481,6
3	96,1	13,4	3,2	4,5	5,9	11,2
4	90,1	18,2	4,04	5,2	4,7	51,6
5	94,6	9,5	2,22	5,8	3,7	62,1
6	88,1	5,8	1,3	4,9	7,0	325,4
7	83,6	7,0	1,4	5,2	4,2	110,2
8	91,0	10,1	2,3	5,7	7,7	85,6
9	90,8	7,9	1,8	5,4	4,5	228,9
10	98,6	5,8	1,4	5,7	3,7	194,7
11	87,0	5,3	1,1	4,9	3,0	23,5
12	88,0	2,3	0,5	4,3	5,4	382,8
13	98,0	16,8	4,7	6,1	7,1	355,7
14	97,6	7,1	1,7	5,5	4,5	235,6
15	92,6	8,1	1,9	5,8	7,6	318,8
16	90,2	3,8	0,9	5,8	5,5	271,7
Média	91,9	8,5	2,0	5,3	5,3	211,2
Desvio Padrão	4,4	4,4	1,1	0,6	1,4	142,0
Mínimo	83,6	2,3	0,5	4,3	3,0	11,2
Máximo	98,6	18,2	4,7	6,1	7,7	481,6

Fonte: A autora, 2019

Nota: GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada

Tabela 10 - Dados laboratoriais considerados como marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>CT (mg/dL)</b>	<b>HDL-C (mg/dL)</b>	<b>LDL-C (mg/dL)</b>	<b>TG (mg/dL)</b>	<b>NA0-HDL (mg/dL)</b>	<b>Apo A (mg/dL)</b>	<b>Apo B (mg/dL)</b>	<b>HOMOCISTEÍNA (micromol/L)</b>
1,0	109,0	37,0	63,6	42,0	72,0	100,0	58,0	9,7
2,0	146,6	46,0	69,4	156,0	100,6	124,0	69,0	11,4
3,0	194,5	73,0	103,5	90,0	121,5	157,0	84,0	8,4
4,0	175,8	57,0	101,4	87,0	118,8	137,0	80,0	9,0
5,0	226,2	35,0	140,0	224,0	191,2	116,0	132,0	8,7
6,0	194,1	54,0	125,5	73,0	140,1	125,0	91,0	8,8
7,0	199,5	62,0	119,9	88,0	137,5	141,0	87,0	7,6
8,0	162,0	35,0	111,2	79,0	127,0	100,0	79,0	10,1
9,0	174,8	66,0	95,6	66,0	108,8	149,0	77,0	7,6
10,0	203,9	48,0	147,0	44,0	155,9	114,0	93,0	10,0
11,0	192,4	50,0	136,0	32,0	142,4	117,0	89,0	6,7
12,0	133,2	71,0	48,0	160,0	80,0	157,0	46,0	16,6
13,0	268,0	40,0	132,0	245,0	181,0	117,0	128,0	10,4
14,0	201,0	49,0	136,8	76,0	152,0	129,0	98,0	11,8
15,0	232,0	34,0	122,8	377,0	198,2	119,0	116,0	10,7
16,0	187,8	36,0	97,4	272,0	151,8	112,0	70,0	15,8
Média	187,5	49,6	109,3	131,9	136,2	125,9	87,3	10,2
Desvio Padrão	38,6	13,2	29,1	99,1	36,2	17,9	23,2	2,7
Mediana	193,2	48,5	115,5	87,5	138,8	121,5	85,5	9,8
Mínimo	109,0	34,0	48,0	32,0	72,0	100,0	46,0	6,7
Máximo	268,0	73,0	147,0	377,0	198,2	157,0	132,0	16,5

Fonte: A autora, 2019

Nota: CT: colesterol total; HDL-c: HDL-colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B

Os parâmetros para avaliação do risco cardiometabólico que estavam alterados foram descritos e demonstrados na Tabela 11.

Tabela 11 - Parâmetros alterados para avaliação de risco cardiometabólico no grupo acromegálico e no grupo GC, Uberaba-MG, Brasil, 2019

Parâmetro alterado	Acromegálicos (n=19) n (%)	GC (n=16) n (%)
GJ aumentada	11 (57,8%)	0
Insulina aumentada	3 (15,7%)	2 (12,5%)
HOMA-IR aumentada	8 (42%)	3 (18,8%)
HbA1c aumentada	4 (21%)	5 (31,3%)
AU aumentado	5 (26,3%)	4 (21%)
Ferritina aumentada	3 (15,8%)	5 (31,3%)
CT aumentado	15 (78,9%)	9 (56,3%)
HDL-c baixo	7 (36,8%)	5 (31,3%)
LDL-c aumentado	8 (42%)	3 (18,8%)
TG aumentado	3 (15,7%)	6 (37,5%)
Não-HDL-c aumentado	8 (42%)	3 (18,8%)
Apo A baixa	5 (26,3%)	1 (6,25%)
Apo B baixa	1 (5,2%)	3 (18,8%)
Homocisteína baixa	1 (5,2%)	0

Fonte: A autora, 2019

Notas: GC: grupo comparativo; GJ: glicemia de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; AU: ácido úrico; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; LDL-c: LDL-colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL-colesterol; não-HDL-c: não-HDL-colesterol.

Em relação aos marcadores de risco cardiometabólico dos pacientes com acromegalia, 8 (42%) dos pacientes apresentavam glicemia de jejum normal e 11 (57,8%) glicemia de jejum alterada. Quanto à insulina de jejum, 16 (84,2%) tinham insulina normal e 3 (15,7%) tinham insulina aumentada; 11 (57,8%) tinham HOMA-IR normal e 8 (42%) apresentavam HOMA-IR aumentado. Com relação à HbA1c, 15 (78,9%) tinham exame normal e 4 (21%) tinham HbA1c aumentada. Dos 19 pacientes, 14 (73,7%) estavam com ácido úrico normal, contra 5 (26,3%) com ácido úrico aumentado. A ferritina estava normal em 15 (78,9%) dos pacientes, enquanto 3 (15,8%) apresentavam ferritina aumentada e 1 (5,2%) com ferritina diminuída.



Analisando o lipidograma, que foi realizado com todos os pacientes em jejum, 4 (21%) estavam com CT e 15 (78,9%) apresentavam CT aumentado. Observa-se que 12 (63,2%) tinham HDL-c normal e 7 (36,8%) apresentavam HDL diminuído. Com relação ao LDL-c, 11 (57,8%) apresentava exame normal e 8 (42%) com LDL-c aumentado; 14 (73,6%) com triglicerídeos normais e 3 (15,7%) dos pacientes apresentavam aumento no triglicerídeos. O não-HDL-c estava normal em 11 (57,8%) dos pacientes e aumentado em 8 (42%).

A Apo A foi normal em 14 (73,6%) dos pacientes e reduzida em 5 (26,3%). Apenas 1 (5,2%) apresentou Apo B reduzida e 18 (94,7%) normal. Com relação à homocisteína, 15 (78,9%) dos pacientes apresentavam o exame normal, contra 4 (21%) alterado. Destes, 3 (15,7%) com valor aumentado e 1 (5,2%) com valor diminuído.

Em relação aos marcadores de risco cardiometabólico do grupo GC, todos os pacientes apresentavam glicemia de jejum normal, 14 (87,5%) estavam com insulina normal e 2 (12,5%) tinham insulina aumentada. Enquanto 13 (81,2%) estavam com HOMA-IR normal e 3 (18,8%) apresentavam HOMA-IR aumentado. Com relação à HbA1c, 11 (68,8%) tinham exame normal e 5 (31,3%) estavam com HbA1c aumentada.

Dos 16 pacientes, 12 (75%) estavam com ácido úrico normal e 4 (21%) com ácido úrico aumentado. A ferritina estava normal em 11 (68,8%) dos pacientes, enquanto 5 (31,3%) apresentavam ferritina aumentada.

Analisando o lipidograma, que foi realizado com todos os pacientes em jejum, 7 (43,8%) apresentavam CT normal e 9 (56,3%) CT aumentado. Observa-se que 11 (68,8%) tinham HDL-c normal e 5 (31,3%) apresentavam HDL diminuído. Com relação ao LDL-c, 13 (81,3%) apresentavam exame normal e 3 (18,8%) com LDL-c aumentado; 6 (37,5%) dos pacientes apresentavam triglicerídeos aumentado, em comparação à 10 (62,5%) com triglicerídeos normais. O não-HDL-c estava normal em 13 (81,3%) dos pacientes e alterado em 3 (18,8%) pacientes.

A Apo A foi normal em 15 (93,8%) dos pacientes e reduzida em 1 (6,25%); 13 (81,3%) apresentavam Apo B normal e 3 (18,8%) com Apo B alterada (1 com resultado aumentado e 2 com resultado diminuído). Com relação à homocisteína, 15 (93,8%) dos pacientes apresentavam o exame normal, contra 1 (6,3%) aumentado.

O TSH, T4I, uréia e creatinina foram dosados com o objetivo de excluir possíveis comorbidades que impedissem a participação no estudo, por serem

critérios de exclusão. Todos os pacientes apresentam função renal e tireoidiana normais.

Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo GC foram representadas nas Tabelas 12, 13 e 14 e nas figuras 9, 10 e 11.

Tabela 12 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (variáveis de controle glicêmico), Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	GJ (mg/dL)	HbA1c (%)	Insulina (mcUI/mL)	HOMA-IR
Acromegálicos	19	104,5 ± 23,3 <sup>(a)</sup>	5,6 ± 0,43 <sup>(e)</sup>	9,7 ± 5,3 <sup>(i)</sup>	2,5 ± 1,4 <sup>(m)</sup>
Doença inativa	10	100,6 ± 16,4 <sup>(b) (d)</sup>	5,5 ± 0,5 <sup>(f) (h)</sup>	8,4 ± 5,5 <sup>(j) (L)</sup>	2,2 ± 1,6 <sup>(n) (p)</sup>
Doença Ativa	9	108,7 ± 29 <sup>(c) (d)</sup>	5,7 ± 0,4 <sup>(g) (h)</sup>	11,0 ± 5,0 <sup>(k) (L)</sup>	2,8 ± 1,1 <sup>(o) (p)</sup>
Comparativo	16	91,9 ± 4,4 <sup>(a) (b) (c)</sup>	5,3 ± 0,5 <sup>(e) (f) (g)</sup>	8,5 ± 4,4 <sup>(i) (k) (k)</sup>	1,9 ± 1,1 <sup>(m) (n) (o)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Nota: GJ: Glicemia de jejum; HbA1c: Hemoglobina glicada

Teste T de Student: a:p= 0,033; e:p= 0,048; i:p= 0,460

ANOVA: b:p= 0,441; c:p= 0,069; d:p= 0,576; f:p= 0,369; g:p= 0,121; h:p= 0,798; j:p> 0,05; k:p= 0,415; L:p= 0,488; m:p= 0,247; n:p= 0,924; o:p= 0,248; p :p= 0,494

Tabela 13 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (lipidograma), Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	CT (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	LDL-c (mg/dL)	TG (mg/dL)	Não-HDL-c (mg/dL)
Acromegálicos	19	156,7 ± 30,8 <sup>(a)</sup>	46,1 ± 14,6 <sup>(e)</sup>	87 ± 26,1 <sup>(i)</sup>	110,7 ± 61,7 <sup>(m)</sup>	111,9 ± 29,8 <sup>(q)</sup>
Doença inativa	10	168,8 ± 24,9 <sup>(b) (d)</sup>	46,9 ± 9,7 <sup>(f) (h)</sup>	97,4 ± 26,7 <sup>(j) (L)</sup>	110,2 ± 63,1 <sup>(n) (p)</sup>	124,5 ± 27,9 <sup>(r) (t)</sup>
Doença Ativa	9	143,2 ± 32,3 <sup>(c) (d)</sup>	45,2 ± 19,2 <sup>(g) (h)</sup>	75,6 ± 21,2 <sup>(k) (L)</sup>	111,2 ± 63,9 <sup>(o) (p)</sup>	97,9 ± 26,7 <sup>(s) (t)</sup>
Comparativo	16	187,6 ± 38,6 <sup>(a) (b) (c)</sup>	49,6 ± 13,2 <sup>(e) (f) (g)</sup>	109,4 ± 29,2 <sup>(i) (j) (K)</sup>	131,9 ± 99,2 <sup>(m) (n) (o)</sup>	136,2 ± 36,2 <sup>(q) (r) (s)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Nota: CT: colesterol total; HDL-c: HDL-colesterol; LDL-c: LDL-colesterol; TG: Triglicerídeos; Não-HDL-c: não HDL colesterol

Teste T de Student: a:p= 0,013; e:p= 0,471; i:p= 0,023; m:p= 0,464; q: p= 0,037

ANOVA: b:p= 0,363; c:p= 0,009; d:p= 0,237; f:p= 0,888; g:= 0,745, h:p= 0,964; j:p= 0,513; k:p= 0,013; L:p= 0,194; n:p= 0,790; o:p= 0,818; p:p >0,05; r:p= 0,637; s: p= 0,019; t: p= 0,181

Tabela 14 - Comparações entre os marcadores de risco cardiometabólico nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo (ácido úrico, ferritina, APO A, APO B e homocisteína), Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	Ácido úrico (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	ApoA (mg/dL)	ApoB (mg/dL)	Homocisteína (micromol/L)
Acromegálicos	19	5,6 ± 1,6 <sup>(a)</sup>	171,7 ± 137,5 <sup>(e)</sup>	118,1 ± 21,6 <sup>(i)</sup>	76,5 ± 15,4 <sup>(m)</sup>	11,7 ± 4,7 <sup>(q)</sup>
Doença inativa	10	6,3 ± 1,5 <sup>(b) (d)</sup>	190,6 ± 133,5 <sup>(f) (h)</sup>	121,5 ± 13 <sup>(j) (L)</sup>	82,8 ± 12,2 <sup>(n) (p)</sup>	14,2 ± 4,7 <sup>(r) (t)</sup>
Doença Ativa	9	4,9 ± 1,3 <sup>(c) (d)</sup>	150,6 ± 146,7 <sup>(g) (h)</sup>	114,3 ± 28,7 <sup>(k) (L)</sup>	70 ± 16,4 <sup>(p) (o)</sup>	8,9 ± 2,7 <sup>(s) (t)</sup>
Comparativo	16	5,3 ± 1,4 <sup>(a) (b) (c)</sup>	211,2 ± 142 <sup>(e) (f) (g)</sup>	125,9 ± 17,9 <sup>(i) (j) (k)</sup>	87,3 ± 23,2 <sup>(m) (n) (o)</sup>	10,2 ± 2,7 <sup>(q) (r) (s)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Nota: Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B

Teste T de Student: a:p= 0,528; e:p= 0,410; i:p= 0,261; m:p= 0,117; q: p= 0,253

ANOVA: b:p= 0,528; c:p= 0,205; d:p=0,090; f:p= 0,931; g:= 0,563; h:p= 0,811; j:p= 0,853; k:p= 0,365; L:p= 0,721; n:p= 0,827; o:p= 0,089; p:p= 0,321; r: p= 0,017; s: p= 0,673; t: p= 0,006

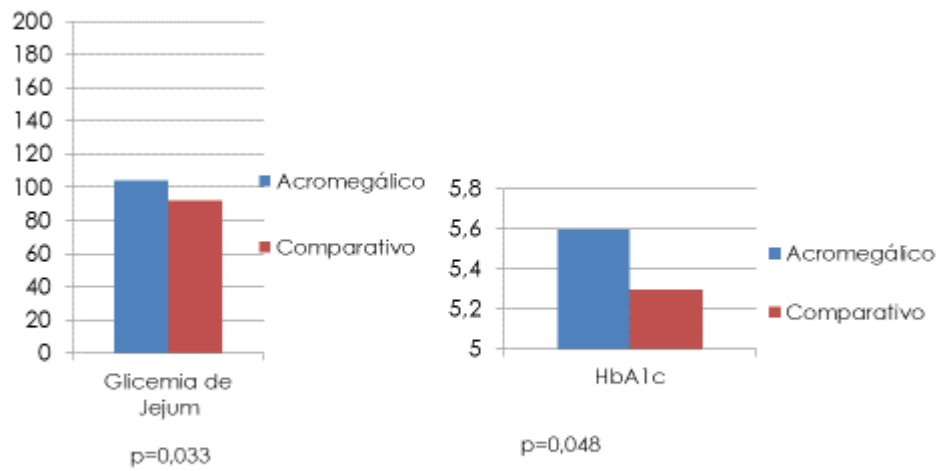


Figure 9 - Comparação da glicemia de jejum e hemoglobina glicada entre o grupo acromegálico *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

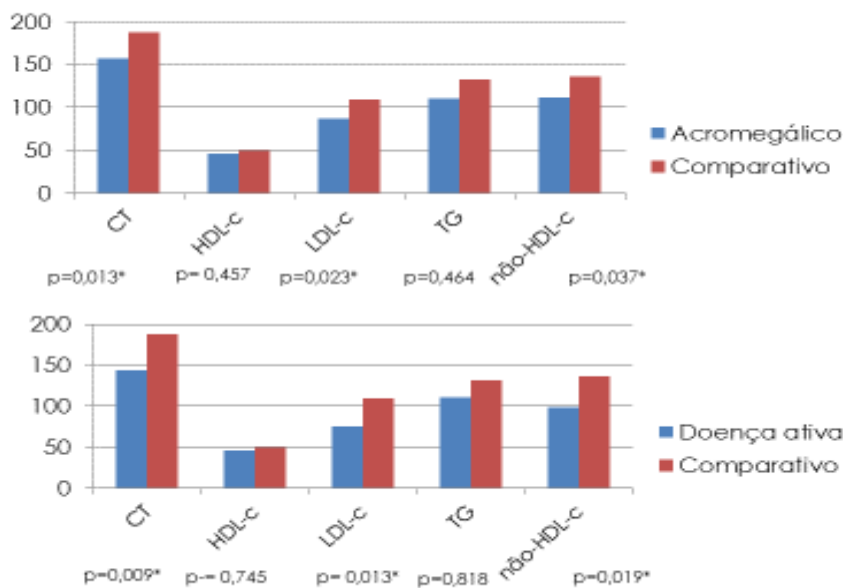


Figure 10 - Comparação do colesterol total e frações entre o grupo acromegálico *versus* comparativo e entre doença ativa *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

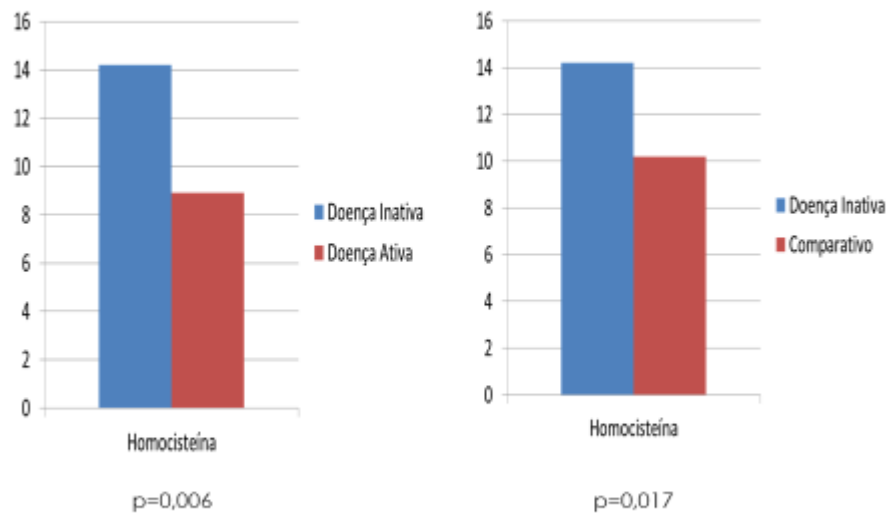


Figure 11 - Comparação da homocisteína entre o grupo doença inativa *versus* ativa e entre doença inativa *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

Ao compararmos as médias entre o grupo acromegálico e o grupo GC em relação à glicemia de jejum, o grupo acromegálico apresentou média significativamente maior de glicemia de jejum ( $104,5 \pm 23,3$  mg/dL) e hemoglobina glicada ( $5,6 \pm 0,4$  %) do que o grupo GC ( $91,9 \pm 4,4$  mg/dL) e ( $5,3 \pm 0,6$  %)  $p=0,033$ , respectivamente. Em relação à Homa-IR, insulina, ácido úrico e ferritina não foram observadas diferenças significativas ao comparar as médias entre os dois grupos (acromegálicos e grupo GC).

