

Registro epidemiológico e avaliação clínico-laboratorial dos pacientes acromegálicos atendidos em um centro de referência regional

Epidemiologic registry and clinical and laboratory evaluation of acromegalic patients followed at a regional reference center

Luana Felcar Soares¹, Giovana Outuki², Daniele Romani Miksza³, Jefferson Crespigio⁴, Alexandro Márcio da Silva Mattos⁵, Tânia Longo Mazzuco⁶

¹ Discente de Iniciação Científica com bolsa PROIC/Fundação Araucária 2015, graduanda em medicina da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

² Discente de Iniciação Científica com bolsa UEL 2016, graduanda em medicina da UEL.

³ Nutricionista (MSc), Doutoranda do Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, CCB/UEL.

⁴ Médico patologista (MSc), Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, CCS/UEL.

⁵ Fisioterapeuta (MSc), Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, CCS/UEL.

⁶ Médica endocrinologista (PhD), Docente da disciplina de Endocrinologia, Depto. de Clínica Médica e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, CCS/UEL.

Endereço para correspondência

Tânia Longo Mazzuco

Serviço de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica,
Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina.

Av. Robert Koch, 60 - Vila Operária, Londrina - PR, Brasil.

Caixa postal nº 791, CEP: 86.038-440

Tel. (+55) 43 3371-2234 Fax (+55) 43 3371-2328

E-mail: tmazzuco@gmail.com ou tmazzuco@uel.br

Resumo

A acromegalia é uma doença crônica causada pelo excesso do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1). Na maioria dos casos, a hipersecreção de GH é proveniente de um adenoma de hipófise. Devido à evolução insidiosa da doença, complicações multiorgânicas estão comumente presentes ao diagnóstico. Há pouca informação na literatura sobre a queixa principal do paciente que leva à avaliação clínica pelo especialista. Neste estudo, objetivou-se construir um levantamento epidemiológico da acromegalia e a análise descritiva dos dados desses pacientes atendidos na região. Foi realizada a construção de fichas de dados padronizadas para um estudo brasileiro multicêntrico observacional dos portadores de acromegalia, do qual faz parte a Universidade Estadual de Londrina. A coleta de dados foi feita no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC/UEL), através da consulta de 25 prontuários. Do total, 68% eram mulheres e 32% eram homens, com uma prevalência de 12,7 casos por milhão de habitantes. A maioria dos casos (64%) foi diagnosticada com tempo de doença estimado menor que 5 anos. Houve associação do tempo de atraso no diagnóstico maior ou igual a 5 anos com a

presença de hipertensão ($p=0,05$). O sintoma mais prevalente neste registro foi o crescimento de extremidades e/ou fâscies acromegálica, com uma frequência de 88%, seguido por diabetes mellitus, efeito de massa do tumor e hipertensão arterial, com prevalência de 56%, 56% e 52%, respectivamente. Não houve correlação entre as concentrações séricas de GH e IGF-1 e as comorbidades da acromegalia. A queixa principal mais referida que levou à suspeita diagnóstica foi o aumento de extremidades (60%), seguida pelo fenótipo acromegálico (36%). Concluímos que a acromegalia apresenta uma prevalência baixa na mesoregião do Norte Central Paranaense, a qual pode estar subestimada devido à ausência de registro epidemiológico brasileiro. A caracterização da real situação da doença é importante, uma vez que permite o levantamento de informações relevantes para um melhor manejo do diagnóstico na atenção primária e encaminhamento para tratamento adequado da acromegalia.

Palavras-chave: acromegalia; apresentação clínica; diabetes.