Ao compararmos as médias entre os três grupos (doença inativa, doença ativa e GC) em relação à glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina, Homa-IR, ácido úrico e ferritina, não houve diferença estatística significativa entre eles.

Ao compararmos as médias de homocisteína, Apo A e Apo B entre os grupos acromegálicos e GC não foram observadas diferenças significativas.

Em relação às médias de homocisteína, observou-se que o grupo doença inativa apresentou média significativamente maior ( $14,2 \pm 4,7$  micromol/L) do que o grupo doença ativa ( $9,0 \pm 2,7$  micromol/L)  $p= 0,003$  e o grupo GC ( $10,2 \pm 2,7$  micromol/L)  $p= 0,003$ . Não se observou diferença significativa entre o grupo GC e o grupo doença ativa.

Não foram observadas diferenças significativas ao compararmos as médias de Apo A e Apo B entre os grupos (doença inativa, doença ativa e GC).

Ao compararmos as médias de CT, LDL-c, não HDLc entre os grupos acromegálicos e GC observou-se uma média significativamente menor no grupo acromegálico (CT=156,6 ± 30,8 mg/dL), (LDL-c= 87,0 ± 26,1 mg/dL), (não HDL-c= 111,9 ± 29,8 mg/dL) do que no grupo GC (CT= 187,5 ± 38,6 mg/dL) p=0,013, (LDL-c= 109,4 ± 29,2 mg/dL) p=0,023 e (não-HDL-c=136,2 ± 36,2 mg/dL) p= 0,037, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as médias de TG e HDL-c entre os dois grupos.

Ao compararmos a média, entre os três grupos (doença inativa, doença ativa e GC), em relação ao perfil lipídico observamos o CT significativamente maior no grupo GC (187,5 ± 38,6 mg/dL) em relação ao grupo doença ativa (143 ± 32,3 mg/dL) p= 0,013. Não se observou diferença entre o grupo GC e o grupo doença inativa e nem entre o grupo doença inativa e doença ativa. Em relação ao LDL-c, o grupo GC apresentou média significativamente maior (109,4 ± 29,2 mg/dL) do que o grupo doença ativa (75,6 ± 21,3 mg/dL) p=0,018. O grupo GC apresentou ainda colesterol não HDL significativamente maior (136,2 ± 36,2 mg/dL) em relação ao grupo doença ativa (97,9 ± 26,6 mg/dL) p= 0,025.

Não foram observadas diferenças significativas ao compararmos as médias de TG e HDL-c entre os grupos.

### 6.3 ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES HORMONAIIS

Os parâmetros hormonais foram expressos na Tabela 15 (25OHD e leptina) em pacientes acromegálicos e na Tabela 16 em pacientes do grupo GC.



Tabela 15 - Dados laboratoriais hormonais dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>25OH-D (ng/mL)</b>	<b>Leptina (ng/mL)</b>	<b>GH (ng/mL)</b>	<b>IGF-1 (ng/mL)</b>
1	30,4	14,1	0,31	126
2	23,6	3,6	0,38	129
3	22,8	11,2	0,36	238
4	37,3	20,7	3,77	158
5	28,9	0,8	4,59	663
6	43,5	2,5	2,66	626
7	30,6	16,6	0,19	206
8	32,2	0,5	0,47	301
9	36,3	1,8	8,2	588
10	26,9	39,5	0,66	70
11	35,9	2,3	2,94	649
12	57,8	18,4	1,57	426
13	32,0	4,3	2,56	338
14	27,9	19,7	34,9	545
15	47,8	7,6	0,42	208
16	38,2	34,8	0,33	114
17	31,9	3,3	1,98	193
18	27,7	0,9	0,46	320
19	38,3	1,0	0,74	136
Média	34,2	10,7	7,1	317,57
Desvio Padrão	8,6	11,7	7,85	202,94
Mediana	32,0	4,3	0,74	238
Mínimo	22,8	0,5	0,19	70
Máximo	57,8	39,5	34,9	663

Fonte: A autora, 2019

Nota: 25OH-D: 25-hidroxivitamina D

Tabela 16 - Dados laboratoriais hormonais dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	25OH-D (ng/mL)	Leptina (ng/mL)	GH (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)
1	14,1	1,4	0,05	121
2	11,9	6,7	0,06	226
3	34,2	6,3	0,03	167
4	18,7	15,4	0,18	118
5	36,1	5,4	0,03	76
6	30,3	1,5	0,11	118
7	26,7	15,6	0,13	88
8	31,0	3,7	0,03	91
9	30,1	5,1	0,31	95
10	25,6	11,3	0,03	124
11	33,6	11,2	0,14	223
12	70,0	0,4	0,69	59
13	38,7	2,2	0,06	108
14	29,0	1,6	1,04	78
15	20,9	3,1	0,16	85
16	30,8	1,0	0,03	77
Média	30,1	5,7	0,19	115,87
Desvio Padrão	13,1	5,0	0,28	49,62
Mediana	30,2	4,4	0,08	101,5
Mínimo	11,9	0,4	0,03	59
Máximo	70,0	15,6	1,04	226

Fonte: A autora, 2019

Nota: 25OH-D: 25-hidroxivitamina D

Os parâmetros para avaliação hormonal foram descritos e demonstrados na Tabela 17.

Tabela 17 - Parâmetros alterados para avaliação hormonal no grupo acromegálico e no grupo GC, Uberaba-MG, Brasil, 2019

Parâmetro alterado	Acromegálicos	GC
	(n=19) N (%)	(n=16) N (%)
25OH-D diminuída	5 (26,3%)	7 (43,8%)
Leptina diminuída	6 (31,5%)	5 (31,3%)
GH alto	9 (47,3%)	0
IGF-1 alto	9 (47,3%)	0

Fonte: A autora, 2019

Nota: 25OH-D: 25-hidroxivitamina D, GC: grupo comparativo

Com relação a 25OH-D, 14 (73,6%) dos pacientes tinham valores normais e 5 (26,3%) apresentavam insuficiência de vitamina D. Nenhum caso apresentou deficiência. Concentrações de leptina estavam normais em 5 (26,3%) e alterada em 14 (73,7%), sendo aumentada em 8 (42,1%) e diminuída em 6 (31,5%). As concentrações de GH estavam aumentadas em 9 (47,3%), assim como as concentrações de IGF-1, também aumentadas em 9 (47,3%) pacientes.

Com relação ao GC, 9 (56,3%) dos participantes apresentavam concentrações de 25OH-D normais e 7 (43,8%) alteradas, sendo 4 (57,1%) com insuficiência e 3 (18,8%) com deficiência. As concentrações de leptina estavam normais em 6 (37,5%) pacientes e alterada em 10 (62,5%), sendo 5 (31,3%) aumentada e 5 (31,3%) diminuída. Nenhum caso apresentou aumento de GH e IGF-1.

Comparações entre concentrações dos hormônios dosados nos pacientes acromegálicos e no grupo GC foram representados na Tabela 18 e figura 12.

Tabela 18 - Comparação dos hormônios (25OH-D e leptina) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	25OH-D (ng/mL)	Leptina (ng/mL)	GH (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)
Acromegálicos	19	34,2 ± 8,6 <sup>(a)</sup>	10,7 ± 11,7 <sup>(e)</sup>	3,6 ± 7,9	317,6 ± 202,9
Doença inativa	10	31,85 ± 7,7 <sup>(b) (d)</sup>	11,1 ± 12,3 <sup>(f) (h)</sup>	0,4 ± 0,16	184,8 ± 83,5
Doença ativa	9	36,8 ± 9,2 <sup>(c) (d)</sup>	10,2 ± 11,7 <sup>(g) (h)</sup>	7 ± 10,6	465,1 ± 195,7
Comparativo	16	30,1 ± 7,9 <sup>(a) (b) (c)</sup>	5,7 ± 5,0 <sup>(e) (f) (g)</sup>	0,2 ± 0,3	115,9 ± 49,6

Fonte: A autora, 2019

Nota: 25OH-D: 25-hidroxivitamina D

Teste T de Student: a:p= 0,011; e:p= 0,162

ANOVA: b:p= 0,221; f:p= 0,219; c:p= 0,020; g:p= 0,709; d:p= 0,501; h:p= 0,600

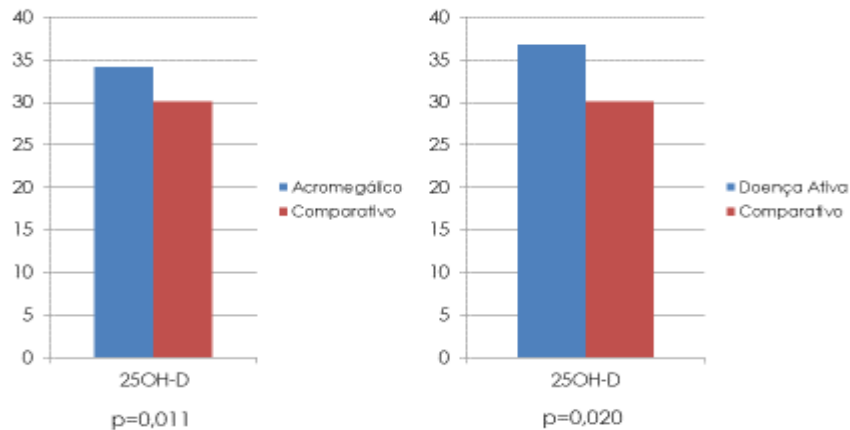


Figure 12 - Comparação da 25OH-D entre o grupo acromegálico *versus* comparativo e entre o grupo doença ativa *versus* comparativo, Uberaba-MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

Em relação à 25OH-D, o grupo acromegálico apresentou concentrações médias ( $34,2 \pm 8,6$  ng/mL) significativamente maiores do que o grupo GC ( $25,1 \pm 10,8$  ng/mL)  $p=0,011$ . Não foram observadas diferenças significativas das médias das concentrações de leptina entre os grupos (acromegálicos vs GC , doença ativa vs inativa vs comparativo)

Considerando a atividade da acromegalia, o grupo doença ativa apresentou concentrações médias de 25OH-D ( $36,8 \pm 9,2$  ng/mL) significativamente maiores do que o grupo GC ( $25,1 \pm 10,8$  ng/mL)  $p=0,023$ . Não foram encontradas diferenças entre as médias de 25OH-D ao compararmos os grupos doença ativa e doença inativa e grupo doença inativa com grupo GC.

#### 6.4 ANÁLISE DA ESPESSURA MÉDIA INTIMAL E PRESENÇA DE PLACAS NA CARÓTIDA

Os dados referentes à avaliação realizada através da ultrassonografia de carótidas e vertebrais estão apresentados na Tabela 19 nos pacientes acromegálicos e Tabela 20 no grupo GC.

Tabela 19 - Espessura média intimal da carótida nos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>EMI- D (mm)</b>	<b>EMI – E (mm)</b>
1	0,8	0,7
2	1,1	1,2
3	0,7	0,7
4	0,4	0,5
5	0,9	0,9
6	0,5	0,8
7	0,7	0,8
8	0,7	0,7
9	0,6	0,7
10	0,8	0,8
11	0,8	0,8
12	0,8	0,9
13	0,7	0,8
14	0,6	0,7
15	0,7	1
16	0,9	1,0
17	0,8	0,7
18	1	0,8
19	0,8	0,9
Média	0,8	0,8
Desvio padrão	0,2	0,2
Mediana	0,8	0,8
Mínimo	0,4	0,5
Máximo	1,1	1,2

Fonte: A autora, 2019

Notas: *EMIC-E*: espessamento médio-intimal carotídeo esquerdo; *EMIC-D*: espessamento médio-intimal carotídeo direito

Tabela 20 - Espessura média intimal da carótida interna nos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>EMI- D (mm)</b>	<b>EMI – E (mm)</b>
1	0,5	0,4
2	0,6	0,6
3	0,8	0,7
4	0,8	0,6
5	0,7	0,7
6	0,6	0,7
7	0,6	0,6
8	0,8	0,6
9	0,8	0,7
10	0,8	0,6
11	0,7	0,6
12	0,8	0,8
13	1,0	1,2
Média	0,7	0,7
Desvio Padrão	0,1	0,2
Mediana	0,8	0,6
Mínimo	0,5	0,4
Máximo	1,0	1,2

Fonte: A autora, 2019

Notas: *EMIC-E: espessamento médio intimal da carótida interna esquerda; EMIC-D: espessamento médio intimal da carótida interna direita*

Os parâmetros alterados de espessura média intimal estão descritos na Tabela 21.

Tabela 21 - Parâmetro alterado de espessamento médio intimal no grupo acromegálico e no grupo comparativo, Uberaba–MG, Brasil, 2019

<b>Parâmetros alterados</b>	<b>Acromegálicos (n=19) n (%)</b>	<b>GC (n=13) n (%)</b>
<b>EMIC</b>	<b>7 (36,8%)</b>	<b>1 (7,7%)</b>

Fonte: A autora, 2019

Nota: *EMIC: espessamento médio intimal carotídeo; GC: grupo comparativo*

Ao analisarmos a frequência de indivíduos com alteração na EMIC, 12 (63,2%) dos pacientes acromegálicos não tinham alteração e 7 (36,8%) apresentavam espessamento médio intimal carotídeo.

Com relação à presença de placa carotídea, 12 (63,2%) dos pacientes com acromegalia não tinham placa e 7 (36,8%) apresentavam placa. Desses, 6 (31,6%) dos participantes tinha doença inativa e 1 (5,3%) com doença ativa.

Com relação à análise da EMIC e de presença de placa carotídea no grupo comparativo, foram obtidos resultados de 13 dos 16 participantes. Um (7,7%) paciente apresentava placa carotídea e espessamento médio intimal, enquanto 12 (92,3%) não tinham placas e não apresentavam espessamento médio-intimal.

Comparações entre o EMIC nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo foram representados na Tabela 22 e figura 13.

Tabela 22 - Comparação entre o EMIC nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	EMIC-E (mm)	EMIC-D (mm)
Acromegálicos	19	0,8 ± 0,1 <sup>(a)</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>(e)</sup>
Doença inativa	10	0,9 ± 0,2 <sup>(b) (d)</sup>	0,8 ± 0,1 <sup>(f) (h)</sup>
Doença ativa	09	0,8 ± 0,1 <sup>(c) (d)</sup>	0,7 ± 0,2 <sup>(g) (h)</sup>
Comparativo	13	0,7 ± 0,2 <sup>(a) (b) (c)</sup>	0,7 ± 0,1 <sup>(e) (f) (g)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Notas: EMIC-E: espessamento médio intimal da carótida interna esquerda; EMIC-D: espessamento médio intimal da carótida interna direita

Teste T de Student: a:p= 0,057; e:p= 0,759

ANOVA: b:p= 0,049; f:p= 0,319; c:p= 0,654; g:= 0,574; d:p= 0,321; h:p= 0,081

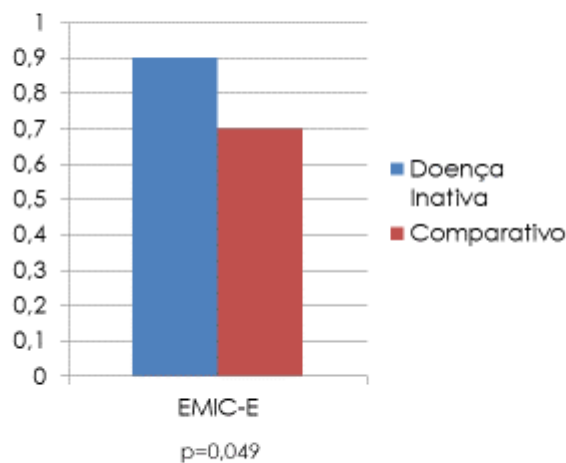


Figure 13 - Comparação da espessura média intimal esquerda entre o grupo doença inativa versus comparativo, Uberaba-MG, 2019

Fonte: A autora, 2019



Observou-se frequência significativamente maior (n=6; 75%) de participantes do grupo doença inativa com presença de placa em comparação aos indivíduos do mesmo grupo com ausência de placa (n= 4; 16,7%) p=0,008.

Ao compararmos as médias do EMIC-E e EMIC-D entre o grupo acromegálico e o grupo GC não foram observadas diferenças significativas.

Não houve diferença estatística significativa estatística ao comparar o EMIC-D entre os grupos (doença ativa, inativa e GC), porém foi observada média de EMIC-E dos pacientes com doença inativa significativamente maior ( $0,9 \pm 0,2$  mm) em relação ao grupo GC ( $0,7 \pm 0,2$  mm) p=0,049. Não foram observadas diferenças significativas ao compararmos doença inativa com doença ativa e entre doença inativa e grupo GC.

A média do EMIC-E dos pacientes acromegálicos ( $0,81 \pm 0,2$  mm) foi maior do que no grupo GC ( $0,7 \pm 0,2$  mm) p = 0,057. Com relação à EMIC-D não houve diferença entre o grupo acromegálico e o grupo GC. p=0,75.

## 6.5 ANÁLISE DOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

Os parâmetros do ecocardiograma foram expressos na Tabela 23 (AO, AE, VdVE, VsVE e DdVE), na Tabela 24 (SpVE, PpVE, IMVE, IVAE) e na Tabela 25 (FE, E/E', E', GLS) em pacientes acromegálicos e nas Tabelas 26, 27 e 28 em pacientes do grupo GC, respectivamente.