Abstract

Acromegaly is a chronic disease, caused by excess of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). In most cases, the GH hypersecretion is derived from a pituitary adenoma. Due to insidious course of the disease, systemic complications are commonly present at the diagnosis time. There is little information in the literature about the main complaint that leads to clinical assessment by specialist. The aim of the present study was to develop an epidemiological survey of acromegaly and a descriptive analysis of the data of these patients treated. The development of standardized datasheets for a multicenter observational Brazilian study of acromegaly patients was carried out, in which the State University of Londrina is a participating center. Data collection was made at the Neuroendocrinology Outpatient Clinic Hospital of the State University of Londrina (HC/UEL), by 25 records analyzed retrospectively. A total of 68% were female and 32% were male, with a prevalence of 12.7 cases per milion. Most cases (64%) was diagnosed with the disease estimated time less than 5 years. There was a correlation between time delay in diagnosis equal to or greater than 5 years and the presence of hypertension at the time of diagnosis ($p=0,05$). The most prevalent symptom in the registry was the increase of extremities and/or acromegalic fascies (88%), followed by diabetes mellitus, local tumor effects and hypertension, with prevalence of 56%, 56% and 52%, respectively. There was no correlation between serum concentrations of GH and IGF-1 and as comorbidities of acromegaly. The most common main complaint that led to the suspected diagnosis was the increase of extremities (60%), followed by acromegaly phenotype (36%). There was no correlation between GH and IGF-1 levels and acromegaly comorbidities. We conclude that acromegaly presents a low prevalence in the mesoregion of North Central Paranaense, which may be underestimated due to the absence of Brazilian epidemiological record. A characterization of the current disease situation is important, since it allows the registry of relevant information for a better diagnostic direction in the primary care and referral for the appropriate treatment of acromegaly.

Key words: acromegaly; clinical presentation; diabetes.

INTRODUÇÃO

A acromegalia é um distúrbio crônico, desfigurante e multissistêmico, causado por um excesso das concentrações séricas do hormônio de crescimento (GH). É uma doença rara, com uma incidência estimada entre três a quatro casos por um milhão de pessoas por ano e uma prevalência entre 40-70 casos por milhão. Na maioria dos casos, a hipersecreção de GH é proveniente de um adenoma de hipófise, usualmente esporádico, com um diâmetro maior que 1 cm (macroadenoma) ao exame de imagem⁽¹⁾. O aumento da secreção de GH pelo tumor causa aumento sérico da proteína fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), pelo fígado; Esta age em praticamente todas as células do organismo, mediando os efeitos anabólicos do GH⁽²⁾. A idade média no

momento do diagnóstico situa-se entre 40 e 50 anos, sendo homens e mulheres acometidos na mesma proporção ⁽³⁾.

Os efeitos clínicos de excesso de GH se manifestam insidiosamente, tornando complicações multiorgânicas apresentações comuns no momento do diagnóstico ⁽⁴⁾, com tempo de atraso de aproximadamente 7 a 10 anos entre o diagnóstico e o início dos sinais e sintomas. Estes variam em gravidade, desde manifestações sutis de crescimento excessivo de extremidades até alteração glicêmica, diabetes, apneia obstrutiva do sono, artropatias, bócio, hipertensão e doença cardiovascular, evidenciando o papel complexo do GH no organismo do ponto de vista fisiológico ⁽⁵⁾. Sintomas decorrentes da presença do adenoma hipofisário sobre estruturas adjacentes podem estar presentes: cefaleia, déficit visual, hipopituitarismo por compressão da haste hipofisária e hiperprolactinemia (galactorréia, amenorréia) ⁽⁶⁾. O tumor pode, ainda, se instalar antes do fechamento das epífises ósseas, levando ao quadro de gigantismo. A abordagem inicial incluindo a principal queixa do paciente e a especialidade médica de referência não tem sido suficientemente reportada ⁽⁷⁾, mas acredita-se que os médicos da atenção primária sejam os primeiros a atenderem um paciente com acromegalia na maioria das vezes. A educação destes profissionais sobre as características da doença é, assim, uma necessidade de importante relevância ⁽³⁾.

O atraso no diagnóstico está relacionado ao aumento da prevalência de macroadenomas e a diminuição das chances de cura, uma vez que o tamanho do tumor é um importante preditor dos resultados cirúrgicos e das complicações. Nas últimas duas décadas, uma série de avanços importantes tem sido realizada na busca para um diagnóstico mais precoce como, por exemplo, o desenvolvimento de ensaios de GH e IGF-1 com maior sensibilidade, a utilização generalizada de ressonância magnética e o desenvolvimento de um software automatizado para avaliar as alterações físicas associadas à acromegalia ⁽⁸⁾. Entretanto, tais alternativas ainda estão distantes de alcançar os sistemas públicos de saúde dos países em desenvolvimento, como o Brasil; A suspeita clínica da doença seria ainda a melhor forma de diagnosticá-la ⁽⁷⁾.