Tabela 23 - Dados do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE e DdVE) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>AO (mm)</b>	<b>AE (mm)</b>	<b>VdVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>VsVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>DdVE (mm)</b>
1	27	39	30	12	43
2	35	40	41	16	49
3	40	29	49	22	50
4	29	29	42	17	45
5	34	40	56	19	49
6	37	45	57	26	48
7	33	40	49	18	49
8	34	34	48	18	41
9	40	29	63	26	50
10	-	-	-	-	-
11	39	47	46	21	51
12	31	35	45	15	41
13	37	32	63	33	44
14	32	41	58	22	46
15	43	37	52	24	55
16	36	34	31	13	49
17	33	34	56	19	49
18	40	40	106	39	48
19	36	45	42	15	43
Média	35	37	50	23	47
Desvio Padrão	4	6	16	12	4
Mediana	36	38	49	19	49
Mínimo	27	29	30	12	41
Máximo	43	47	106	63	55

Fonte: A autora, 2019

Notas: AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

Tabela 24 - Dados do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, VAE) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>SpVE (mm)</b>	<b>PpVE (mm)</b>	<b>IMVE (gr/m<sup>2</sup>)</b>	<b>IVAE (ml/m<sup>2</sup>)</b>
1	9,9	9,5	85	31
2	12,6	10,8	112	40
3	10	8,1	65	34
4	7,6	8,2	61	30
5	8,9	8,1	85	33
6	10	18,0	62	32
7	8,8	8,0	87	31
8	10,2	8,8	61	31
9	9,9	9,3	82	30
10	-	-	-	-
11	11	11,0	99	33
12	9,2	9,6	73	40
13	9,3	9,8	89	35
14	10,5	10,8	101	42
15	9,4	9,4	106	35
16	9,9	7,2	93	26
17	8,5	8,6	85	45
18	10,4	9	166	27
19	10,3	10,3	85	53
Média	9,8	9,7	88,7	34,9
Desvio padrão	1,1	2,3	24,6	6,8
Mediana	9,9	9,4	85,0	33
Mínimo	7,6	7,2	61,0	26
Máximo	12,6	18	166	53

Fonte: A autora, 2019

Notas: SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: índice do volume do átrio esquerdo

Tabela 25 - Dados do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Caso (nº)	FE(%)	E/E'(cm/seg)	E'	GLS(%)
1	63	9,2	8,33	-22
2	62	8,3	5,26	-18
3	57	5,1	8,33	-22
4	60	4,8	13,7	-21
5	65	6,5	8,01	-27
6	54	7,3	8,11	-21
7	64	12,6	7,35	-18
8	64	7,8	9,43	-22
9	58	6,1	9,8	-23
10	-	-	-	-
11	55	5,9	7,35	-14
12	66	9,1	9,3	-27
13	44	10	4,4	-14
14	63	11	7,68	-21
15	53	7,7	5,7	-19
16	58	7,9	4,83	-20
17	68	11,8	6,0	-21
18	63	5,9	7,7	-22
19	64	7,2	5,37	-21
Média	60	8,2	10,6	-19,8
Desvio padrão	5,9	2	12,5	3,4
Mediana	62,5	7,8	7,9	-21
Mínimo	44	4,8	4,4	-14
Máximo	68	12,6	13,7	-27

Fonte: A autora, 2019

Notas: FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLSAvg: strain longitudinal global

Tabela 26 - Dados do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE e DdVE) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>Ao (mm)</b>	<b>AE (mm)</b>	<b>VdVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>VsVE (ml/m<sup>2</sup>)</b>	<b>DdVE (mm)</b>
1	32	32	37	16	41
2	35	31	53	29	49
3	28	30	46	19	51
4	27	29	33	12	43
5	33	23	31	13	40
6	29	26	49	19	41
7	30	30	42	15	42
8	32	37	36	12	44
9	38	40	36	13	44
10	31	27	37	14	45
11	28	22	42	18	41
12	34	14	40	16	43
13	33	39	41	18	46
14	33	35	33	9	40
15	32	43	37	15	48
16	-	-	-	-	-
Média	31,7	30,5	39,5	15,9	43,8
Desvio Padrão	2,9	7,6	5,9	4,6	3,3
Mediana	32,0	30,0	38,3	15,5	43,0
Mínimo	27,0	14,0	31,0	9,0	40,0
Máximo	38,0	43,0	53,0	29,0	51,0

Fonte: A autora, 2019

Notas: AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Tabela 27 - Dados do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, IVAE) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>SpVE (mm)</b>	<b>PpVE (mm)</b>	<b>IMVE (gr/m<sup>2</sup>)</b>	<b>IVAE (ml/m<sup>2</sup>)</b>
1	7,2	7,1	43	19
2	10,6	9,8	90	28
3	9,7	8,9	86	48
4	6,7	7,0	70	25
5	5,9	6,8	50	20
6	9,9	9,0	60	16
7	8,6	6,8	60	21
8	8,7	8,1	58	23
9	8,9	7,6	67	32
10	8	7,6	67	30
11	6,9	7,3	54	24
12	9,1	8,2	74	16
13	9,7	9,8	81	37
14	6,8	8,2	53	26
15	10,4	9,3	93	31
16	-	-	-	-
Média	8,5	8,1	66,9	26,4
Desvio Padrão	1,4	1,0	15,7	8,5
Mediana	8,7	8,1	63,5	25,0
Mínimo	5,9	6,8	43,0	16,0
Máximo	10,6	9,8	93,0	48,0

Fonte: A autora, 2019

Notas: SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo

Tabela 28 - Dados do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>FE (%)</b>	<b>E/E' (cm/seg)</b>	<b>E' (cm/seg)</b>	<b>GLS (%)</b>
1	57	6,9	11,4	-21
2	58	7,5	7,3	-17
3	59	11,1	8,1	-22
4	64	8,8	9,5	-23
5	60	6,3	6,9	-20
6	61	6,8	11,0	-19
7	66	9,1	7,7	-20
8	68	11,2	7,0	-21
9	65	8,9	9,2	-23
10	61	10,1	8,5	-22
11	59	5,5	15,0	-22
12	59	6,2	7,5	-21
13	56	9,5	7,2	-20
14	72	6,5	5,8	-23
15	58	7,0	8,0	-20
16	-	-	-	-
Média	61,5	7,9	8,7	-20,9
Desvio Padrão	4,5	1,9	2,3	1,7
Mediana	60,0	7,3	8,0	-21,0
Mínimo	56,0	5,5	6,0	-17,0
Máximo	72,0	11,2	15,0	-23,0

Fonte: A autora, 2019

Notas: FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global

Os parâmetros alterados da análise ecocardiográfica estão demonstrados na Tabela 29.

Tabela 29 - Parâmetros alterados do ecodopplercardiograma dos pacientes do grupo acromegálico e do grupo comparativo, Uberaba-MG, Brasil, 2019

Parâmetros alterados	Acromegálicos	GC
	n=18	n=16
	n (%)	n (%)
AO	14 (77,7%)	5 (33,3%)
AE	4 (22,2%)	1 (6,6%)
VdVE	1 (5,5%)	0
VsVE	2 (11,1%)	0
DdVE	0	0
SpVE	9 (50%)	3 (20%)
PpVE	7 (38,8%)	0
IMVE	2 (11,1%)	0
IVAE	7 (38,8%)	2 (13,3%)
FE	1 (5,5%)	0
E/E'	0	0
E'	6 (33,3%)	1 (6,6%)
GLS	2 (11,1%)	0

Fonte: A autora, 2019

Notas: GC: grupo comparativo

AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.

Foi realizado ecocardiograma em 19 pacientes acromegálicos, porém em 1 deles não foi possível realizar as medidas ecocardiográficas devido à obesidade mórbida e presença de arritmia (fibrilação atrial).

Com relação ao AO, 4 (22,2%) estavam normais e 14 (77,7%) estavam aumentado; 14 (77,7%) apresentavam medida do AE normal e 4 (22,2%) aumentado. Com relação ao VdVE, 17 (94,4%) apresentavam volume normal e 1 (5,5%) estava com volume aumentado. Para a medida do VsVE, 16 (88,9%) apresentaram normalidade e 2 (11,1%) estavam aumentados. Em relação ao DdVE, nenhum paciente apresentou alteração. Analisando a SpVE, 9 (50%) não apresentavam alteração e 9 (50%) estavam aumentados. O PpVE estava normal em 11 (61,1%) pacientes e aumentado em 7 (38,8%). O IMVE foi normal em 16 (88,9%)



e aumentado em 2 (11,1%) pacientes. O IVAE foi normal em 11 (61,1%) e aumentado em 7 (38,8%) pacientes. Em relação à FE, 17 (94,4%) pacientes apresentavam normalidade e 1 (5,5%) estava diminuída. Já o E/E' estava normal em todos pacientes. Enquanto 12 (66,7%) apresentavam E' normal, 6 (33,3%) pacientes estavam alterado. O GLS estava normal em 16 (88,9%) e diminuído em 2 (11,1%) pacientes.

Devido à variedade de exames, 1 dos participantes do grupo GC se recusou a realizar o ecocardiograma. Dessa forma, 15 participantes foram submetidos ao exame.

Com relação às suas variáveis, todos os participantes do grupo GC apresentaram VdVE, VsVE e DdVE normais. O AE estava normal em 14 (93,3%) e aumentado em 1 (6,6%) dos pacientes. O AO estava normal em 10 (66,7%) e aumentado em 5 (33,3%) participantes. A SpVE foi normal em 12 (80%) participantes e aumentada em 3 (20%). Enquanto isso, o PpVE e o IMVE foram normais em todos os participantes estudados. O IVAE foi normal em 13 (86,6%) dos participantes e aumentado em 2 (13,3%). Em relação FE, GLS e E/E', todos estavam normais em todos os participantes. Apenas 1 (6,6%) dos participantes apresentou E' diminuído, enquanto 14 (93,3%) estavam normais.

Comparações entre as variáveis do ecodopplercardiograma nos pacientes acromegálicos e no grupo GC foram representados nas Tabelas 30, 31 e 32 e figuras 14, 15 e 16.

Tabela 30 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (AO, AE, VdVE, VsVE, DdVE) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	AO (mm)	AE (mm)	VdVE (ml/m <sup>2</sup> )	VsVE (ml/m <sup>2</sup> )	DdVE (mm)
Acromegálicos	18	35,3 ± 4,2 <sup>(a)</sup>	37,2 ± 5,6 <sup>(e)</sup>	50,3 ± 16,3 <sup>(i)</sup>	22,5 ± 11,8 <sup>(m)</sup>	47,2 ± 3,7 <sup>(q)</sup>
Doença inativa	9	36 ± 4,7 <sup>(b) (d)</sup>	37,6 ± 4,7 <sup>(f) (h)</sup>	49,9 ± 21,2 <sup>(j) (L)</sup>	19,7 ± 8,2 <sup>(n) (p)</sup>	47,4 ± 4,4 <sup>(r) (t)</sup>
Doença ativa	9	34,7 ± 3,8 <sup>(c) (d)</sup>	36,9 ± 6,7 <sup>(g) (h)</sup>	50,7 ± 9,6 <sup>(k) (L)</sup>	25,3 ± 14,6 <sup>(o) (p)</sup>	47 ± 3,2 <sup>(s) (t)</sup>
Comparativo	15	31,7 ± 2,9 <sup>(a) (b) (c)</sup>	30,5 ± 7,6 <sup>(e) (f) (g)</sup>	39,5 ± 5,9 <sup>(i) (j) (k)</sup>	15,9 ± 4,6 <sup>(m) (n) (o)</sup>	43,9 ± 3,4 <sup>(q) (r) (s)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Notas: AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Teste T de Student: a: p= 0,008; e: p= 0,007; i: p= 0,018; m: p= 0,051; q: p= 0,012

ANOVA: b:p= 0,025; c:p= 0,150; d:p= 0,728; f:p= 0,048; g:p= 0,079; h:p= 0,976; J:p= 0,129; k:p= 0,112; L:p= 0,991; n:p= 0,599; o:p= 0,054; p:p= 0,404; r:p= 0,066; s:p= 0,119; t:p= 0,964

Tabela 31 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (SpVE, PpVE, IMVE, VAE) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	SpVE (mm)	PpVE (mm)	IMVE (gr/m <sup>2</sup> )	IVAE (ml/m <sup>2</sup> )
Acromegálicos	18	9,8 ± 1,1 <sup>(a)</sup>	9,7 ± 2,3 <sup>(e)</sup>	88,7 ± 24,6 <sup>(i)</sup>	34,9 ± 6,8 <sup>(m)</sup>
Doença inativa	9	10,2 ± 1,1 <sup>(b) (d)</sup>	9 ± 1,1 <sup>(f) (h)</sup>	95,9 ± 33,3 <sup>(j) (L)</sup>	34,2 ± 8,2 <sup>(n) (p)</sup>
Doença ativa	9	9,4 ± 1 <sup>(c) (d)</sup>	10,4 ± 3 <sup>(g) (h)</sup>	80,2 ± 17,7 <sup>(k) (L)</sup>	35,6 ± 5,5 <sup>(o) (p)</sup>
Comparativo	15	8,4 ± 1,4 <sup>(a) (b) (c)</sup>	8,1 ± 1 <sup>(e) (f) (g)</sup>	66,9 ± 15,7 <sup>(i) (j) (k)</sup>	26,4 ± 8,5 <sup>(m) (n) (o)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Notas: SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: índice do volume do átrio esquerdo

Teste T de Student: a: p= 0,006; e: p= 0,020; i: p= 0,015; m: p= 0,003

ANOVA: b:p= 0,010; c:p= 0,188; d:p= 0,446; f:p= 0,471; g:p= 0,016; h:p= 0,265; J:p= 0,019;

k:p= 0,454; L:p= 0,409; n:p= 0,057; o:p= 0,022; p:p= 0,929

Tabela 32 - Comparações entre as variáveis do ecocardiograma (FE, E/E', E', GLS) nos pacientes acromegálicos e no grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Pacientes	n	FE (%)	E/E' (cm/seg)	E'	GLS (%)
Acromegálicos	18	60 ± 5,9 <sup>(a)</sup>	8,2 ± 2 <sup>(e)</sup>	10,6 ± 12,5 <sup>(i)</sup>	20,8 ± 3,5 <sup>(m)</sup>
Doença inativa	9	60,9 ± 3,9 <sup>(b) (d)</sup>	8,3 ± 1,9 <sup>(f) (h)</sup>	6,9 ± 1,7 <sup>(j) (L)</sup>	20,6 ± 1,9 <sup>(n) (p)</sup>
Doença ativa	9	59,2 ± 7,5 <sup>(c) (d)</sup>	8,1 ± 2,5 <sup>(g) (h)</sup>	14,3 ± 17,3 <sup>(k) (L)</sup>	21 ± 4,7 <sup>(o) (p)</sup>
Comparativo	15	61,5 ± 4,5 <sup>(a) (b) (c)</sup>	7,9 ± 1,9 <sup>(e) (f) (g)</sup>	8,7 ± 2,3 <sup>(i) (j) (k)</sup>	20,9 ± 1,7 <sup>(m) (n) (o)</sup>

Fonte: A autora, 2019

Notas: FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global

Teste T de Student: a: p= 0,432; e: p= 0,798; i: p= 0,564; m: p= 0,875

ANOVA: b:p= 0,956; c:p= 0,569; d:p= 0,788; f:p= 0,931; g:p= 0,997; h:p= 0,962; J:p= 0,892; k:p= 0,328; L:p= 0,220; n:p= 0,947; o:p= 0,998; p:p= 0,94

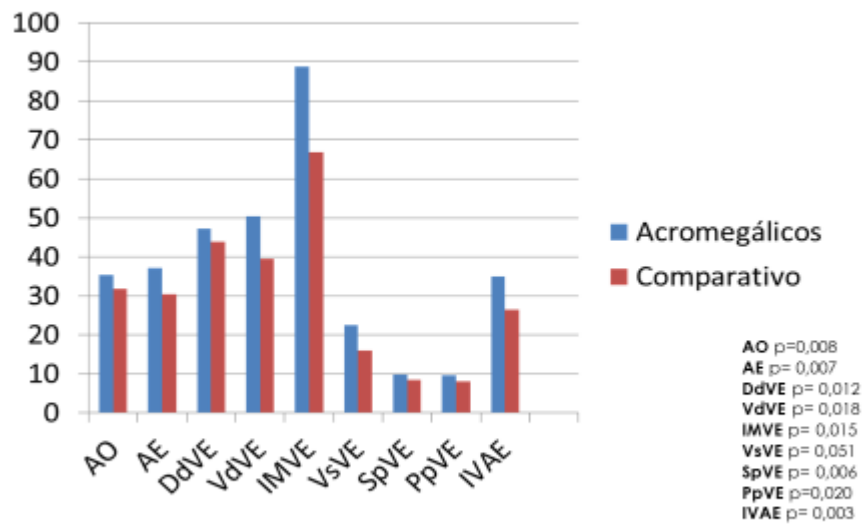


Figure 14 - Comparação das variáveis do ecodopplercardiograma (AO, AE, DdVE, VdVE, IMVE, VsVE, SpVE, PpVE, IVAE) entre o grupo acromegálico *versus* comparativo, Uberaba – MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

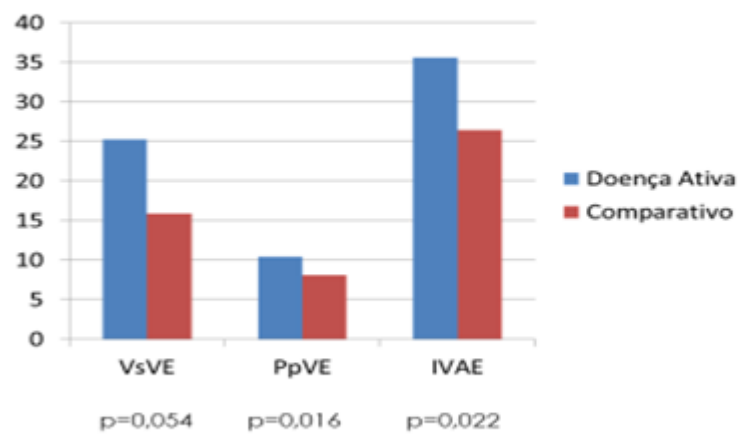


Figure 15 - Comparação das variáveis do ecodopplercardiograma (VsVE, PpVE, IVAE) entre o grupo doença ativa *versus* comparativo, Uberaba – MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

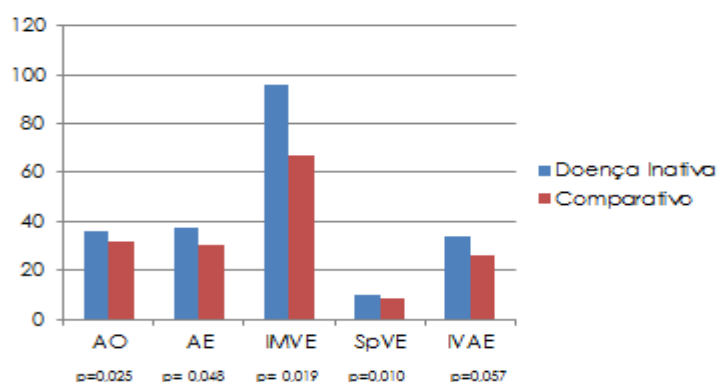


Figure 16 - Comparação das variáveis do ecodopplercardiograma entre o grupo doença inativa *versus* comparativo, Uberaba – MG, 2019

Fonte: A autora, 2019

A média do AO foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $35,3 \pm 4,2$  mm) do que no grupo GC ( $31,7 \pm 2,9$  mm)  $p= 0,08$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo com doença inativa apresentou média significativamente maior ( $36 \pm 4,7$  mm) do que o grupo GC ( $31,7 \pm 2,9$  mm)  $p= 0,025$ . Entre doença ativa e GC e, doença inativa e doença ativa não foram observadas diferenças significativas entre as médias.

A média do AE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $37,2 \pm 5,6$  mm) do que no grupo GC ( $30,5 \pm 7,6$  mm)  $p=0,007$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo com doença inativa apresentou média significativamente maior ( $37,5 \pm 4,7$  mm) do que o grupo GC ( $30,5 \pm 7,6$  mm)  $p= 0,048$ . Entre doença ativa e GC e, doença inativa e doença ativa não foram observadas diferença significativa entre as médias.

A média do DdVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $47,2 \pm 3,7$  mm) do que no grupo GC ( $43,9 \pm 3,4$  mm)  $p=0,012$ . A média do VdVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $50,3 \pm 16,3$  ml/m<sup>2</sup>) do que no grupo GC ( $39,5 \pm 5,9$  ml/m<sup>2</sup>)  $p=0,018$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC) em relação ao DdVE e VdVE não foram observadas quaisquer diferença significativa entre as médias.

A média do IMVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $89,1 \pm 27,9$  gr/m<sup>2</sup>) do que no grupo GC ( $66,6 \pm 15,7$  gr/m<sup>2</sup>)  $p=0,015$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo doença inativa apresentou média

significativamente maior ( $95,9 \pm 33,3 \text{ gr/m}^2$ ) do que o grupo GC ( $66,9 \pm 15,7 \text{ gr/m}^2$ )  $p=0,019$ . Entre doença ativa e GC e, doença inativa e doença ativa não foram observadas diferença significativa entre as médias.

A média do VsVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $22,5 \pm 11,9 \text{ ml/m}^2$ ) do que no grupo GC ( $15,9 \pm 4,6 \text{ ml/m}^2$ )  $p= 0,051$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo doença ativa apresentou média ( $25,3 \pm 14,6 \text{ ml/m}^2$ ) significativamente maior do que o grupo GC ( $15,9 \pm 4,6 \text{ ml/m}^2$ )  $p= 0,054$ .

A média da SpVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $9,8 \pm 1,1 \text{ mm}$ ) do que no grupo GC ( $8,5 \pm 1,5 \text{ mm}$ )  $p=0,006$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo doença inativa apresentou média significativamente maior ( $10,2 \pm 1,0 \text{ mm}$ ) do que o grupo GC ( $8,5 \pm 1,2 \text{ mm}$ )  $p= 0,010$ .

Não se observou diferença significativa ao compararmos a média do grupo acromegálico e grupo GC e, nem ao compararmos a atividade da doença com o grupo GC em relação à FE e GLS.