A realização mais precoce do diagnóstico e tratamento da doença poderiam evitar ou minimizar o surgimento das complicações a longo prazo, à medida que a taxa de sucesso dos tratamentos disponíveis se relacionam com a gravidade da doença e o diagnóstico tardio se correlaciona ao maior intervalo de tempo para desenvolver as comorbidades ⁽⁹⁾. A taxa de mortalidade é 2 a 4 vezes maior que da população geral, diretamente relacionada com as complicações pelo excesso hormonal, uma vez que normalização das concentrações séricas de GH e/ou IGF-1 reverte esta taxa para a normalidade ⁽¹⁰⁾. Tendo em vista que ainda não existem dados disponíveis a respeito da prevalência da doença no Brasil e caracterização desta, está sendo construído o primeiro Registro Epidemiológico Nacional de Acromegalia (RENA), do qual Londrina é um centro participante. Neste estudo, objetivou-se construir um levantamento epidemiológico da acromegalia na região Norte do Paraná, como centro integrante do RENA.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico, observacional e retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/Uel 059/2014), com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo faz parte de um registro epidemiológico nacional e multicêntrico dos pacientes portadores de acromegalia. Para isso uma ficha clínica eletrônica foi desenvolvida, os pacientes não foram individualmente identificados e foram preenchidos dados referentes ao momento do diagnóstico.

Sujeitos de Estudo

Os prontuários de vinte e cinco (n=25) pacientes com acromegalia (n=24) e/ou gigantismo (n=1), portadores de tumor na adenoipófise, acompanhados pelo Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (HC/Uel), foram estudados retrospectivamente. Foram incluídos homens e mulheres, de 31 a 80 anos. O diagnóstico da acromegalia foi baseado em sintomas clínicos, ensaios de quimioluminescência das concentrações séricas de GH e de IGF-1 com aumento sérico destes, presença de adenoma de hipófise secretor de GH ao exame de imagem e confirmação com o resultado anatomopatológico e imunoistoquímico.

Apresentação ao diagnóstico

O tempo de atraso do diagnóstico foi determinado pelo intervalo estimado de tempo entre o relato do paciente e/ou informações do prontuário médico sobre a época de início dos primeiros sintomas e a primeira detecção de aumento nas concentrações séricas de IGF-1 para o gênero e a idade. Os sinais, sintomas e comorbidades analisadas ao diagnóstico foram: alterações acrais (crescimento de extremidades e/ou fácies acromegálica) diabetes mellitus, hipertensão arterial, apneia do sono, artropatias, hipopituitarismo, bócio e sintomas compressivos de crescimento tumoral na região selar (cefaleia, alteração de campo visual, galactorreia e amenorreia). Queixas consideradas inespecíficas da doença acromegálica, como os sintomas constitutivos (mal estar geral, constipação intestinal, astenia, inapetência frequente, dispneia aos médios esforços e edema recorrente), neurais (parestésias e sudorese fria), e psíquicos (tristeza, anedonia, alteração de humor, depressão, ansiedade, insônia e/ou sonolência diurna) foram pesquisadas. As circunstâncias de descoberta da doença também foram investigadas. Foram analisados todos os laudos de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da região selar do adenoma de hipófise (n=25). Os resultados foram expressos em centímetros, sendo considerados macroadenomas os tumores maior ou igual 1 cm e microadenomas os menores que 1 cm.

Avaliação hormonal

Os resultados dos exames de GH e IGF-1 coletados ao diagnóstico de cada paciente foram interpretados em relação ao limite superior da normalidade para a idade e o gênero. Valores de glicemia ao diagnóstico também foram avaliados.

Análise estatística

Os dados foram analisados usando os softwares EpiInfo e GraphPadPrism e os resultados expressos em média \pm desvio-padrão. Foram feitas análises descritivas para a caracterização epidemiológica dos sintomas iniciais e tempo de aparecimento destes antes do diagnóstico; o que levou a suspeita diagnóstica e estimativa de tempo de evolução da doença. Para as análises de correlação entre as concentrações séricas de IGF-1 e GH e a gravidade da doença, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Os indivíduos foram divididos em dois grupos em relação ao tempo de atraso de diagnóstico (menor que 5 anos vs maior ou igual 5 anos), sendo avaliadas as comorbidades ao diagnóstico pelo teste do qui quadrado.