A média da PpVE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $9,7 \pm 2,3 \text{ mm}$ ) do que no grupo GC ( $8,1 \pm 1,0 \text{ mm}$ )  $p=0,020$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo doença ativa apresentou média significativamente maior ( $10,4 \pm 3,0 \text{ mm}$ ) do que o grupo GC ( $8,1 \pm 1,0 \text{ mm}$ )  $p= 0,016$ . Entre doença inativa e GC e, doença inativa e doença ativa não foram observadas diferença significativa entre as médias.

A média do IVAE foi significativamente maior no grupo acromegálico ( $34,9 \pm 6,8 \text{ ml/m}^2$ ) do que no grupo GC ( $26,4 \pm 8,5 \text{ ml/m}^2$ ).  $p=0,003$ . Ao compararmos os três grupos (doença inativa, ativa e GC), o grupo GC apresentou média significativamente menor ( $26,4 \pm 8,5 \text{ ml/m}^2$ ) do que o grupo doença inativa ( $34,2 \pm 8,2 \text{ ml/m}^2$ )  $p=0,057$  e que grupo doença ativa ( $35,5 \pm 5,4 \text{ ml/m}^2$ )  $p=0,022$ . Não foram observadas diferenças significativas entre as médias dos grupos com doença ativa e inativa.

Não se observou diferença significativa ao compararmos a média do grupo acromegálico e GC e, nem ao compararmos a atividade da doença (grupo doença inativa e doença ativa) com o grupo GC em relação à E' e E/E'.

## 6.6 ANÁLISE DO ELETROCARDIOGRAMA

Os dados do eletrocardiograma dos pacientes acromegálicos foram expressos na Tabela 33.

Tabela 33 - Características e alterações ao ECG dos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>Descrição do ECG</b>
1	normal
2	SVE / BDASE / ADRV
3	normal
4	Arritmia sinusal
5	Bradicardia sinusal/ zona elétrica inativa ântero-septal
6	ADRV
7	normal
8	normal
9	normal
10	FA/ BRD/ SVD/ADRV
11	QRS de baixa voltagem
12	normal
13	ESSV/ ESV
14	normal
15	ritmo atrial multifocal
16	ADRV
17	ADRV/QRS baixa voltagem
18	BDASE/BRD/ADRV
19	BDASE/ ADRV/ zona elétrica inativa ântero septal

Fonte: A autora, 2019

Notas: ECG: eletrocardiograma; SVE: sobrecarga ventricular esquerda; BDASE: bloqueio divisional anterossuperior esquerdo; ADRV: alteração difusão de repolarização ventricular; FA: fibrilação atrial; BRD: bloqueio de ramo direito; SVD: sobrecarga ventricular direita; ESSV: extra-sístoles supraventriculares; ESV: extra-sístole ventricular

Dos 19 pacientes acromegálicos estudados, 1 (5,2%) apresentou fibrilação atrial (FA) ao exame, 1 (5,2%) ritmo atrial multifocal, 1 (5,2%) com extra-sístoles supraventriculares (ESSV) e ventriculares (ESV), 1 (5,2%) com arritmia sinusal, 3 (15,8%) com bloqueio divisional anterossuperior esquerdo (BDASE), 1 (5,2%) com bloqueio do ramo direito (BRD) e 1 (5,2%) com sobrecarga ventricular esquerda (SVE).

Os dados do eletrocardiograma dos pacientes do grupo GC foram expressos na Tabela 34.



Tabela 34 - Características e alterações ao ECG dos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>Descrição do ECG</b>
1	normal
2	normal
3	ADRV/ Eixo desviado para esquerda
4	normal
5	normal
6	ADRV
7	normal
8	normal
9	normal
10	normal
11	normal
12	Eixo desviado para esquerda/ distúrbio na condução do estímulo pelo ramo direito
13	Arritmia sinusal
14	zona elétrica inativa infero ântero septal
15	normal
16	normal

Fonte: A autora, 2019

Notas: ECG: eletrocardiograma; ADRV: alteração difusa de repolarização ventricular

Nos indivíduos do grupo comparativo, 2 (12,5%) apresentaram eixo desviado para esquerda e 1 (6,25%) com arritmia sinusal.

## 6.7 ANÁLISE DAS VALVAS CARDÍACAS

As alterações encontradas nas valvas cardíacas dos pacientes acromegálicos e do grupo GC estão apresentadas nas Tabelas 35 e 36, respectivamente.

Tabela 35 - Características e alterações nas valvas cardíacas nos pacientes acromegálicos, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>Achados nas valvas cardíacas</b>
1	normal
2	Refluxo mitral e aórtico
3	Ectasia da raiz da aorta
4	normal
5	Prolapso da valva mitral com discreto refluxo / esclerose da valva aórtica com discreto refluxo
6	normal
7	Refluxo mitral discreto
8	normal
9	normal
10	Ectasia da raiz da aorta
11	Ectasia da raiz da aorta
12	normal
13	refluxo mitral e aórtico discreto
14	normal
15	refluxo mitral discreto
16	normal
17	normal
18	normal
19	refluxo mitral e aórtico

Fonte: A autora, 2019

Tabela 36 - Características e alterações das valvas cardíacas nos pacientes do grupo comparativo, Uberaba – MG, Brasil, 2019

<b>Caso (nº)</b>	<b>Achados nas valvas cardíacas</b>
1	normal
2	normal
3	normal
4	normal
5	normal
6	normal
7	Prolapso da valva mitral/ discreto refluxo tricúspide
8	normal
9	Discreta ectasia da raiz da aorta
10	normal
11	normal
12	normal
13	normal
14	normal
15	normal
16	-

Fonte: A autora, 2019

Nota-se que 6 (31,6%) pacientes do grupo acromegálico apresentaram refluxo mitral, 3 (15,7%) apresentam ectasia da aorta, 4 (21%) com refluxo aórtico e 1 (5,2%) com esclerose da valva aórtica.

Dos 16 pacientes do grupo comparativo, um deles não realizou eletrocardiograma. Apenas 1 (6,6%) apresentou refluxo tricúspide e 1 (6,6%) com ectasia da aorta.

#### 6.8 CORRELAÇÃO ENTRE GH BASAL E IGF-1 COM MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS NO GRUPO ACROMEGÁLICO

As correlações entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo acromegálico, doença ativa e doença inativa foram mostradas nas Tabelas 37, 38 e 39, respectivamente.

Tabela 37 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=19)		IGF-1 $\phi$ (n=19)	
	r	p	r	p
GJ (mg/dL)	0,17	0,5	0,2	0,5
HbA1c (%)	-0,2	0,5	-0,1	0,6
Insulina (mcUI/mL)	-0,1	0,7	0,2	0,4
Homa –IR	-0,08	0,8	0,3	0,3
AU (mg/dL)	-0,4	0,1	-0,2	0,5
Ferritina (ng/mL)	0,008	0,9	0,1	0,8
Apo A (mg/dL)	-0,4	0,06	-0,3	0,2
Apo B (mg/dL)	-0,4	0,1	-0,08	0,7
Homocisteína (micromol/L)	-0,5	<b>0,03</b>	-0,7	<b>0,001</b>
CT (mg/dL)	-0,3	0,2	-0,2	0,4
LDL-c (mg/dL)	-0,2	0,5	-0,01	0,9
TG (mg/dL)	-0,06	0,8	-0,006	0,9
HDL-c (mg/dL)	-0,3	0,2	-0,3	0,2
Não HDL-c (mg/dL)	-0,2	0,3	-0,1	0,7
25OH-D (ng/mL)	0,009	0,7	0,2	0,5
Leptina (ng/mL)	-0,1	0,6	0,2	0,4

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

GJ: glicemia de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; AU: ácido úrico; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; LDL-c: LDL-colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL-colesterol; não-HDL-c: não-HDL-colesterol; 25OH-D: 25-hidroxivitamina D.

Tabela 38 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=9)		IGF-1 $\phi$ (n=9)	
	r	p	r	p
GJ (mg/dL)	0,2	0,6	0,3	0,4
HbA1c (%)	-0,5	0,2	-0,3	0,4
Insulina (mcUI/mL)	0,2	0,6	0,01	0,9
Homa –IR	0,3	0,5	0,2	0,6
AU (mg/dL)	-0,1	0,7	0,4	0,3
Ferritina (ng/mL)	-0,4	0,3	0,4	0,3
ApoA (mg/dL)	-0,4	0,3	-0,4	0,4
ApoB (mg/dL)	-0,2	0,7	0,3	0,4
Homocisteína	-0,5	0,1	-0,6	0,09
CT (mg/dL)	-0,09	0,8	0,2	0,6
LDL-c (mg/dL)	0,2	0,6	0,5	0,2
TG (mg/dL)	-0,2	0,7	0,1	0,7
HDL-c (mg/dL)	-0,3	0,5	-0,3	0,5
Não HDL-c (mg/dL)	0,08	0,8	0,6	0,09
25-OHvitD (ng/mL)	-0,5	0,1	-0,2	0,7
Leptina (ng/mL)	0,08	0,8	0,5	0,2

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

GJ: glicemia de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; AU: ácido úrico; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; LDL-c: LDL-colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL-colesterol; não-HDL-c: não-HDL-colesterol; 25OH-D: 25-hidroxivitamina D.

Tabela 39 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com marcadores cardiometabólicos no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=10)		IGF-1 $\phi$ (n=10)	
	r	p	r	p
GJ (mg/dL)	0,2	0,7	-0,3	0,9
HbA1c (%)	-0,09	0,8	-0,2	0,6
Insulina (mcUI/mL)	0,3	0,4	-0,2	0,5
Homa –IR	0,3	0,4	-0,2	0,5
AU (mg/dL)	-0,06	0,9	-0,2	0,5
Ferritina (ng/mL)	0,7	<b>0,01</b>	0,05	0,9
ApoA (mg/dL)	-0,4	0,3	-0,3	0,5
ApoB (mg/dL)	-0,06	0,9	0,3	0,4
Homocisteína	0,3	0,3	-0,5	0,09
CT (mg/dL)	-0,3	0,4	0,3	0,4
LDL-c (mg/dL)	0,02	0,9	0,4	0,2
TG (mg/dL)	-0,5	0,1	-0,1	0,7
HDL-c (mg/dL)	0,1	0,8	-0,03	0,9
Não HDL-c (mg/dL)	-0,4	0,2	0,1	0,8
25-OHvitD (ng/mL)	0,1	0,7	0,02	0,9
Leptina (ng/mL)	-0,2	0,6	0,0	0,9

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

GJ: glicemia de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; AU: ácido úrico; Apo A: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; LDL-c: LDL-colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL-colesterol; não-HDL-c: não-HDL-colesterol; 25OH-D: 25-hidroxivitamina D.

Não houve correlação entre GH basal e entre o IGF-1 com as variáveis do controle glicêmico e lipídico entre os três grupos (doença inativa, doença ativa e GC).

Ao correlacionar GH basal e ferritina no grupo doença inativa observou-se uma correlação direta significativa e forte ( $r=0,721$ ;  $p=0,019$ ) (figura 17), porém no grupo doença ativa não se observou correlação. Com relação às outras variáveis (ácido úrico, Apo A, Apo B e homocisteína) não foi observado correlação.

Houve correlação fraca e inversa ( $r=-,05$ ;  $p=0,03$ ) entre homocisteína e GH no grupo acromegálico e também correlação moderada e inversa entre homocisteína e IGF-1 no mesmo grupo ( $r=-0,7$ ;  $p=0,001$ ).

Ao correlacionar GH basal e IGF-1 com 25OH-D e leptina não se observou diferença significativa estatística.

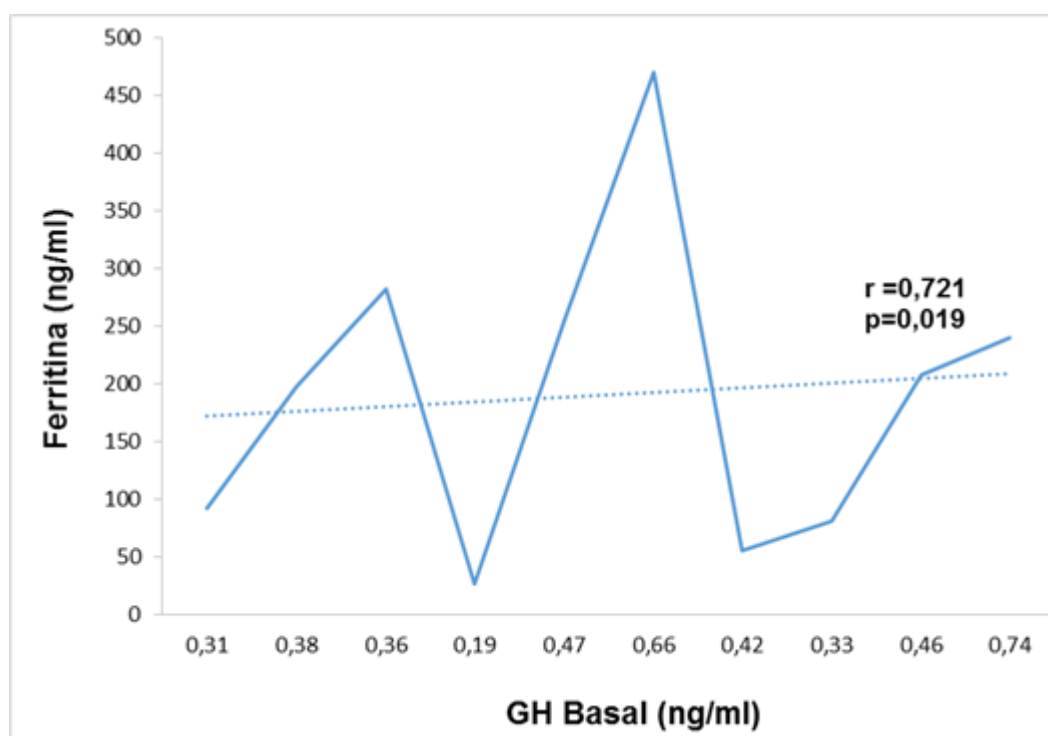


Figure 17 - Correlação entre GH Basal e Ferritina na doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

## 6.9 CORRELAÇÃO ENTRE GH BASAL E IGF-1 COM PARÂMETROS DO ECOCARDIOGRAMA E ESPESSAMENTO MÉDIO INTIMAL CAROTÍDEO

As correlações entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecodopplercardiograma e espessamento médio intimal carotídeo nos grupos acromegálico, doença ativa e doença inativa foram mostradas nas Tabelas 40, 41 e 42, respectivamente.

Tabela 40 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=18)		IGF-1 $\phi$ (n=18)	
	r	p	r	p
AO (mm)	-0,2	0,5	0,3	0,3
AE (mm)	0,1	0,7	0,2	0,3
VdVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,2	0,4	0,5	<b>0,02</b>
VsVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,2	0,6	0,64	<b>0,004</b>
DdVE (mm)	-0,04	0,9	0,2	0,5
SpVE (mm)	0,1	0,7	0,09	0,7
PpVE (mm)	0,1	0,6	0,3	0,2
IMVE (gr/m <sup>2</sup> )	0,1	0,8	-0,01	0,9
IVAE (ml/m <sup>2</sup> )	0,2	0,4	0,05	0,9
FE (%)	0,08	0,7	-0,1	0,6
E/E'	0,2	0,4	-0,3	0,3
E' (cm/seg)	0,1	0,6	0,2	0,5
GLS (%)	0,06	0,8	0,2	0,4

Parâmetros correlacionados	GH # (n=19)		IGF-1 $\phi$ (n=19)	
	r	p	r	p
EMIC-D (mm)	-0,3	0,4	0,4	0,3
EMIC-E (mm)	-0,3	0,4	0,5	0,1

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.



Tabela 41 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=9)		IGF-1 $\phi$ (n=9)	
	r	p	r	p
AO (mm)	-0,001	0,9	0,6	0,9
AE (mm)	0,07	0,9	0,7	0,5
VdVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,4	0,2	0,5	0,2
VsVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,4	0,3	0,2	0,5
DdVE (mm)	0,2	0,7	0,6	0,1
SpVE (mm)	0,4	0,3	0,6	0,09
PpVE (mm)	-0,04	0,9	0,3	0,5
IMVE (gr/m <sup>2</sup> )	0,5	0,3	0,5	0,3
IVAE (ml/m <sup>2</sup> )	0,04	0,9	-0,2	0,6
FE (%)	0,1	0,8	-0,2	0,6
E/E'	0,3	0,4	-0,3	0,5
E' (cm/seg)	-0,3	0,5	-0,5	0,2
GLS (%)	0,06	0,9	0,2	0,6

Parâmetros correlacionados	GH # (n=9)		IGF-1 $\phi$ (n=9)	
	r	p	r	p
EMIC-D (mm)	-0,3	0,4	0,4	0,3
EMIC-E (mm)	-0,3	0,4	0,5	0,1

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.

Tabela 42 - Correlação entre GH basal e IGF-1 com parâmetros do ecocardiograma e espessamento médio intimal carotídeo no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Parâmetros correlacionados	GH # (n=9)		IGF-1 $\phi$ (n=9)	
	r	p	r	p
AO (mm)	0,3	0,4	0,4	0,3
AE (mm)	0,3	0,5	-0,1	0,8
VdVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,2	0,6	0,5	0,1
VsVE (ml/m <sup>2</sup> )	0,2	0,7	0,9	<b>0,002</b>
DdVE (mm)	-0,3	0,4	-0,03	0,9
SpVE (mm)	0,4	0,3	0,2	0,6
PpVE (mm)	0,5	0,1	-0,1	0,8
IMVE (gr/m <sup>2</sup> )	0,1	0,8	-0,02	0,9
IVAE (ml/m <sup>2</sup> )	0,6	0,08	-0,03	0,9
FE (%)	0,03	0,9	0,1	0,8
E/E'	-0,7	0,059	-0,5	0,2
E' (cm/seg)	-0,2	0,7	0,6	0,08
GLS (%)	0,4	0,3	0,3	0,5

Parâmetros correlacionados	GH # (n=9)		IGF-1 $\phi$ (n=9)	
	r	p	r	p
EMIC-D (mm)	0,09	0,8	-0,3	0,3
EMIC-E (mm)	0,03	0,9	-0,3	0,3

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson;  $\phi$  Correlação de Spearman

AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.

Ao correlacionar GH basal e IGF-1 com a EMIC-D e EMIC-E não se observou diferença significativa estatística.

Com relação às variáveis do ecocardiograma, não houve correlação entre GH basal e as variáveis, porém houve correlação direta entre IGF-1 e o VsVE no grupo

acromegálico ( $r=0,640$ ;  $p=0,004$ ) e na doença inativa ( $r=0,879$ ;  $p=0,002$ ). Também observou-se correlação direta entre o IGF-1 e o VdVE ( $r=0,503$ ;  $p=0,020$ ) no grupo acromegálico, conforme demonstrado nas figuras 18, 19 e 20.

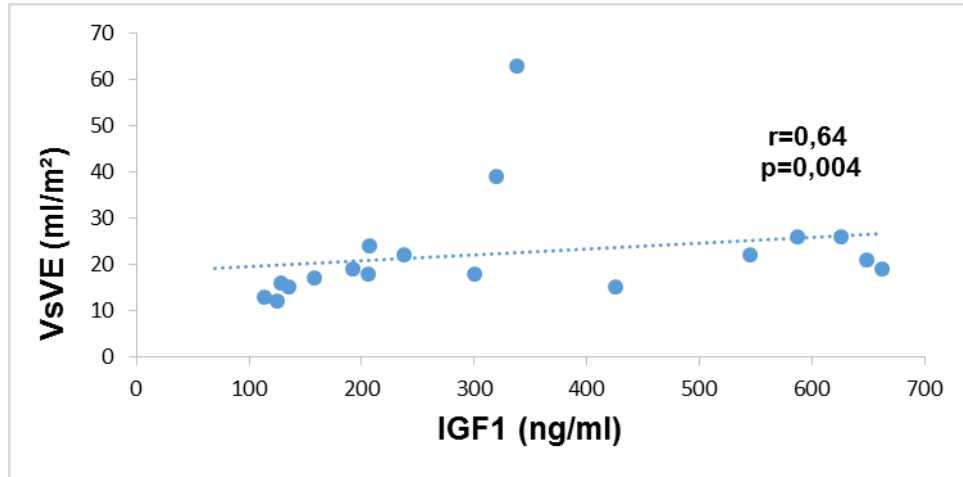


Figure 18 - Correlação entre IGF1 e VsVE no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

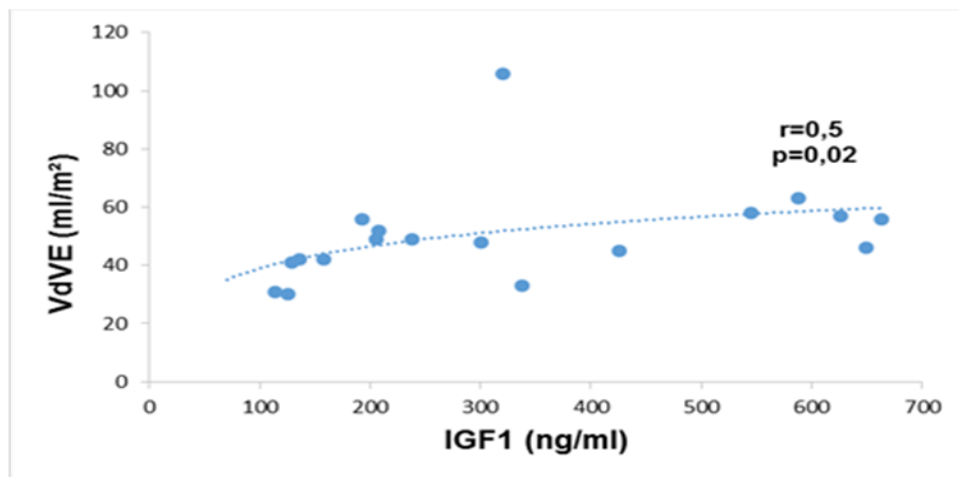


Figure 19 - Correlação entre IGF1 e VdVE no grupo acromegálico, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

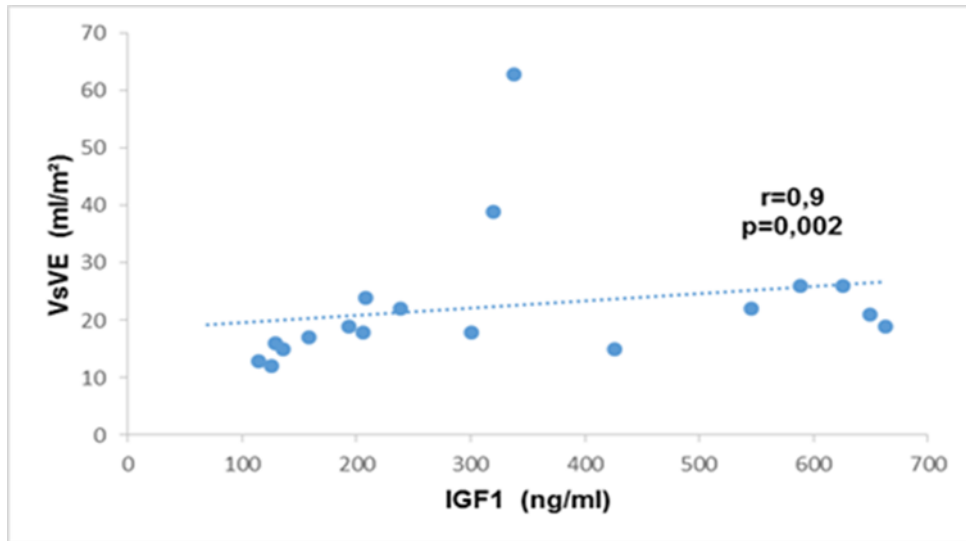


Figure 20 - Correlação entre IGF1 e VsVE no grupo doença inativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

#### 6.10 CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA E TEMPO PRESUMIDO DE DOENÇA

As correlações entre os achados do ecodopplercardiograma e o tempo presumido de doença no grupo acromegálico, doença ativa e doença inativa estão demonstrados na Tabela 43.

Tabela 43 - Correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma e o tempo presumido de doença no grupo acromegálico, doença ativa e doença inativa, Uberaba-MG, Brasil, 2019

Dados	Tempo de doença # Grupo acromegálico		Tempo de doença # Grupo doença ativa		Tempo de doença # Grupo doença inativa	
	r	p	r	p	r	p
VdVE	-0,050	0,843	-0,083	0,832	0,019	0,961
VsVE	-0,056	0,831	-0,020	0,963	-0,020	0,959
DdVE	-0,181	0,472	0,338	0,374	-0,603	0,086
IMVE	0,219	0,451	0,386	0,450	0,078	0,855
IVAE	-0,024	0,926	0,248	0,520	-0,148	0,703
FE	0,162	0,520	0,000	0,999	0,376	0,318
GLS	-0,102	0,688	-0,408	0,275	0,656	0,055
AO	0,003	0,990	0,269	0,484	-0,293	0,444
AE	-0,106	0,676	-0,385	0,306	0,216	0,577
E'	0,331	0,180	0,643	0,062	0,218	0,574
E/E'	0,020	0,939	0,223	0,564	-0,313	0,450
SpVE	-0,111	0,662	-0,084	0,829	-0,387	0,303
PpVE	-0,412	0,090	-0,455	0,219	-0,234	0,545

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson; AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.

Não houve correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma e o tempo presumido de doença.

#### 6.11 CORRELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA E AS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA

As correlações entre os achados do ecodopplercardiograma e as concentrações de leptina nos grupos acromegálico, doença ativa e doença inativa estão demonstrados na Tabela 44.

Tabela 44 - Correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma e as concentrações de leptina, Uberaba-MG, Brasil, 2019

Dados	Leptina # Grupo acromegálico		Leptina # Grupo doença ativa		Leptina # Grupo doença inativa	
	r	p	r	p	r	p
VdVE	-0,258	0,302	-0,001	0,997	-0,302	0,429
VsVE	-0,056	0,830	0,789	<b>0,020</b>	-0,174	0,654
DdVE	0,141	0,577	0,377	0,317	0,048	0,901
IMVE	-0,218	0,466	0,344	0,505	-0,459	0,252
IVAE	-0,260	0,298	-0,297	0,437	-0,232	0,548
FE	-0,363	0,138	-0,614	0,079	-0,424	0,256
GLS	-0,042	0,868	-0,353	0,351	0,329	0,387
AO	0,150	0,552	0,808	<b>0,008</b>	-0,138	0,724
AE	-0,266	0,286	-0,166	0,670	-0,442	0,233
E'	-0,089	0,727	-0,147	0,705	0,449	0,225
E/E'	0,093	0,722	0,032	0,936	0,136	0,749
SpVE	-0,042	0,869	0,296	0,439	-0,344	0,364
PpVE	-0,058	0,818	0,058	0,881	-0,046	0,907

Fonte: A autora, 2019

Notas: # Correlação de Pearson; AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; VdVE: Volume diastólico do ventrículo esquerdo; VsVE: Volume sistólico do ventrículo esquerdo; DdVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; SpVE: espessura do septo interventricular; PpVE: septo da parede posterior; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; IVAE: volume do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; E/E': relação da velocidade inicial do fluxo mitral com a velocidade inicial do miocárdio; E': velocidade inicial do miocárdio/ventrículo esquerdo ao nível do anel mitral; GLS: strain longitudinal global.

Houve correlação direta entre as concentrações leptina e o AO e também entre leptina e o VSVE, conforme demonstrado nas figuras 11 e 12, respectivamente.

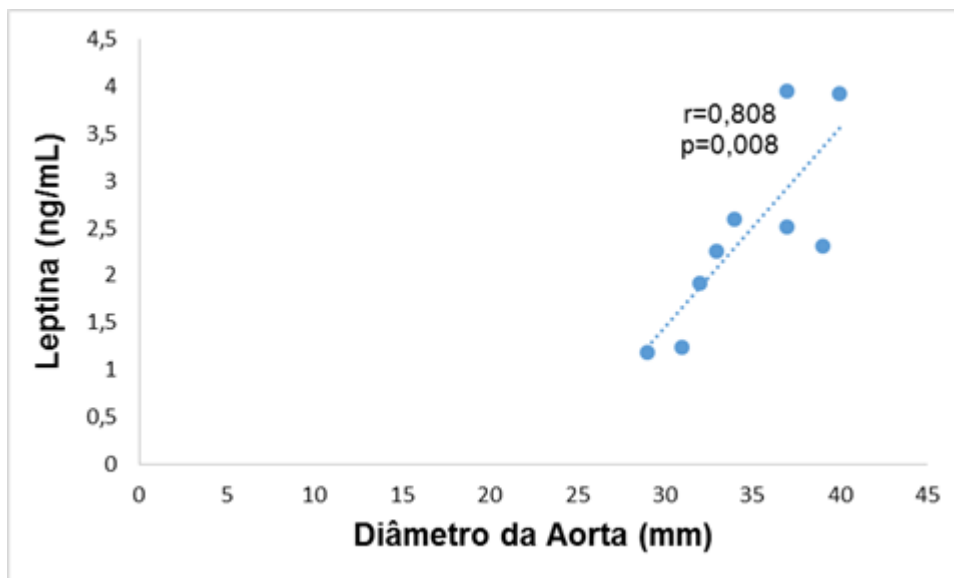


Figure 21 - Correlação direta entre concentrações de leptina e AO na doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019

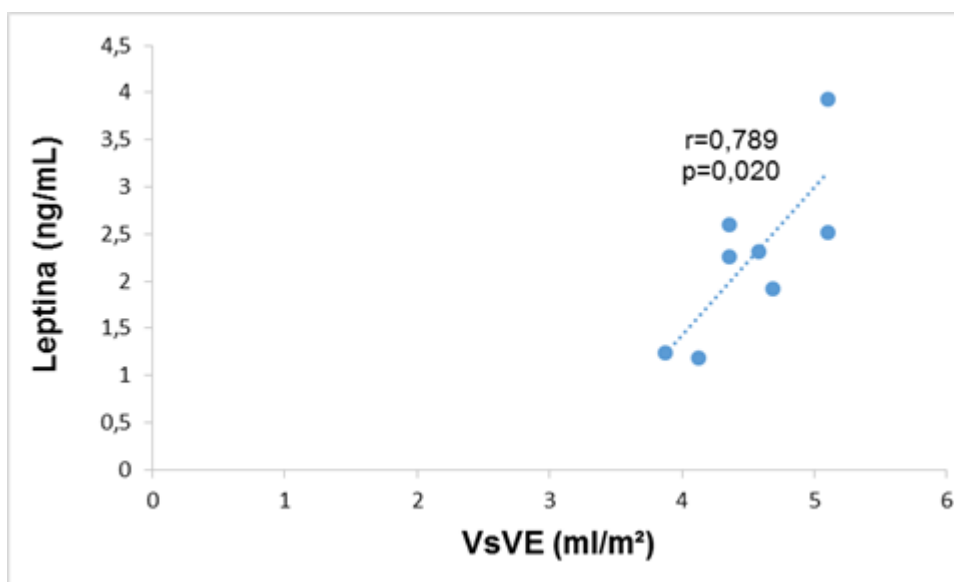


Figure 22 - Correlação direta entre concentrações de leptina e VsVE na doença ativa, Uberaba – MG, Brasil, 2019

Fonte: A autora, 2019



## 7 DISCUSSÃO

A acromegalia é doença sistêmica crônica, causada pela produção excessiva de GH. As taxas de mortalidade em função de comorbidades como as cardiovasculares, cerebrovasculares e metabólicas são cerca de duas vezes maiores do que as taxas de mortalidade médias registradas para essas comorbidades na população não portadora da doença (MELMED et al., 2009; KATZNELSON et al., 2014).

No presente estudo, os participantes acromegálicos atendidos na Disciplina de Endocrinologia e Metabologia/ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro foram investigados quanto à presença de fatores de risco cardiometabólicos, função e estrutura cardíaca e foram comparados a indivíduos saudáveis que voluntariamente participaram do estudo como grupo comparativo.

O que diferencia o estudo em questão da maioria dos trabalhos encontrados na literatura é a avaliação da deformidade do coração através da técnica ecocardiográfica denominada *speckle tracking*, que permite identificar precocemente alterações na função cardíaca (TAKIGIKU et al., 2012). Além disso, o estudo compara as alterações de acordo com a atividade da doença e correlaciona os dados do ecocardiograma com o tempo presumido da acromegalia e com as concentrações séricas de marcadores de risco cardiometabólico, com o objetivo de se obter maiores dados a respeito da função, estrutura cardíaca e risco em acromegálicos. Através de ações de investigação, prevenção, tratamento precoce da doença e das comorbidades associadas, poder-se-ia reduzir a mortalidade, sobretudo cardiovascular.

### 7.1 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E METABÓLICOS

Avaliaram-se 12 (63,2%) pacientes do sexo masculino e 7 (36,8%) do sexo feminino. Para Holdaway e Rajasoorya (1999), homens e mulheres são igualmente afetados pela acromegalia, porém estudo espanhol mostrou predomínio de mulheres (61%) com acromegalia (MESTRÓN et al., 2004), enquanto Daly et al. (2006) e Agustsson et al. (2015) reportaram prevalência duas vezes maior em homens, o que sugere que os dados da literatura são divergentes a este respeito.

O presente estudo mostrou que 73,6% dos pacientes do grupo acromegálico estavam acima do peso e apresentavam IMC significativamente maior do que o grupo GC. Também foi observada média significativamente maior de IMC entre os pacientes do grupo doença inativa em comparação ao grupo GC. Estudo de Lavrentaki et al. (2017) encontraram prevalência de 49,8 % de obesidade em sua casuística e nas estimativas feitas pela Vigitel em 2017 (BRASIL, 2018), 54% dos adultos estavam acima do peso. A diferença na prevalência do excesso de peso entre o grupo acromegálico e a população geral pode ser explicada pelas características próprias da doença como aumento do arcabouço ósseo, bem como pelo fato de que os pacientes com a doença possuem maior resistência à realização de atividade física devido a problemas ortopédicos e artropatias comuns nessa população, além de comorbidades associadas. A média significativamente maior na doença inativa ressalta que os indivíduos mais velhos tendem a fazer menos atividade física, justificada também pelas dores que os acometem. Segundo informações atuais, quanto maior o grau de obesidade, maior é a prevalência dos componentes da síndrome metabólica (CERCATO et al., 2000), demonstrando que a obesidade está claramente associada com maior risco cardiovascular e que os pacientes acromegálicos devem ser orientados quanto à perda de peso e realização de atividade física supervisionada.

Em relação à circunferência abdominal, ao se comparar as médias entre os grupos observou-se diferença significativa entre o grupo doença inativa ( $95,7 \pm 9,7$ ) e o grupo GC ( $77,4 \pm 7,8$ ) e entre o grupo doença ativa ( $91,3 \pm 8,0$ ) e grupo GC ( $77,4 \pm 7,8$ ). Entre os grupos (doença ativa e inativa) não foi encontrado diferença significativa. Como algumas comorbidades (diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial) foram critérios de exclusão para participação na pesquisa, e essas estão diretamente relacionadas com obesidade central, indiretamente foram selecionados indivíduos com menor circunferência abdominal. Além disso, indivíduos com mais peso tendem a ter circunferência abdominal maior, e isso demonstra que os acromegálicos possuem mais fatores de risco metabólico do que o grupo comparativo estudado. Apesar disso, não foi encontrado diferença entre grupo doença ativa e inativa, porém a média de CA no grupo doença inativa é maior, dado semelhante ao IMC, e com justificativa semelhante.

A prevalência de hipertensão arterial foi de 52,6%, sendo considerada um dos fatores de prognóstico mais importantes com relação à mortalidade na acromegalia

(VITALE et al., 2004). Estudo de Melmed et al. (2009) demonstrou que a hipertensão é fator determinante de sobrevivência independente nesses pacientes. Vários estudos demonstram prevalência entre 20 e 60% (COLAO et al., 2004; BOGAZZI et al., 2005; ISGAARD et al., 2015), corroborando os achados do presente estudo, e apesar da prevalência elevada a média de PAS encontrada ( $129,2 \pm 12,0$ ) e PAD ( $82,6 \pm 10,8$ ) é adequada e atribuída ao acompanhamento ambulatorial regular e ao uso de medicações anti-hipertensivas.

O grupo acromegálico apresentou média significativamente maior de GJ e HbA1c em comparação ao grupo GC, porém não houve diferença entre os grupos doença ativa e inativa entre si e com o grupo GC. A prevalência de DM e intolerância à glicose foi de 26,3% e 31,6%, respectivamente, no grupo acromegálico. Segundo a literatura, as alterações no metabolismo da glicose variam de 19 a 52%, com prevalência maior de tolerância reduzida à glicose em comparação com diabetes mellitus (DREVAL et al., 2014), dado semelhante ao encontrado no presente estudo. O excesso de GH e IGF-1 induzem distúrbios do metabolismo glicídico, comuns na população estudada (ISGAARD et al., 1999; COLAO et al., 2001) e devem ser rigorosamente identificadas e tratadas, visto associarem-se com aumento na mortalidade por doença cardiovascular (NEVES; MACEDO; LOPES, 2004; CARDOSO, 2011).

Os pacientes do grupo acromegálico apresentaram média de CT, LDL-c e não-HDL-c significativamente menor quando comparado ao GC. Anormalidades do perfil lipídico também têm sido frequentemente reportadas, embora sejam variáveis. As concentrações de colesterol total podem ser aumentadas, normais ou mesmo reduzidas dependendo da fase em que se avalia o paciente no contexto da acromegalia (MAFFEI; SICOLO; PLEBANI, 1999; MINNITI et al., 2001; COLAO et al., 2004; COLAO, 2009). Porém, como previamente mencionado 42% dos pacientes fazem uso de medicação para dislipidemia, além de receberem orientações a respeito da importância da mudança do estilo de vida; o que justifica as menores concentrações em relação ao grupo GC, que não deve ter os mesmos cuidados com a própria saúde. Sabe-se também que os acromegálicos apresentam níveis de LDL pequenas e densas, com um perfil aterogênico mais deletério do que a população geral (MOSCA et al., 2013).

Não foi encontrada diferença significativa ao se comparar as concentrações médias de ácido úrico entre os grupos e também não se encontrou diferença

significativa do índice HOMA e concentrações de insulina, que são os marcadores de resistência insulínica, entre os vários grupos. Elevações nas concentrações séricas de ácido úrico são comumente vistas em associação com a síndrome metabólica e há evidências de que a insulina reduz o clearance urinário de ácido úrico (ZAVARONI et al., 1993), e que ambas apresentam associação com doença cardiovascular (BARBOSA et al., 2011). Há estudos associando a atividade da acromegalia à resistência insulínica (JAFFRAIN-REA et al., 2001; VILAR, 2007; BALDELLI et al., 2008), porém essa associação não foi encontrada no presente estudo.

Houve correlação direta e significativa entre GH basal e ferritina no grupo doença inativa ( $r=0,721$ ;  $p=0,019$ ), porém não foram observadas diferenças significativas entre as médias de todos os outros grupos estudados. Os dados da literatura são conflitantes em relação à associação entre ferritina e aterosclerose (ROSSI et al., 2000; HAIDARI et al., 2001; WOLFF et al., 2004). Em estudo de Godoy et al. (2007), não se demonstrou associação entre hiperferritinemia e grau de obstrução coronariana em homens, embora essa associação tenha sido reportada nas mulheres (GODOY et al., 2007). O grupo doença inativa tem mediana de tempo presumido de doença (mediana=18) três vezes maior do que o grupo doença ativa (mediana=6), porém o fato de estar com a doença em inatividade no momento não é sinônimo de bom controle bioquímico desde o diagnóstico. Portanto, pode ser ocorra o fenômeno de “memória metabólica”, descrita em diabéticos, também entre os acromegálicos.

Observa-se frequência maior de fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade no grupo acromegálico em comparação com o grupo comparativo. Cinco anormalidades metabólicas (hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e ácido úrico elevado) estão associadas com importantes fatores de risco, quais sejam, obesidade, obesidade visceral e resistência à insulina (avaliada por determinações sanguíneas de glicose e insulina em jejum) (SCHMIDT et al., 1996), demonstrando que os pacientes com acromegalia apresentam comorbidades diretamente relacionadas com o risco cardiovascular.