RESULTADOS

Do total de 25 indivíduos, 68% eram mulheres e 32% eram homens, com uma prevalência de 12,7 casos por milhão de habitantes. A média de idade ao diagnóstico foi de $46,0 \pm 17,1$ anos (de 31 a 80 anos), sendo que 44% dos pacientes tinham entre 30-50 anos no momento do diagnóstico da acromegalia (Figura 1). As características dos 25 indivíduos analisados, mostradas na Tabela 1, são referentes ao momento do diagnóstico. Foram incluídos os resultados das análises dos ensaios hormonais de GH e IGF-1, em que todos os pacientes tiveram pelo menos um valor anormal para a idade e gênero. Bioquimicamente, a média das concentrações séricas de IGF-1 total ao diagnóstico foi de $882,3 \pm 396,2$ ng/mL; a média das concentrações séricas de GH ao diagnóstico foi de $16,5 \pm 14,3$ ng/mL; e a da glicemia foi de $124,3 \pm 36,9$ mg/dL.

Tabela 1. Características dos pacientes acromegálicos atendidos no Ambulatório de Neuroendocrinologia do HC/UUEL; Dados obtidos no momento do diagnóstico.

Variáveis	Média \pm DP	N
Idade (anos)	46,0 \pm 17,1	25
Gênero (homem/mulher)	8/17	25
IGF-1 (ng/mL)	882,3 \pm 396,2	23
GH (ng/mL)	16,5 \pm 14,3	23
Glicemia (mg/dL)	124,3 \pm 36,9	23
Tamanho do tumor (cm)	1,8 \pm 1,0	22

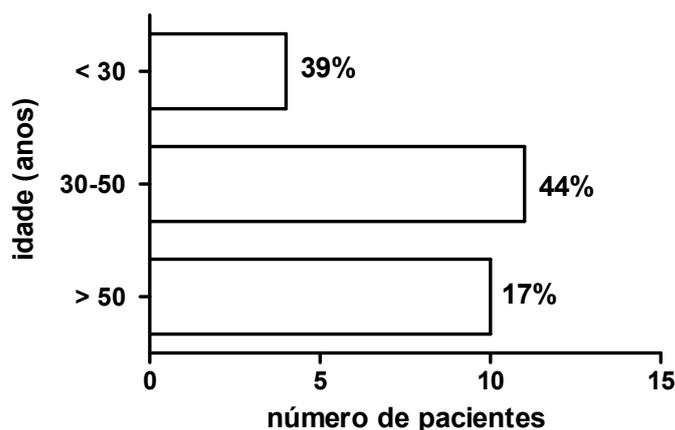


Figura 1. Frequência das idades dos pacientes na época do diagnóstico da acromegalia.

A Tabela 2 apresenta os sinais e sintomas ao diagnóstico. Os sintomas constitutivos estiveram presentes em 48% dos acromegálicos. Das comorbidades, diabetes mellitus apresentou uma frequência de 56%, igualmente frequente ao encontrado para os sintomas compressivos pelo tumor. Hipertensão arterial apresentou uma frequência em 52% dos acromegálicos; hipopituitarismo em 40%; complicações articulares e bócio em 36%; apneia do sono em 32% e aumento de extremidades em 88%, sendo o sintoma mais prevalente. Comparativamente, as frequências relativas são mostradas na Figura 2.

Tabela 2. Frequência das comorbidades, sinais ou sintomas dos pacientes acromegálicos ao diagnóstico.

Comorbidades, sinais ou sintomas ao diagnóstico	n	Porcentagem (%)	Int. Conf. 95%
Alterações acrais	22	88	68,8-97,5
Hiperglicemia	16	64	42,5-82,0
Diabetes mellitus	14	56	34,9-75,6
Sintomas compressivos da região selar/extra-selar	14	56	34,9-75,6
Hipertensão arterial	13	52	31,3-72,2
Sintomas constitutivos	12	48	27,8-68,7
Hipopituitarismo	10	40	21,1-61,3
Apneia do sono	8	32	14,9-53,5
Bócio	9	36	18,0-57,5
Complicações articulares	9	36	18,0-57,5
Sintomas neurais	5	20	6,8-40,7
Sintomas psíquicos	5	20	6,8-40,7

* Aumento de extremidades e/ou fâcias acromegálica

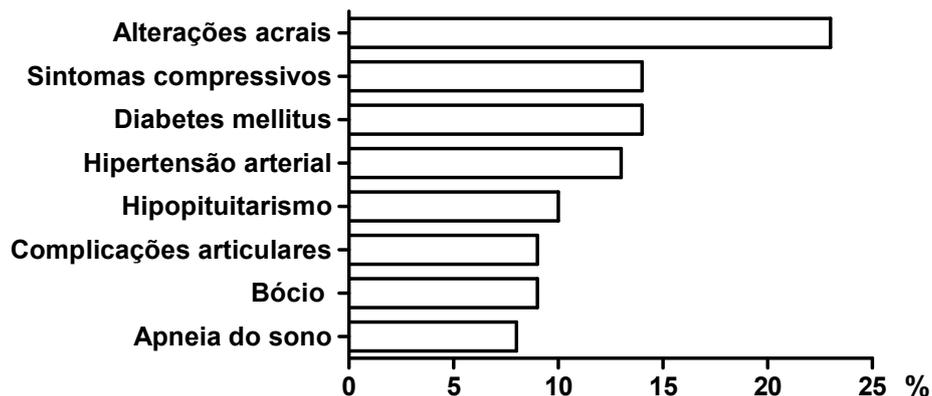


Figura 2. Distribuição das frequências relativas das manifestações clínicas dos pacientes acromegálicos, ao diagnóstico.

O tempo estimado de doença antes do diagnóstico da acromegalia foi menor do que 5 em 64% dos pacientes, seguido por maior ou igual 10 anos em 20%. O número de anos de atraso no diagnóstico não foi um fator preditor da presença de diabetes ao diagnóstico, apesar de haver uma tendência de maior prevalência de pacientes diabéticos, comparados aos não diabéticos, quando o tempo de doença acromegálica era maior que 5 anos (7 vs 2; $p=0,10$), mostrado na Figura 3. O atraso do diagnóstico maior que 5 anos se associou a hipertensos (7 vs 2; $p=0,05$), apresentando um risco relativo de 2,074 (IC95% 1,0-4,2) neste estudo (Figura 4).

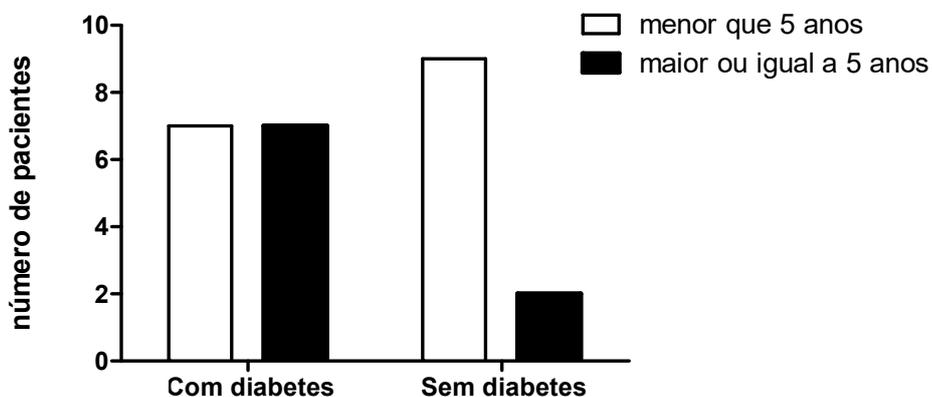


Figura 3. Presença ou ausência de diabetes nos acromegálicos, em relação ao tempo de atraso no diagnóstico ($p=0,10$).

Para a presença de sintomas compressivos, 11 estavam presentes até 5 anos de doença e 3 quando o tempo de doença foi maior do que 5 anos ($p=0,08$); para aumento de extremidades, a maioria dos pacientes tinha até 5 anos de doença e dentre os 3 sem

aumento de extremidades, nenhum tinha um tempo estimado de doença maior que 5 anos ($p=0,16$).