A média de concentração de homocisteína foi maior e significativa no grupo doença inativa em comparação ao grupo doença ativa e no grupo GC. A homocisteína vem assumindo um lugar de destaque entre os marcadores de fatores de risco relacionado à doença arterial coronariana (FARIA NETO; CHAGAS, 2001).

No entanto, os dados são limitados e conflitantes sobre o comportamento da homocisteína nos pacientes acromegálicos (SESMILO et al., 2002; HEKIMSOY; OZMEN; ULUSOY, 2005), e um estudo demonstrou associação forte e positiva da homocisteína com a idade (NYGARD et al., 1995). O fato de o paciente estar em atividade da doença não aumentou as concentrações de homocisteína, pelo contrário, o grupo doença inativa foi quem apresentou maiores concentrações desse marcador inflamatório. No entanto, esse grupo apresenta idade mais avançada, o que pode justificar a alteração encontrada. Segundo Bydlowski e Magnanelli et al. (1998), o ideal seria que os pacientes tivessem as idades pareadas para comparação entre os grupos, tendo em vista a variação ocasionada pela idade nos valores da homocisteína. Como no presente estudo a idade dos pacientes com acromegalia nos dois grupos apresentou grande variação, a análise pode ter sido prejudicada.

No grupo acromegálico, encontramos correlação inversa ( $r=-0,5$ ;  $p=0,03$ ) entre concentrações de homocisteína e GH e, também, correlação ( $r=-0,7$ ;  $p=0,001$ ) entre homocisteína e IGF-1. Como a homocisteína sofre interferência de variáveis, como idade, sexo masculino e hipertensão (NYGARD et al., 1995) e a heterogeneidade do grupo é grande quanto a essas variáveis em questão, as correlações encontradas não ficam bem definidas.

No presente estudo não foram observadas diferenças significativas ao compararmos as concentrações médias de Apo A e Apo B entre os dois grupos (acromegálicos e grupo GC) e ao se analisar atividade da doença (grupos doença inativa vs doença ativa e vs GC). Em estudo piloto prévio envolvendo 13 dos nossos pacientes acromegálicos, Borges et al. (2017) reportaram que concentrações de Apo A e Apo B não diferiram de controles saudáveis pareados por idade e sexo. No presente estudo, com casuística maior, também não foi observada diferença significativa quando comparado Apo A e Apo B nos grupos estudados.

## 7.2 AVALIAÇÃO DOS DADOS HORMONAIS

O grupo acromegálico apresentou concentrações médias de 25OH-D significativamente maiores do que as apresentadas no grupo GC. Na literatura existem inúmeras evidências de que a 25OH-D exerce importante papel na regulação do sistema renina-angiotensina (SRA), nos mecanismos de secreção e

sensibilidade à insulina e na atuação das citocinas inflamatórias, além de ações cardíacas e vasculares diretas (DINEEN; STEWART; SHERLOCK, 2017). No entanto, os pacientes acromegálicos estão em acompanhamento regular no ambulatório de Endocrinologia, sendo monitorados periodicamente em relação à deficiência de vitamina D, e naqueles com insuficiência ou deficiência, a reposição via oral é indicada, podendo justificar valores maiores.

A leptina é um peptídeo produzido pelo gene *ob* no tecido adiposo, que atua como sinalizador do estado nutricional (ZHANG *et al.*, 1994). Por sua relação estreita com a quantidade de gordura abdominal (CONSIDINE *et al.*, 1996), poderia atuar como um dos marcadores bioquímicos de risco metabólico. Dados sugerem que a correlação entre pressão arterial e leptina em homens hipertensos está relacionada especialmente com a correlação entre adiposidade e pressão arterial (SUTER *et al.*, 1998), porém nem todos os estudos tem demonstrado essa relação. Estudo demonstrou que em afroamericanos, os polimorfismos do gene da leptina não tinham associação com a hipertensão (RUTKOWSKI *et al.*, 1998). A média de leptina não foi significativamente maior no grupo acromegálico em comparação ao GC, e também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos doença ativa e inativa. No entanto, houve correlação direta e significativa entre a leptina e o AO ( $r=0,808$ ;  $p=0,008$ ) e entre leptina e o VsVE ( $r=0,789$ ;  $p=0,020$ ). Apesar de não ter encontrado diferença significativa, observamos que a média da leptina nos grupos (acromegálicos, doença ativa e inativa) foi maior do que no grupo comparativo. Os dados sugerem que a leptina possa ter efeito deletério cardíaco nos pacientes acromegálicos.

### 7.3 AVALIAÇÃO DOS DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a presença de doença aterosclerótica carotídea classifica o paciente como de alto risco cardiovascular, sendo a avaliação da espessura média-intimal e a presença de placas importante fator preditivo de doença arterial coronariana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

Observou-se uma frequência significativamente maior de participantes do grupo doença inativa ( $n=6$ ; 75%) com presença de placa aterosclerótica em comparação aos indivíduos do mesmo grupo com ausência de placa ( $n=4$ ; 16,7%). A

média de EMIC-E dos pacientes com doença inativa também foi significativamente maior ( $0,9 \pm 0,2$  mm) em relação ao grupo GC ( $0,7 \pm 0,2$  mm)  $p=0,049$ . Os dados do presente estudo contrariam dado da literatura, que afirma que a espessura média intimal é significativamente maior nos indivíduos com doença ativa do que nos indivíduos controles (KARTAL et al., 2010). Por outro lado, Colao et al. (2001) demonstrou que a EMIC em 45 acromegálicos, quando comparado a 30 indivíduos do grupo controle, estava aumentada no grupo com a doença, independente do estado bioquímico da acromegalia. O fato dos pacientes do grupo doença inativa apresentarem média de idade mais alta em comparação à média de idade do grupo doença ativa pode contribuir para aparecimento de placas carotídeas e EMIC, e conforme relatado anteriormente, apesar dos pacientes estarem em inatividade, não se sabe há quanto tempo está com o estado bioquímico controlado ou não. Há um outro estudo demonstrando média de EMIC significativamente menor nos pacientes do grupo controle, sugerindo um papel protetor do IGF-1 (OTSUKI et al., 2001).

#### 7.4 AVALIAÇÃO DAS VALVAS CARDÍACAS

A prevalência de anormalidades das valvas mitral e aórtica foi de 55,6%, sendo 6 pacientes (31,6%) com refluxo mitral, 4 (21%) com refluxo aórtico, 1 (5,2%) com esclerose da valva aórtica e 3 (15,7%) com ectasia da aorta. Inúmeros autores têm reportado que pacientes com acromegalia em atividade, mesmo sem história prévia de doença cardíaca, apresentam maior incidência de doença valvar aórtica e mitral (COLAO et al., 2004; AROSIO et al., 2012; MOSCA et al., 2013). A exposição crônica a elevadas concentrações de GH e de IGF-1 predisporiam os pacientes a um risco aumentado em 19% de desenvolvimento de doença valvar por cada ano adicional de exposição (COLAO et al., 2004; MOSCA et al., 2013; ISGAARD et al., 2015). No entanto, estudo relata que a valvopatia independe dos doentes terem a doença ativa ou não (COLAO et al., 2003).

Casini et al. (2006) reportaram prevalência de 37,5% de anormalidades das valvas mitral e aórtica, sendo 7,5% de insuficiência mitral leve, 15% de insuficiência aórtica leve e 15% de espessamento aórtico. Com relação à ectasia de aorta, encontraram uma prevalência de 27,5% nos pacientes estudados (CASINI et al., 2006). As valvopatias não são reversíveis com o tratamento da acromegalia (MOSCA et al., 2013), dessa forma ressalta-se a importância de acompanhamento

ecocardiográfico periódico para estabelecer a presença e extensão do comprometimento valvar e instituir as medidas terapêuticas adequadas.

## 7.5 AVALIAÇÃO DO RITMO CARDÍACO

Seis (31,5%) pacientes apresentavam alterações consideradas frequentes em acromegálicos, sendo 1 (5,2%) com fibrilação atrial, 1 (5,2%) com ritmo atrial multifocal, 1 (5,2%) bloqueio divisional anterossuperior esquerdo, 1 (5,2%) com sobrecarga ventricular esquerda e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e 1 (5,2%) paciente com bloqueio divisional anterossuperior esquerdo e bloqueio de ramo direito. Os indivíduos do grupo GC apresentaram apenas arritmia sinusal e eixo cardíaco desviado para esquerda.

Anomalias de condução cardíaca são encontradas em mais de 40% dos pacientes ao diagnóstico e podem sugerir a presença de processo fibrótico irreversível capaz de manter arritmias. A frequência de alterações encontradas no presente estudo é discretamente menor do que a encontrada na literatura (COLAO et al., 2004), porém ressalta-se que as arritmias tem incidência aumentada no pico de exercício físico, sendo assim, a frequência encontrada pode estar subestimada. Reforça-se a necessidade de investigação do ritmo cardíaco dos doentes com acromegalia, a fim de reduzir a mortalidade.

## 7.6 AVALIAÇÃO DO ECODOPPLERCARDIOGRAMA

Há descrição de cardiopatia específica da acromegalia, descrita como miocardiopatia acromegálica (CLAYTON, 2003). Aproximadamente 20% dos acromegálicos jovens têm hipertrofia cardíaca (MINNITI et al., 1998). O ecocardiograma com Doppler é o método mais amplamente utilizado para o diagnóstico da hipertrofia ventricular esquerda (HVE), e o parâmetro fundamental para a sua detecção é a massa ventricular esquerda (VE). Entretanto, há de se relacionar os parâmetros cardíacos com medidas corporais. Para remover o efeito da variação da medida corporal no diagnóstico de HVE, a massa do VE é corrigida para área de superfície corporal, o que foi feito no presente estudo.

Quando analisado o grupo acromegálico, observamos médias significativamente maiores de VdVE, VsVE, DdVE, IVAE e IMVE comparados ao



grupo GC. O IMVE foi significativamente maior no grupo doença inativa em comparação ao grupo GC. Vários estudos demonstram maior massa de VE em pacientes acromegálicos quando comparados a indivíduos sem a doença (COLAO et al., 2000; COLAO et al., 2003; VITALE et al., 2004), indicando que o coração dos pacientes com acromegalia, pelo excesso de GH e IGF-1, sofre remodelação. Em estudo de Morvan et al. (1991), o IMVE estava aumentado nos pacientes com acromegalia em comparação com os indivíduos do grupo GC ( $110 \pm 32$  vs  $32 \pm 12$  gr/m<sup>2</sup>,  $p = 0,02$ ). No presente estudo, grupo doença inativa tem média de idade mais alta, podendo contribuir para a média de IMVE ter sido significativa somente nesse grupo, ou seja, o envelhecimento pode favorecer a alteração encontrada, juntamente com as alterações estruturais provocadas pela própria acromegalia.

Nosso estudo não demonstrou correlação direta entre duração da doença e as outras variáveis do ecocardiograma. A duração da acromegalia é citada como o fator preditor mais importante do aumento do risco de mortalidade (VALKUSZ et al., 2011) e Colao et al. (2002) demonstraram maior IMVE em pacientes com duração da doença superior a cinco anos. No entanto, tempo prolongado de doença não significa necessariamente tempo prolongado de exposição a níveis elevados de GH e IGF-1. O tempo de atividade da doença pode estar mais relacionado à doença estrutural cardíaca do que a própria duração presumida da acromegalia.

Mesmo que o presente estudo não tenha demonstrado diferença quando comparado as variáveis do ecodopplercardiograma entre os grupos GDA e GDI, houve correlação direta entre o IGF-1 e o VsVE no grupo acromegálico e na doença inativa, e também entre o IGF-1 e o VdVE no grupo acromegálico. Em estudo de Biermasz et al. (2004) demonstraram o papel do IGF-I na sobrevida de pacientes acromegálicos, com um risco relativo de 4,8 para o aumento de IGF-I em oposição às suas concentrações normais para idade e sexo. O IGF-1 ocupa receptores nas células cardíacas, estimulando transcrição de mRNA, responsável pela tradução de proteínas do sarcômero como a cadeia leve 2 da miosina e da troponina, levando à hipertrofia cardíaca (MATTA; CARON, 2003). Casini et al. (2006) demonstraram correlação direta entre hipertrofia cardíaca e concentrações de IGF-1, confirmando a importância da normalização do IGF-1 para a redução das complicações cardiovasculares.

A despeito da média significativamente maior de IMVE, apenas 11,1% dos pacientes apresentavam HVE. De acordo com dados de autópsias, Lie e Grossman

(1980) observaram hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial em 93 e 85% dos pacientes, respectivamente. Silva et al. (2015) realizaram ressonância miocárdica em 40 pacientes e demonstraram prevalência de 5% de HVE e 13,5% de fibrose miocárdica. Sabe-se que as alterações estruturais cardíacas são parcialmente reversíveis com o tratamento da doença (COLAO, 2009; MOSCA et al., 2013), o que pode justificar a redução da prevalência de HVE na população estudada, tendo em vista que o estudo de Lie e Grossman (1980) foi realizado em 1980 e o tratamento da acromegalia não contava com os recursos terapêuticos utilizados atualmente. Há relatos de que os AS melhoram a miocardiopatia mesmo em doentes em que o controle das concentrações de GH não foi completamente atingido (DE MARINIS et al., 2008). Quando tratados, menos de 3% dos doentes atinge a fase de mau prognóstico da cardiopatia, onde já existe diminuição da função sistólica e diastólica em repouso (PALMEIRO et al., 2012).

Observamos que não houve diferença significativa no GLS quando comparado os grupos (GA versus GC, GDA versus GDI, e GDA e GDI versus GC). Vários estudos relatam que a presença de insuficiência cardíaca em pacientes acromegálicos é incomum, com prevalência de 1 a 10% (COLAO et al., 1999; COLAO et al., 2001; BIHAN et al., 2004; MOSCA et al., 2013). A técnica ecocardiográfica speckle tracking vêm surgindo como uma ferramenta útil no estudo da contratilidade miocárdica, por fornecer uma análise regional da função ventricular (REISNER et al., 2004). A avaliação do GLS pode identificar alterações precoces em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, os quais, aparentemente, apresentam uma função sistólica ventricular esquerda normal (SERRI et al., 2006). Ainda que os participantes acromegálicos apresentem IMVE aumentado, Volschan et al. (2017) concluiu que não houve prejuízo no GLS quando comparado ao grupo GC, semelhante ao encontrado no presente estudo.

As médias do diâmetro da AO ( $35,3 \pm 4,2$  mm) e do AE ( $37,2 \pm 5,6$  mm) também foram significativamente maiores no grupo acromegálico do que no grupo GC ( $31,7 \pm 2,9$  mm)  $p=0,08$ , ( $30,5 \pm 7,6$  mm)  $p=0,007$ , respectivamente, demonstrando o efeito somatotrófico do GH sobre as estruturas cardíacas. Também observou-se médias da SpVE e PpVE significativamente maior no grupo acromegálico ( $9,8 \pm 1,1$  mm) ( $9,7 \pm 2,3$  mm) do que no grupo GC ( $8,5 \pm 1,5$  mm) ( $8,1 \pm 1,0$  mm)  $p=0,020$ , respectivamente. A média do VsVE ( $22,5 \pm 11,9$  ml/m<sup>2</sup>) e VdVE ( $50,3 \pm 16,3$  ml/m<sup>2</sup>) também foram significativamente maiores no grupo acromegálico

do que no grupo GC ( $15,9 \pm 4,6 \text{ ml/m}^2$ )  $p=0,051$  ( $39,5 \pm 5,9 \text{ ml/m}^2$ )  $p=0,018$ . Apenas um dos pacientes apresentou disfunção ventricular assintomática medida através da FE. Na acromegalia, inicialmente observam-se hipertrofia cardíaca caracterizada por espessamento concêntrico de ambas as paredes do ventrículo, em razão do aumento volumétrico dos cardiomiócitos, sem aumento da cavidade. Posteriormente, há dilatação da cavidade e desenvolvimento de insuficiência cardíaca (COLAO et al., 2004; MOSCA et al., 2013). No entanto, a presença de insuficiência cardíaca em pacientes acromegálicos é incomum (COLAO et al., 1999; COLAO et al., 2001; BIHAN et al., 2004; MOSCA et al., 2013), conforme já relatado anteriormente e confirmado no presente estudo.

Não foi observada diferença significativa entre as médias de  $E'$  e  $E/E'$  comparada entre os grupos (acromegálicos vs GC, doença ativa vs inativa vs GC). Estudos com ecodopplercardiograma mostraram diminuição da onda de enchimento diastólico e aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico em acromegálicos (CLAYTON, 2003; KAUPPINEN-MÄKELIN et al., 2005), porém o presente estudo não demonstrou diferença na função diastólica entre os grupos estudados.

Fedrizzi (2008) não demonstraram maior número de fatores de risco cardiovascular em pacientes acromegálicos com doença ativa quando comparados aqueles com doença inativa, corroborando os achados do presente estudo. Uma possível explicação seria que pacientes com doença ativa são mais jovens e as complicações não tiveram ainda tempo de se expressarem enquanto que aqueles com doença inativa por um tratamento prolongado guardaram a memória metabólica das alterações prévias. Apesar de não se ter encontrado correlação das alterações estruturais com o tempo presumido de doença, reforça-se que o tempo de doença não tem relação com o tempo de atividade de doença. No entanto, a análise do tempo de atividade de doença é difícil de ser estudada, baseada no fato de que alguns pacientes permaneceram períodos sem acompanhamento regular ambulatorial, dificultando a quantificação precisa do período em que os pacientes permaneceram em atividade da acromegalia.

Com relação às comorbidades, HAS, DM e Obesidade, observou-se associação maior no grupo acromegálico do que no grupo GC. Considerando-se que esses fatores de risco são classicamente determinantes de alterações estruturais cardíacas e aumento na mortalidade cardiovascular (NASCIMENTO et al., 2018), os achados ecocardiográficos podem ser consequência das comorbidades

apresentadas e não somente decorrentes da acromegalia, pois a presença de fatores de risco propiciam a progressão da miocardiopatia acromegálica (MATTA; CARON, 2003). O presente estudo reforça assim a necessidade de investigar e tratar agressivamente os fatores de risco nos pacientes com acromegalia.

Em um estudo transversal e retrospectivo em que a experiência de tratamento de acromegalia na UFTM foi reportada, Borges et al. (2017) ressaltaram a importância do diagnóstico precoce e do tratamento das complicações crônicas da doença. No presente estudo, aprofundamos a investigação metabólica e cardiovascular dos pacientes acompanhados na disciplina de Endocrinologia e Metabologia. Os achados do presente estudo reforçam a importância do seguimento e prevenção de complicações com busca ativa de complicações cardiovasculares, que devem ser tratadas precocemente, com o objetivo de redução da mortalidade, sabidamente aumentada nessa população.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo sugere a relevância da investigação ativa das doenças cardiovasculares em pacientes acromegálicos, que apresentaram maior frequência de alterações metabólicas e cardíacas quando comparados a grupo de indivíduos presumivelmente saudáveis. Tal como reportado na literatura, pacientes acromegálicos apresentam complicações cardiovasculares mais frequentes, como arritmias, valvopatias e miocardiopatia.

A correlação direta entre o IGF-1 e os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, reforça a necessidade de normalização dos níveis de IGF-1 através de tratamento adequado.

Além do controle bioquímico da doença, a intervenção precoce nos fatores de risco é de grande importância, tendo em vista que não observamos diferença significativa entre os fatores de risco, estrutura e função cardíaca entre os grupos doença ativa e inativa. Também não observamos correlação entre as variáveis ecocardiográficas com o tempo presumido de doença, sugerindo interferência de outros fatores, como idade e tempo de atividade da acromegalia nas alterações cardiovasculares encontradas.

A pesquisa em questão apresentou algumas limitações. A raridade da doença interferiu no tamanho da amostra e, em consequência, a seleção foi por

conveniência e não por cálculo amostral. A heterogeneidade dos grupos estudados quanto à idade, modalidades de tratamento, comorbidades preexistentes e tempo de atividade da doença também se inserem entre as limitações; além disso houve dificuldade de aceitação e disponibilidade dos pacientes para realização dos exames nas datas e horários propostos.