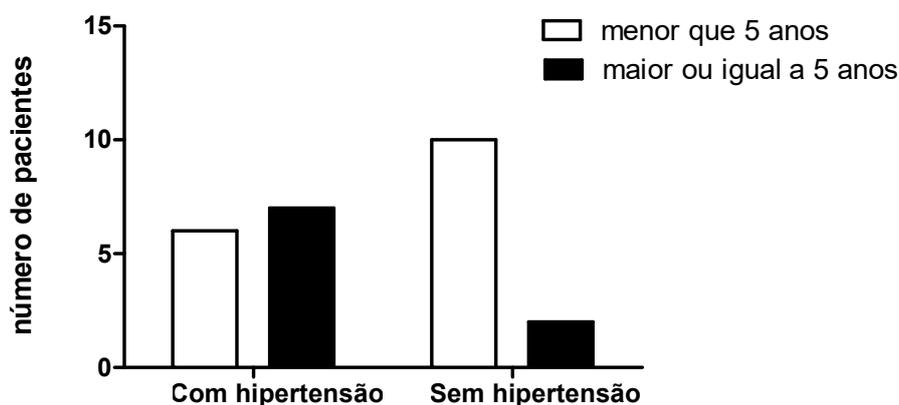


Figura 4. Presença ou ausência de hipertensão, em relação ao tempo de atraso no diagnóstico ($p=0,05$).

A Tabela 3 mostra as circunstâncias que levaram à descoberta da acromegalia. A principal queixa para a suspeita diagnóstica foi o aumento de extremidades notado pelos pacientes (60%); seguido pelo fenótipo percebido pelo médico (36%) e comorbidades de difícil manejo incluindo: diabetes, hipertensão, amenorreia e/ou galactorreia e ganho de peso.

Tabela 3. Circunstâncias de descoberta dos 25 casos que levaram ao diagnóstico da acromegalia.

Suspeita	Frequência (n=25)	Porcentagem (%)	IC 95% (%)
Aumento de extremidades notado pelo paciente	15	60	38,7-78,9
Fenótipo percebido em consulta médica	9	36	18,0-57,5
Comorbidades	7	28	12,1-49,4
Sintomas compressivos da região selar/extrasselar	4	16	4,5-36,1
Incidentaloma de hipófise	1	4	0,1-20,4
Gigantismo	1	4	0,1-20,4

Em relação aos tumores, 76% eram macroadenomas, com diâmetro médio (\pm D.P.) de $1,8 \pm 1,0$ cm ($n=24$). A Figura 5 mostra o resultado.

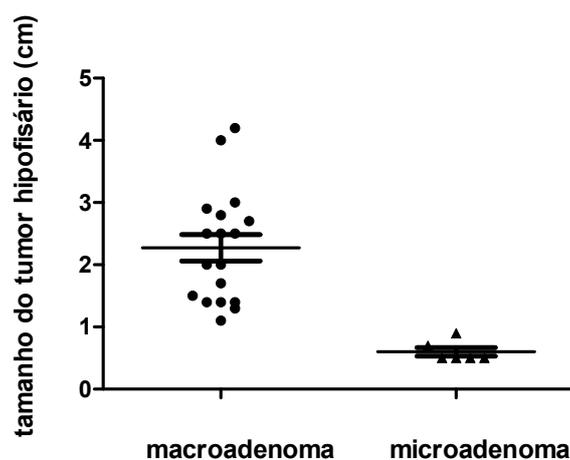


Figura 5. Distribuição dos pacientes acromegálicos em relação ao tamanho do tumor hipofisário ao diagnóstico.