Apesar das limitações apresentadas, foi possível traçar um perfil cardiometabólico dos pacientes acromegálicos atendidos no ambulatório de Neuroendocrinologia da UFTM, relevante para segmento e possíveis intervenções visando redução da mortalidade relacionada ao risco cardiovascular.

## 9 CONCLUSÕES

A seguir, serão apresentadas as conclusões deste estudo segundo os objetivos propostos:

- Ao se analisar e comparar a existência e frequência de alterações cardíacas, funcionais e estruturais observou-se que alterações do ritmo cardíaco e alterações no ecocardiograma estão presentes em maior frequência nos pacientes acromegálicos.
- As variáveis do ecocardiograma AO, AE, VsVE, VdVE, IMVE, DdVE, SpVE, PpVE, IVAE foram significativamente maiores em pacientes com acromegalia quando comparados com o grupo GC, sobretudo no subgrupo de pacientes acromegálicos inativos.
- Ao se analisar e comparar a espessura média intimal da artéria carótida interna (EMIC) e a presença de placas, observou-se maior frequência de alterações no grupo acromegálico. Notou-se média de EMIC-D maior no grupo acromegálico em comparação ao grupo GC, assim como frequência significativamente maior de participantes do grupo doença inativa com presença de placa em comparação aos indivíduos do mesmo grupo com ausência de placa.
- Ao se analisar e comparar os marcadores clínicos e laboratoriais de risco cardiometabólicos, observou-se uma frequência maior de alteração glicêmica (glicemia de jejum e HbA1c), porém não foi notado diferenças significativas entre o grupo acromegálico e GC com relação à homocisteína, Apo A, Apo B, insulina, HOMA-IR, ácido úrico e ferritina.

Com relação ao controle lipídico (CT, LDL-c e não-HDL-c), observou-se uma média significativamente menor no grupo acromegálico do que no grupo GC. Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as médias de TG e HDL-c entre os dois grupos. Em relação às concentrações séricas de leptina, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

- Ao se correlacionar concentrações GH e IGF-1 com as variáveis estudadas, observou-se correlação direta e significativa entre as concentrações de GH basal e ferritina. Houve correlação direta entre concentrações de IGF-1 e VsVE e VdVE no grupo acromegálico, e entre o IGF-1 e o VsVE na doença inativa. Correlacionaram-se inversamente, também, as concentrações de homocisteína e o GH no grupo acromegálico, e a homocisteína e o IGF-1 no mesmo grupo.
- Ao se correlacionar as concentrações séricas de leptina com as variáveis do ecodopplercardiograma, observou-se correlação direta e significativa entre leptina vs VsVE e leptina vs AO no grupo doença ativa.
- Não houve correlação entre as variáveis do ecodopplercardiograma com o tempo presumido de doença.

## REFERÊNCIAS

- AGUSTSSON, Tomas Thor et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 5, p. 655-664, Nov. 2015.
- ALVAREZ-AGUILAR, Cleto et al. Hyperleptinemia as a risk factor in obesity-related hypertension. **Medicina Clínica**, v. 123, n. 20, p. 766-769, Dec. 2004.
- ANDREASSEN, Mikkel et al. GH activity and markers of inflammation: a crossover study in healthy volunteers treated with GH and a GH receptor antagonist. **European Journal of Endocrinology**, v. 166, n. 5, p. 811-819, May 2012.
- ANDREASSEN, Mikkel; VESTERGAARD, Henrik; KRISTENSEN, Lars Østergaard. Concentrations of the acute phase reactants high-sensitive C-reactive protein and YKL-40 and of interleukin-6 before and after treatment in patients with acromegaly and growth hormone deficiency. **Clinical Endocrinology**, v. 67, n. 6, p. 909-916, Dec. 2007.
- AROSIO, Maura et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. **European Journal of Endocrinology**, v. 167, n. 2, p. 189-198, Aug. 2012.
- AYUK, John et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1613-1617, Apr. 2004.
- BACKELJAUW, Philippe F. et al. Distúrbios da secreção e ação do hormônio de crescimento/fator de crescimento insulina-símile. In: SPERLING, Mark A. **Endocrinologia Pediátrica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Saunders, 2015. cap. 10, p. 248-343.
- BALDELLI, Roberto et al. Microalbuminuria in insulin sensitivity in patients with growth hormone-secreting pituitary tumor. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 3, p. 710-714, Mar. 2008.
- BALKANY, Christopher; CUSHING, Gary W. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. **Thyroid**, v. 5, n. 1, p. 47-50, Feb. 1995.
- BARBOSA, Monica Cristina Campos et al. Associação entre ácido úrico e variáveis de risco cardiovascular em uma população não hospitalar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 3, p. 212-218, mar. 2011.
- BARKAN, Ariel et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. **Pituitary**, v. 13, n. 2, p. 168-175, June 2010.
- BEN-SHLOMO, Anat et al. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. **Pituitary**, v. 14, n. 3, p. 284-294, Sept. 2011.

BEN-SHLOMO, Anat et al. Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis. **Endocrinology**, v. 154, n. 7, p. 2399-2409, July 2013.

BEN-SHLOMO, Anat; MELMED, Shlomo. Acromegaly. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 101-122, Mar. 2008.

BIERMASZ, Nienke R. et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2789-2796, June 2004.

BIHAN, Hélène et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 11, p. 5308-5313, Nov. 2004.

BOGAZZI, Fausto et al. Improvement of intrinsic myocardial contractility and cardiac fibrosis degree in acromegaly patients treated with somatostatin analogues: a prospective study. **Clinical Endocrinology**, v. 62, n. 5, p. 590-596, May 2005.

BOGUSZEWSKI, César Luiz. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 34-44, fev. 2002.

BORGES, Maria de Fátima et al. Treatment of acromegaly patients at the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM): Experience Report. **Clinics**, v. 72, n. 4, p. 218-223, Apr. 2017.

BRASIL. Portaria SAS/MS nº 199, de 25 de fevereiro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Acromegalia**. Brasília, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2017 – Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017**. Brasília, 2018. 130p.

BRUNO, Oscar D. Acromegaly: a rare disease? **Medicina (Buenos Aires)**, v. 78, n. 2, p. 83-85, Apr. 2018.

BYDLOWSKI, Sergio Paulo; MAGNANELLI, Antonio Carlos; CHAMONE, Dalton de Alencar F. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, n. 1, p. 69-76, July 1998.

CARDOSO, Marina Augusta Arsénio. **Relação entre as apolipoproteínas (a) e A e a doença cardiovascular**. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.



CAREGARO, Lorenza et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. **Clinical Nutrition**, v. 20, n. 3, p. 251-257, June 2001.

CASANUEVA, Felipe F. et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. **Pituitary**, v. 20, n. 5, p. 489-498, Oct. 2017.

CASELLA FILHO, Antonio et al. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, v. 11, n. 3, p. 14-19, set. 2003.

CASINI, Alessandra Ferri et al. Alterações morfológicas e funcionais cardíacas e análise dos fatores determinantes de hipertrofia ventricular esquerda em 40 pacientes com acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 1, p. 82-90, fev. 2006.

CERCATO, Cintia et al. Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 45-48, fev. 2000.

CHANSON, Philippe; SALENAVE, Sylvie. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 3, p. 17, June 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2459162/>>. Acesso em 14 jun. 2018.

CHENG, Tao et al. Correlation between atrial fibrillation, serum amyloid protein A and other inflammatory cytokines. **Molecular Medicine Reports**, v. 6, n. 3, p. 581-584, Sept. 2012.

CLAYTON, Richard N. Cardiovascular function in acromegaly. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 3, p. 272-277, June 2003.

COLAO, Annamaria et al. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 84, n. 5, p. 1518-1523, May 1999.

COLAO, Annamaria et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 9, p. 3132-3140, Sept. 2000.

COLAO, Annamaria et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 86, n. 4, p. 1551-1557, Apr. 2001.

COLAO, Annamaria et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 7, p. 3097-3104, July 2002.

COLAO, Annamaria et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. **Clinical Endocrinology**, v. 58, n. 2, p. 169-176, Feb. 2003.

COLAO, Annamaria et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 1, p. 102-152, Feb. 2004.

COLAO, Annamaria. 5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 23, suppl. 1, p. S31-S38, Dec. 2009.

CONSIDINE, Robert V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292-295, Feb. 1996.

CUSHING, Harvey. Partial hypophysectomy for acromegaly. **Annals of Surgery**, v. 50, n. 6, p. 1002-1017, Dec. 1909.

DALY, Adrian F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 12, p. 4769-4775, Dec. 2006.

DE MARINIS, Laura et al. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. **Pituitary**, v. 11, n. 1, p. 13-20, 2008.

DEVEREUX, Richard B. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. **Hypertension**, v. 9, n. 2 pt2, p. II19-II26, Feb. 1987.

DIMARAKI, Eleni V. et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 8, p. 3537-3542, Aug. 2002.

DINEEN, Rosemary; STEWART, Paul M.; SHERLOCK, Mark. Acromegaly. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 110, n. 7, p. 411-420, July 2017.

DONANGELO, Ines; UNE, Karina; GADELHA, Mônica. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 4, p. 331-346, ago. 2003.

DREVAL, Alexander V. et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients of acromegaly. **Endocrine Connections**, v. 3, n. 2, p. 93-98, Apr. 2014.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 26, n. 11, p. 3160-3167, Nov. 2003.

FAJE, Alexander T.; BARKAN, Ariel L. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 5, p. 2486-2491, May 2010.

FARIA NETO, José Rocha; CHAGAS, Antônio Carlos P. A homocisteína como fator de risco coronariano. **Atheros**, n. 12, v. 1, p. 20-25, 2001.

FEDRIZZI, Daniela. **Estudo dos fatores de risco cardiovascular na acromegalia**. 2008. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

FEDRIZZI, Daniela; CZEPIELEWSKI, Mauro Antonio. Distúrbios cardiovasculares na acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 9, p. 1416-1429, dez. 2008.

FERNANDEZ, Alberto; KARAVITAKI, Niki; WASS, John A. H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clinical Endocrinology**, v. 72, n. 3, p. 377-382, Mar. 2010.

FORTI, Neusa; DIAMENT, Jayme. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 3, p. 276-282, maio/jun. 2007.

FREDA, Pamela U. et al. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. **Pituitary**, v. 6, n. 4, p. 175-180, Dec. 2003.

FRIEDEWALD, William T.; LEVY, Robert I.; FREDRICKSON, Donald S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v.18, n. 6, p. 499-502, June 1972.

GASPERI, Maurizio et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 25, n. 3, p. 240-245, Mar. 2002.

GAZZARUSO, Carmine et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH - an update. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 1, p. 18-29, Jan. 2014.

GELONEZE, Bruno et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 281-287, Mar. 2009.

GIUSTINA, Andrea et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 2, p. 526-529, Feb. 2000.

- GIUSTINA, Andrea; VELDHUIS, Johannes D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 6, p. 717-797, Dec. 1998.
- GODOY, Moacir Fernandes de et al. Ferritina sérica e coronariopatia obstrutiva: correlação angiográfica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 4, p. 430-433, abr. 2007.
- GOLA, Monica et al. Growth hormone and cardiovascular risk factors. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1864-1870, Mar. 2005.
- H Aidari, Mehran et al. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. **Clinical Chemistry**, v. 47, n. 9, p. 1666-1672, Sept. 2001.
- HARBOE-GONCALVES, Lillian; VAZ, Luiz Sérgio; BUZZI, Marcelo. Avaliação dos níveis de hiper-homocisteinemia, vitamina E, selênio, cobre, ceruloplasmina e ferritina em pacientes com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 9-15, fev. 2007.
- HAY, Ian D. Papillary thyroid carcinoma. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 19, n. 3, p. 545-576, Sept. 1990.
- HEKIMSOY, Zeliha; OZMEN, Bilgin; ULUSOY, Sadik. Homocysteine levels in acromegaly. **Neuro Endocrinology Letters**, v. 26, n. 6, p. 811-814, Dec. 2005.
- HOLDAWAY, Ian M.; RAJASOORYA, Cunniah. Epidemiology of acromegaly. **Pituitary**, v. 2, n. 1, p. 29-41, June 1999.
- HOSKULDSDOTTIR, Gudrun Thuridur; FJALLDAL, Sigridur Bara; SIGURJONSDOTTIR, Helga Augusta. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. **Pituitary**, v. 18, n. 6, p. 803-807, Dec. 2015.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**. 2006. 23 p.
- ISGAARD, Jörgen et al. The role of the GH/IGF-I axis for the cardiac function and structure. **Hormone and Metabolic Research**, v. 31, n. 2-3, p. 50-54, Feb./Mar. 1999.
- ISGAARD, Jörgen et al. GH and the cardiovascular system: na update on a topic at heart. **Endocrine**, v. 48, n. 1, p. 25-35, Feb. 2015.
- JAFFRAIN-REA, Marie-Lise et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. **Clinical Endocrinology**, v. 54, n. 2, p. 189-195, Feb. 2001.
- KARTAL, Ilkay et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. **International Journal of Clinical Practice**, v. 64, n. 1, p. 39-44, Jan. 2010.

KASAYAMA, Soji et al. Impaired b-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. **Clinical Endocrinology**, v. 52, n. 5, p. 549-555, June 2000.

KATZNELSON, Laurence et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly – 2011 update. **Endocrine Practice**, v. 17, supl. 4, p. 1-44, July/Aug. 2011.

KATZNELSON, Laurence et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 11, p. 3933-3951, Nov. 2014.

KAUPPINEN-MÄKELIN, Ritva et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 7, p. 4081-4086, July 2005.

LANG, Roberto M. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 18, n. 12, p. 1440-1463, Dec. 2005.

LANG, Roberto M. 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. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 28, n. 1, p. 1-39, Jan. 2015.

LAVRENTAKI, Aikaterini et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. **Pituitary**, v. 20, n. 1, p. 4-9, Feb. 2017.

LEWITT, Moira S. et al. Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats. **The Journal of Endocrinology**, v. 136, n. 2, p. 253-260, Feb. 1993.

LIE, JT; GROSSMAN, Stanley J. Pathology of heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. **American Heart Journal**, v. 100, n. 1, p. 41-52, July 1980.

LIN, Eleanor et al. Effects of growth hormone deficiency on body composition and biomarkers of cardiovascular risk after definitive therapy for acromegaly. **Clinical Endocrinology**, v. 77, n. 3, p. 430-438, Sept. 2012.

LOHR, Johannes et al. Relation of insulin-like growth factor-I and IGF binding protein 3 with markers of inflammation: results of a population-based study. **Clinical Endocrinology**, v. 80, n. 1, p. 148-154, Jan. 2014.

LÓPEZ-SUÁREZ, A et al. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. **Medicina Clínica**, v. 126, n. 9, p. 321-324, Mar. 2006.

MAFFEI, Margherita et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**, v. 1, n. 11, p. 1155-1161, Nov. 1995.

MAFFEI, Pietro; SICOLO, Nicola; PLEBANI, Maddalena. Lipoprotein(a) in acromegaly. **Annals of Internal Medicine**, v. 130, n. 6, p. 537-538, Mar. 1999.

MARCHISOTTI, Frederico G. et al. Acromegalia e doença tiroideana: prevalência de câncer de tireóide. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 49, n. 5, p. 843-849, out. 2005.

MARIE, Pierre. Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. **Revue Médicale de Liege**, v. 6, p. 297-299, 1886.

MARK, Allyn L. et al. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. **Hypertension**, v. 33, n. 1, p. 537-541, Jan. 1999.

MATTA, Maria P.; CARON, Philippe. Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. **Pituitary**, v. 6, n. 4, p. 20-27, 2003.

MATTHEWS, David R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, July 1985.

MATTU, Harman S.; RANDEVA, Harpal S. Role of adipokines in cardiovascular disease. **The Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 1, p. T17-T36, Jan. 2013.

MELMED, Shlomo et al. Guidelines for acromegaly management: an update. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 5, p. 1509-1517, May 2009.

MELMED, Shlomo et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. **Pituitary**, v. 16, n. 3, p. 294-302, Sept. 2013.

MELMED, Shlomo. Medical progress: acromegaly. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 24, p. 2558-2573, Dec. 2006.

MELMED, Shlomo. Acromegaly. In: JAMESON, J. Larry et al. **Endocrinology: Adult and Pediatric**. 7. ed. v. 1. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016. cap. 12, p. 209-226.

MERCADO, Moisés. Acromegaly: a Latin American perspective. **Pituitary**, v. 17, supl. 1, p. S1-S3, Sept. 2014.

MESTRÓN, Antonio et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). **European Journal of Endocrinology**, v. 151, n. 4, p. 439-446, Oct. 2004.

MINNITI, Giuseppe et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. **Clinical Endocrinology**, v. 49, n. 1, p. 101-106, July 1998.

MINNITI, Giuseppe et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. **Clinical Endocrinology**, v. 55, n. 3, p. 307-313, Sept. 2001.

MONROE, Mary Beth et al. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 24, n. 9, p. 1183-1187, Sept. 2000.

MORVAN, Daniel et al. Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. **European Heart Journal**, v. 12, n. 6, p. 666-672, June 1991.

MOSCA, Susanna et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 5, p. 1712-1718, Sept. 2013.

MOSTELLER, Robert D. Simplified calculation of body-surface area. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 17, p. 1098, Oct. 1987.

MOURA, Roberto de Almeida et al. Determinações bioquímicas. In:\_\_\_\_\_. **Técnicas de laboratório**. 3. ed. São Paulo: ATHENEU, 2001. cap.6, p.35-96.

MURPHY, Liam J.; BELL, Graeme I.; FRIESEN, Henry G. Growth hormone stimulates sequential induction of c-myc and insulin-like growth factor I expression in vivo. **Endocrinology**, v. 120, n. 5, p. 1806-1812, May 1987.

NASCIMENTO, Bruno Ramos et al. Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares em Países de Língua Portuguesa: dados do “*Global Burden of Disease*”, 1990 a 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500-511, June 2018.

NEVES, Lindalva Batista; MACEDO, Danielle Mazziero; LOPES, Antonio Carlos. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 311-320, out. 2004.

NYGARD, Ottar et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. **JAMA**, v. 274, n. 19, p. 1526-1533, Nov. 1995.

ORME, Stephen M. et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 8, p. 2730-2734, Aug. 1998.

OTSUKI, Michio et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. **Clinical Endocrinology**, v. 54, n. 6, p. 791-796, June 2001.

PALMEIRO, Christopher R. et al. Growth hormone and the cardiovascular system. **Cardiology in Review**, v. 20, n. 4, p. 197-207, July/Aug. 2012.

PITTHAN, Eduardo; MARTINS, Oscar Morency Otto. Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial: qual o papel na predição de risco? **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul**, ano XVIII, n. 20, p. 1-11, set./out./nov./dez. 2010.

RARE DISEASES. Acromegaly. Check Orphan. Disponível em: <<http://www.checkorphan.org/diseases/acromegaly>>. Acesso em: 23 fev. 2018.

REISNER Shimon A. et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. **J Am Soc Echocardiogr**. V. 17, n. 6, p. 630-633, 2004.

RIBEIRO-OLIVEIRA JR, Antônio; BARKAN, Ariel. The changing face of acromegaly – advances in diagnosis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 10, p. 605-611, Oct. 2012.

RIBEIRO-OLIVEIRA JR, Antônio; FAJE, Alexander T.; BARKAN, Ariel L. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically-active acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 1, p. 17-22, Jan. 2011.

ROSARIO, Pedro Wesley. Measurement of basal GH in the diagnosis of acromegaly. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 7, p. 668-669, Oct. 2010.

ROSARIO, Pedro Wesley; CALSOLARI, Maria Regina. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. **Pituitary**, v. 15, n. 2, p. 179-183, June 2012.

ROSSI, Enrico et al. Serum ferritin and C282Y mutation of the hemochromatosis gene as predictors of asymptomatic carotid atherosclerosis in a community population. **Stroke**, v. 31, n. 12, p. 3015-3020, Dec. 2000.