DISCUSSÃO

O diabetes na evolução clínica da acromegalia é uma das comorbidades mais frequentemente relatadas pela literatura ⁽¹¹⁾. Neste estudo, apesar de estar presente em 56% dos pacientes no momento diagnóstico, o diabetes levou à descoberta da doença em apenas 3 pacientes. Quando relacionado ao tempo de doença com duração maior que 5 anos, o número de pacientes diabéticos foi superior ao de não diabéticos, apesar de não ter sido encontrada significância estatística ($p=0,10$). O Registro Francês de Acromegalia estudou a prevalência do diabetes de 519 acromegálicos, obtendo como resultado 22,3% e, em comparação com os dados da saúde pública local, os acromegálicos mostraram aparição mais precoce do diabetes, além de uma prevalência maior para cada faixa etária. As concentrações séricas de GH e de IGF-1 também não foram fatores preditivos para a presença de diabetes ⁽¹²⁾. Rodrigues e colaboradores (2011) também avaliaram a prevalência do diabetes na população acromegálica (38%), a qual esteve mais presente em pacientes com a doença acromegálica ativa ($p=0,02$) ⁽¹³⁾. O diabetes foi associado com acromegalia em atividade, confirmando a importância de alcançar o controle de acromegalia para prevenir complicações metabólicas. A cura da acromegalia foi associada com a ausência de diabetes nos pacientes.

Atualmente é reconhecido que a exposição crônica à concentração sérica elevada de GH prejudica a resposta de insulina às concentrações glicêmicas ⁽⁴⁾. Semelhanças entre os receptores de GH e de insulina tem sido demonstrados, ambos compartilhando alguns elementos da via de sinalização pós-receptor, assim como uma diminuição na quantidade do transportador de glicose. Também ocorre uma competição entre glicose e ácidos graxos como substratos para a síntese de energia nos tecidos, sendo já demonstrado que, sob elevada concentração de lipídios, os músculos esqueléticos utilizam predominantemente ácidos graxos para a obtenção de ATP. Por outro lado, com a elevada disponibilidade de carboidratos, predomina-se o uso da glicose ⁽¹⁴⁾. O GH estimula a gliconeogênese hepática e inibe a síntese de glicogênio muscular. Um dos

principais efeitos do GH em jejum e em outros estados catabólicos é a lipólise, com liberação de grande quantidade de ácidos graxos para a circulação, que são utilizados para o metabolismo energético celular de forma preferencial em relação a captação da glicose. Como mecanismo compensatório, há aumento da síntese e secreção de insulina para melhorar a captação de glicose pelos tecidos. Esta hiperinsulinemia induz a resistência dos tecidos à insulina⁽¹⁵⁾.

A hipertensão também é uma comorbidade altamente prevalente nos acromegálicos, sendo encontrada em 52% nos pacientes deste centro, equivalente à descrita pela literatura, que mostra uma variação entre 18% e 60% em diferentes séries, sendo a incidência mais alta do que da população geral. Os mecanismos fisiopatológicos são complexos e ainda não completamente esclarecidos. Inicialmente, as alterações cardiovasculares pela exposição crônica ao excesso de GH e IGF-1 melhoram a performance cardíaca através do efeito inotrópico e aumento da perfusão tecidual pela redução da resistência vascular periférica. Entretanto, a manutenção desse estado hiperdinâmico se torna insustentável, progredindo com modificações na vascularização periférica, com espessamento e fibrose da túnica muscular das artérias, levando ao surgimento de hipertensão arterial⁽¹⁶⁾. A duração da exposição a concentrações cronicamente elevadas desses hormônios desempenha um papel relevante na determinação da gravidade das anormalidades, como encontrado em nossos resultados: para a presença de hipertensão ao diagnóstico, um número maior do que 5 anos de atraso no diagnóstico se associou a mais hipertensos ($p=0,053$).

Além disso, uma das causas de maior prevalência de hipertensão entre acromegálicos, em relação à população normal, é a própria prevalência aumentada de diabetes, que leva a um início mais precoce e curso acelerado de aterosclerose, associada a anormalidades no metabolismo de lipoproteínas e aumento da propensão para o dano oxidativo. Também, a hiperglicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, por si só, pode acelerar o dano vascular, resultando em um estado de hipercoagulabilidade, assim como de hiperagregabilidade de plaquetas e disfunção endotelial⁽¹⁷⁾. Os resultados de Colao e colaboradores (2000) não encontraram diferença na duração da doença e nas concentrações séricas de GH e IGF-1 entre acromegálicos normotensos e hipertensos⁽¹⁸⁾. Porém, a hipertensão foi um forte preditor de hipertrofia ventricular esquerda, sendo demonstrado que pacientes acromegálicos que sofrem de hipertensão e diabetes tiveram um comprometimento mais grave do desempenho cardíaco do que aqueles sem hipertensão e com tolerância normal à glicose.⁽¹⁹⁾