RUTKOWSKI, Mark P. et al. Genetic markers at the leptin (OB) locus are not significantly linked to hypertension in African Americans. **Hypertension**, v. 31, n. 6, p. 1230-1234, June 1998.

SCHMIDT, Maria I. et al. A metabolic syndrome in whites and african-americans: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) baseline study. **Diabetes Care**, v. 19, n. 5, p. 414-418, May 1996.

SCHNEIDER, Harald Jörn et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated insulin-like growth factor-1 levels. **Clinical Endocrinology**, v. 69, n. 3, p. 432-435, Sept. 2008.

SERRI, Karim et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimension strain: Application in hypertrophic cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**. Vol. 47, n. 6, p.1175-1181, March 2006.

SESMILO, Gemma et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. **The**



**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 4, p. 1692-1699, Apr. 2002.

SHIMON, Ilan et al. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 9, p. 2386-2392, Nov. 1997.

SILVA, Cintia Marques dos Santos et al. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 12, p. 4447-4455, Dec. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, suppl. 1, p. 1-20, out. 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, suppl. 3, p. 1-83, set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, suppl. 1, p. 1-76, ago. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2016. 337p.

STERN, Steven E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 333-339, Feb. 2005.

STRAZZULLO, Pasquale et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. **Journal of Hypertension**, v. 24, n. 8, p. 1633-1639, Aug. 2006.

SUHARDJA, Agustinus; KOVACS, Kalman; RUTKA, James T. Genetic basis of pituitary adenoma invasiveness: a review. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 52, n. 3, p. 195-204, May 2001.

SUTER, Paolo M. et al. Is there a role for the ob gene product leptin in essential hypertension? **American Journal of Hypertension**, v. 11, n. 11, p. 1305-1311, Nov. 1998.

SWEARINGEN, Brooke et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 83, n. 10, p. 3419-3426, Oct. 1998.

TAKIGIKU, Kiyohiro et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain – Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. **Circulation Journal**, v. 76, n. 11, p. 2623-2632, Nov. 2012.

TORRES, Felipe Soares et al. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 3, p. 167-171, jul./set. 2007.

UELAND, Thor et al. Associations between body composition, circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 1, p. 361-368, Jan. 2010.

VALKUSZ, Zsuzsanna et al. The importance of early diagnosis in acromegaly. **Orvosi Hetilap**, v. 152, n. 18, p. 696-702, May 2011.

VIEIRA NETO, Leonardo et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 91-105, mar. 2011.

VILAR, Lucio et al. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. **Endocrine Practice**, v. 13, n. 4, p. 363-372, July/Aug. 2007.

VITALE, Giovanni et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: impact of different methods of indexing left ventricular mass. **Clinical Endocrinology**, v. 60, n. 3, p. 343-349, Mar. 2004.

VOLSCHAN, Isabela C. M. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. **Pituitary**, v. 20, n. 3, p. 349-357, June 2017.

WIJK, Benedicte P. et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 8, p. 845-851, Aug. 2010.

WOLFF, Birger et al. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 453-457, Feb. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva: WHO, 2000. 252p.

WRIGHT, A. D. et al. Mortality in acromegaly. **The Quarterly Journal of Medicine**, v. 39, n. 153, p. 1-16, Jan. 1970.

ZAVARONI, Ivana et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. **Journal of Internal Medicine**, v. 234, n. 1, p. 25-30, July 1993.

ZHANG, Y et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, Dec. 1994.

**APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

Ministério da Educação  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Rua Madre Maria José, 122 – Abadia - 38025-100-Uberaba-MG - Telefax (0\*\*34) 3700-6776 - E-mail: [cep@pesgpg.uftm.edu.br](mailto:cep@pesgpg.uftm.edu.br)

**CEP/UFTM**

**PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS**

**TERMO DE ESCLARECIMENTO**

TÍTULO DO RELATO:

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto “ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA” que está sendo desenvolvido no Serviço de Endocrinologia. Por ser portador de acromegalia, que é uma doença caracterizada por excesso de hormônio do crescimento que promove aumento de mãos e pés, também leva ao aparecimento de fatores que aumentam o risco de desenvolver doenças do coração, alterando seu funcionamento. Este estudo pretende verificar qual a frequência desses fatores de risco que você tem, como por exemplo: pressão alta, diabetes, obesidade e colesterol alterado; relacionar o controle da sua doença com o aparecimento desses fatores e de alterações na função do seu coração através de um ultrassom do coração. Caso você participe da pesquisa, não serão necessárias outras consultas além das que você tem feito no ambulatório Maria da Glória. Durante as consultas serão colhidos dados que rotineiramente já fazem parte da avaliação médica, como peso, altura, pressão e medida da cintura. Mas, precisaremos realizar alguns exames de sangue (colesterol, glicose, insulina, homocisteína, interleucinas, ApoA, ApoB) e urina (microalbuminúria) para estudar em mais detalhes o seu coração. A coleta desses exames será programada para ser realizada juntamente com os exames que são solicitados durante as consultas de rotina. Será solicitada também ecografia (ultrassom) do coração que será realizado no próprio hospital por um cardiologista, eletrocardiograma, ultrassom das artérias carótidas (para avaliar se há gordura nas artérias do pescoço) e teste ergométrico (um exame que será feito na presença do médico, em que você fará caminhada em uma esteira, para avaliar o coração). Não serão feitos procedimentos que tragam riscos a sua vida.

Para a coleta de sangue, os desconfortos que poderão surgir serão: pequeno hematoma no local da punção da veia e dorimento local. A ecografia do coração, ultrassonografia e eletrocardiograma são exames que não apresentam riscos. O teste ergométrico, assim como os outros exames de imagem, serão acompanhados e realizados por médicos. Qualquer alteração que o paciente possa apresentar durante a realização do teste ergométrico (como dor torácica e/ou dispneia) será avaliado pelo especialista e suspenso a critério médico. Como benefício, se houver alguma complicação da acromegalia sobre o seu coração, esses exames poderão detectá-la o quanto antes e tratá-la de maneira adequada. Os avanços na área da saúde ocorrem através de estudos como este, por isso a sua participação é importante. Você poderá obter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. **Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificado com um número. Dessa forma, apenas os envolvidos diretamente na pesquisa terão acesso aos dados dos participantes. As informações desta pesquisa serão confidenciais e poderão ser divulgadas apenas em eventos ou publicações, sem a identificação dos participantes envolvidos, garantindo assim o sigilo sobre sua participação.**

Contato dos pesquisadores:

Pesquisador responsável: Professora Dra Maria de Fátima Borges

Email: [borgmf@uol.com.br](mailto:borgmf@uol.com.br)

Telefone: (34) 3318 5292

Endereço: Praça Dr Thomaz Ulhoa, 50. Bairro Abadia

Pesquisador : Marília Matos Oliveira

Email: [mariliamatossilveira@gmail.com](mailto:mariliamatossilveira@gmail.com)

Telefone: (34) 99141 22 29

Endereço: Praça Dr Thomaz Ulhoa, 50. Bairro Abadia

## APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO



Ministério da Educação  
 Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Uberaba – MG  
 Comitê de Ética em Pesquisa - CEP  
 Rua Madre Maria José, 122 – Abadia - 38025-100-Uberaba-MG - Telefax (0\*\*34) 3700-6776 - E-mail: cep@pesgpg.uftm.edu.br

### TÍTULO DO PROJETO: ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Eu, \_\_\_\_\_, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o relato e qual sua finalidade. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do relato. Eu entendi que sou livre para não aceitar que o meu caso seja relatado e que isso não prejudicará futuros atendimentos em serviços que eu possa necessitar na instituição da UFTM. **Sei que meu nome não será divulgado**, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Concordo com o relato do meu caso, ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA e receberei uma via assinada deste documento.

Uberaba, ...../...../.....

Assinatura do voluntário

Telefone: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador assistente

Telefone de contato dos pesquisadores:

Dra Maria de Fátima Borges – Telefone: (34) 3318- 5292 / (34) 3318 - 5229

Marília Matos Oliveira – Telefone: (34) 99141- 2229

Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro pelo telefone (34) 3700-6776.

**APÊNDICE C: FICHA DE COLETA DE DADOS - ACROMEGALIA**

**ACROMEGALIA – AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR**

**NOME:** \_\_\_\_\_  
**REGISTRO:** \_\_\_\_\_ **DATA NASC:** \_\_\_\_\_  
**SEXO:** \_\_\_\_\_ **COR:** \_\_\_\_\_ **PROC:** \_\_\_\_\_  
**TELEFONE:** \_\_\_\_\_  
**ENDEREÇO:** \_\_\_\_\_

**1) DADOS CLÍNICOS:**

OBESIDADE: ( ) SIM ( ) NÃO  
 DIABETES MELLITUS: ( ) SIM ( ) NÃO  
 HIPERTENSÃO: ( ) SIM ( ) NÃO  
 OBESIDADE CENTRÍPETA: ( ) SIM ( ) NÃO  
 TABAGISMO: ( ) SIM ( ) NÃO

**2) SUPRESSÃO DO GH COM GLICOSE 75g: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

	0'	30'	60'	90'	120'
GH					
Glicemia					

**3) DADOS DE TRATAMENTO:**

**3.1) CIRURGIA:**

( ) SIM – DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 LOCAL: ( ) HC-UFTM ( ) OUTRO \_\_\_\_\_  
 TIPO: ( ) TRANSESFENOIDAL ( ) OUTRO \_\_\_\_\_

( ) NÃO

**3.2) RADIOTERAPIA:**

( ) SIM – DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PERÍODO: \_\_\_\_\_  
 LOCAL: \_\_\_\_\_  
 TIPO: \_\_\_\_\_

( ) NÃO

**3.3) MEDICAÇÃO:**

( ) SIM- DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PERÍODO \_\_\_\_\_  
 DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PERÍODO \_\_\_\_\_

TIPO: ( ) OCTREOTIDE-LAR  
 ( ) LANREOTIDE –LAR  
 ( ) CABERGOLINA

( ) NÃO

4) **ECG DE REPOUSO:** DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- |                     |                                |
|---------------------|--------------------------------|
| ( ) normal          | ( ) hipertrofia de VE          |
| ( ) alteração na RV | ( ) isquemia                   |
| ( ) arritmia atrial | ( ) extrassistolia ventricular |
| ( ) BRE             | ( ) fibrilação atrial          |
| ( ) BRD             | ( ) outro _____                |
| ( ) não fez/não tem |                                |

5) **ECOCARDIOGRAMA:** DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Medidas Ecocardiográficas:**

Aorta: \_\_\_\_\_ cm

AE: \_\_\_\_\_ cm

Diâmetro diastólico final do VE: \_\_\_\_\_ cm

Diâmetro sistólico final do VE: \_\_\_\_\_ cm

Volume diastólico final do VE: \_\_\_\_\_ ml

Volume sistólico final do VE: \_\_\_\_\_ ml

FE: \_\_\_\_\_ %

Espessura diastólica do septo: \_\_\_\_\_ cm

Espessura diastólica da parede posterior \_\_\_\_\_ cm

Massa do VE: \_\_\_\_\_ g

**Achados Ecocardiográficas:**

Válvula aórtica: \_\_\_\_\_

Válvula mitral: \_\_\_\_\_

Válvula tricúspide: \_\_\_\_\_

Válvula pulmonar: \_\_\_\_\_

AE: \_\_\_\_\_

AD: \_\_\_\_\_

Septo interatrial: \_\_\_\_\_

Septo interventricular: \_\_\_\_\_

VE: \_\_\_\_\_

VD: \_\_\_\_\_

Aorta: \_\_\_\_\_

Artéria pulmonar: \_\_\_\_\_

Pericárdio: \_\_\_\_\_

**Conclusões:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_





## APÊNDICE D: FICHA DE COLETA DE DADOS – GRUPO COMPARATIVO

### GRUPO COMPARATIVO – AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

**NOME:** \_\_\_\_\_  
**REGISTRO:** \_\_\_\_\_ **DATA NASC:** \_\_\_\_\_  
**SEXO:** \_\_\_\_\_ **COR:** \_\_\_\_\_ **PROC:** \_\_\_\_\_  
**TELEFONE:** \_\_\_\_\_  
**ENDEREÇO:** \_\_\_\_\_

1) **ECG DE REPOUSO:** DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> normal          | <input type="checkbox"/> hipertrofia de VE          |
| <input type="checkbox"/> alteração na RV | <input type="checkbox"/> isquemia                   |
| <input type="checkbox"/> arritmia atrial | <input type="checkbox"/> extrassistolia ventricular |
| <input type="checkbox"/> BRE             | <input type="checkbox"/> fibrilação atrial          |
| <input type="checkbox"/> BRD             | <input type="checkbox"/> outro _____                |
| <input type="checkbox"/> não fez/não tem |   |

2) **ECOCARDIOGRAMA:** DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Medidas Ecocardiográficas:

Aorta: \_\_\_\_\_ cm  
 AE: \_\_\_\_\_ cm  
 Diâmetro diastólico final do VE: \_\_\_\_\_ cm  
 Diâmetro sistólico final do VE: \_\_\_\_\_ cm  
 Volume diastólico final do VE: \_\_\_\_\_ ml  
 Volume sistólico final do VE: \_\_\_\_\_ ml  
 FE: \_\_\_\_\_ %  
 Espessura diastólica do septo: \_\_\_\_\_ cm  
 Espessura diastólica da parede posterior \_\_\_\_\_ cm  
 Massa do VE: \_\_\_\_\_ g

#### Achados Ecocardiográficas:

Válvula aórtica: \_\_\_\_\_  
 Válvula mitral: \_\_\_\_\_  
 Válvula tricúspide: \_\_\_\_\_  
 Válvula pulmonar: \_\_\_\_\_  
 AE: \_\_\_\_\_  
 AD: \_\_\_\_\_  
 Septo interatrial: \_\_\_\_\_  
 Septo interventricular: \_\_\_\_\_  
 VE: \_\_\_\_\_  
 VD: \_\_\_\_\_  
 Aorta: \_\_\_\_\_  
 Artéria pulmonar: \_\_\_\_\_  
 Pericárdio: \_\_\_\_\_



## ANEXO A: VALORES REFERENCIAIS E DE ALVO TERAPÊUTICO DO PERFIL LIPÍDICO

**Tabela 2** – Valores referenciais e de alvo terapêutico\* do perfil lipídico (adultos > 20 anos)

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

## ANEXO B: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFTM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DOS FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E DA FUNÇÃO CARDÍACA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

**Pesquisador:** Maria de Fátima Borges

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 71128017.1.0000.5154

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.307.012

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

A acromegalia caracteriza-se por crescimento das estruturas da face, aumento de extremidades, crescimento visceral e alterações metabólicas. Estas alterações se devem à produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e de fatores de crescimento GH-dependentes, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Quando o excesso de GH ocorre antes do fechamento das epífises ósseas, o paciente apresenta gigantismo.<sup>1,2</sup>

A etiologia da acromegalia se deve a um adenoma hipofisário secretor de GH ou a tumores secretores do hormônio liberador de GH (GHRH), hipotalâmicos ou ectópicos, como carcinóides brônquicos, gastrointestinais ou pancreáticos.<sup>1,2</sup>

Os efeitos do excesso de GH e IGF-1 sobre o crescimento acral e visceral e sobre o metabolismo ocorrem insidiosamente.<sup>4</sup> No momento do diagnóstico, os pacientes podem apresentar um espectro de sinais clínicos, incluindo aumento de extremidades e de partes moles, bossa frontal, prognatismo mandibular, má oclusão da mandíbula, espessamento da pele e aumento de anel e tamanho do sapato. Outras características incluem a hiperidrose, parestesia, bócio, artrite, cifoescoliose, dores de cabeça, déficits de campo visual, pólipos no cólon, apneia do sono e sonolência diurna, distúrbios reprodutivos e doenças cardiovasculares.<sup>7,8</sup>

**Endereço:** Rua Madre Maria José, 122

**Bairro:** Nossa Sra. Abadia

**UF:** MG

**Município:** UBERABA

**Telefone:** (34)3700-6776

**CEP:** 38.025-100

**E-mail:** cep@pesqpg.uftm.edu.br

## ANEXO C: TABELA DADOS DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS

Tabela 1: Dados dos pacientes acromegálicos atendidos no serviço de Neuroendocrinologia do HC-UFTM, Uberaba – MG, Brasil, 2018

Nº CASO	IDADE	SEXO	PESO	ALTURA	IMC	GH i	IGF-1 i	GH PO	IGF-1 PO	% ↓ GH	% ↓ IGF-1	GH pRT	% ↓ pRT	GH med	IGF-1 med	% ↓	DOSE	GH atual	IGF-1 atual	PESO atual	IMC atual	
1	60	F	69,2	156	28,4	34,6	105	7,5		78		3,1	57					0,31	126	83,5	34,18	
2	76	M	75	175	24,4	0,38	129											0,38	129	75	24,4	
3	26	M	109,7	194,4	29,1									8,48	995		40	0,36	238	123,9	32,9	
4	19	F	89	177	28,4	5,3	1020	1,5	836	72				0,63	273	58	20	3,77	158	70	22,3	
5	58	M	72	172	24,3	4,59	663											4,59	663	72	24,3	
6	40	M	118,8	184	34,7	2,66	626											2,66	626	118,8	34,7	
7	54	F	73,4	155	30,6	15,8	1087	5,6	413	64				0,18	209	96,8	20	0,19	206	77	32	
8	45	M	87,9	183	26,2	25,6	218	4,3		83				0,39	200	90,9	20	0,47	301	79,5	23,4	
9	28	M	64,3	191,6	17,6	27,2	659	22,7		16				7,9	1087	65,2		8,2	588	116,6	27,7	
10	61	M	199	193	53,4									0,27	116		20	0,66	70	172	46,6	
11	58	M	95,4	174	31,5	20,3								0,6	180	97	20	2,94	649	95,5	31,5	
12	51	F	69,5	159	27,5	4,01	990							1,51	765	62,3		1,57	426	65,9	29,9	
13	64	M	102	182	30,8	14,2	350,5	2,8	677 ↑	80				0,6	199	78,6		2,56	338	100	30,5	
14	37	F	71,2	160	27,8	120	1321							67,6	1411			34,9	545	70,5	27,5	
15	64	M	94	163,5	35,4	15,4	1530							0,16	423	98,9		0,42	208	88	33,9	
16	72	F	84,2	163	31,6	0,33	114											0,33	114	84,2	31,6	
17	58	F	69,5	160	27,1	355	377	400 ↑		24 ↑		36,6	91	1,8	369	95	40	1,98	193	66,3	27,9	
18	56	M	84	181,8	25,9	26	550,5	4,4	291	83	52,9			0,26	265	94,1	20	0,46	320	88	26,8	
19	78	M	82	174	27,1	23		17		26				6,7	61	0,8	20	0,74	136	66	22,5	
20	49	M	86,8	177,5	27,7	67		38,5		44				12,1		95	20	0,6	293	99,8	31,9	
21	73	M	74,4	168	26,4	52,1	449	14,5		72				3,2	78	0,3	30	0,42	90,5	86,5	30,6	
22	44	M	105,7	182	31,9	89		45		49				12,6	72	8,3		8,3		105,7	31,9	
23	60	M	78,5	163,4	29,5	90,6		78,3		14				79,2 ↑	1,2 ↑	8,7	20	7,04	254	78,5	29,5	
24	88	M	78,6	176	25,4	21,6								9,5	56			9,5		78,6	25,4	
25	76	M	95,5	177	30,5	11,2	759															
26	65	M	65,5	169	22,9	69,8	769	38		45				6	708 ↑	84	40	4,74	885	93,2	32,6	
27		F	74,4	158	29,8	50		85		70				1,6	98							
28		F	86	170	29,8	22,5																
29	61	F	64,4	159	25,5	8,3	1116	5,3	162	57	85,48							0,4	200			
30		F				40																
31	73	F	74	166	26,9	21,9		14,4		34				2,3	84	0,35	20		153	97,6		
32		F		158		274													0,1	26	99,9	
33		F				17,9		9,05	918	49,2				6,18	436	31,7	30	6,18	436			