Dentre os diagnósticos da área de oncologia endócrina, a Acromegalia é considerada uma doença rara, incluída no algoritmo de tratamento do SUS; por não ser uma doença de notificação compulsória, sua verdadeira prevalência é desconhecida no Brasil^(5,9). A prevalência local da doença, 12,7 casos por milhão, foi comparativamente menor a de outros países, já que não foi realizada uma busca ativa de todos os pacientes diagnosticados dentro da população estudada, além de alguns casos não incluídos serem acompanhados por outros centros especializados⁽³⁾. As mulheres foram mais acometidas pela doença (68%), proporcionalmente a outras séries. Uma possibilidade para a diferença encontra suporte na maior expectativa de vida desta população, no sentido de que a média de idade ao diagnóstico da acromegalia é relativamente elevada. A média de idade ao diagnóstico foi de $46,04 \pm 17,13$ anos e a frequência de atraso no diagnóstico a partir de 5 anos foi de 36%. Um estudo com 151 pacientes investigou os determinantes da evolução clínica e sobrevivência na acromegalia; a média de idade no momento do diagnóstico foi de 41 anos e a duração média estimada dos sintomas antes do diagnóstico foi de 7 anos. A sobrevivência no grupo acromegálico, independentemente do tratamento, foi reduzida em uma média de 10 anos⁽²⁰⁾.

O sintoma mais prevalente neste registro foi o aumento de extremidades, com uma frequência de 88%. Como relatado em outros estudos, os pacientes frequentemente descrevem o aumento do tamanho de sapatos e anéis tornando-se mais apertados. O espessamento da pele está relacionado ao edema e deposição de glicosaminoglicanos hidrofílicos, ácido hialurônico e condroitina-4 na derme. Alterações dentárias incluem alargamento maxilar e mandibular com a separação dos dentes, crescimento excessivo da mandíbula e má oclusão mandibular⁽²¹⁾. As artropatias afetam 75% dos doentes com acromegalia; nossa série descreveu uma frequência de 36% de complicações articulares. Estas diferenças sustentam a hipótese de que poucos pacientes referem estas queixas na sintomatologia da apresentação, se não forem questionados.

A síndrome de apneia obstrutiva do sono está presente em aproximadamente 70% dos indivíduos com acromegalia, em grande parte devido ao espessamento da faringe e macroglossia; em nosso trabalho, apenas 32% dos acromegálicos relataram apneia. Esta discrepância pode ser explicada, em parte, pela dificuldade em buscar este achado em relatos médicos, cujas queixas pontuais isoladas como, por exemplo, “roncos noturnos” podem ser apenas sugestivas.

A cefaleia é uma característica de apresentação comum, tendo como mecanismos potenciais o estiramento da dura-máter e a invasão do seio cavernoso com irritação do nervo trigêmeo⁽²²⁾. Defeitos visuais de campo, devido aos efeitos de massa do tumor sobre o quiasma óptico, podem ocorrer pela extensão supra-selar do tumor, sendo a prevalência de 56% na nossa casuística.

O diagnóstico laboratorial da acromegalia deve ser investigado perante um quadro clínico compatível, através da avaliação das concentrações séricas de GH e de IGF-1, somado a um exame de imagem da região selar, além do teste de supressão do GH pela glicose (TOTG) nos casos duvidosos⁽⁹⁾. O exame de IGF-1 é amplamente aceito como teste de triagem e de alta especificidade, uma vez que o IGF-1 sérico tem uma meia-vida de 15 horas e reflete a secreção de GH integrada com pouca variabilidade ao longo do dia. Diferentemente, a secreção de GH sofre variação circadiana, com uma meia-vida curta, de 20 minutos⁽²³⁾. Uma concentração sérica elevada de IGF-1 está associada com a atividade da doença, apesar de existirem variações de acordo com determinada idade, gênero e peso, além das diferenças existentes entre ensaios laboratoriais e etnias⁽²⁴⁾.

A hipertensão, o diabetes e a doença cardiovascular são as comorbidades com maior taxa de mortalidade na acromegalia e devem ser manejadas adequadamente. O intervalo entre o início dos primeiros sinais ou sintomas ao diagnóstico representa um forte preditor para o prognóstico dos pacientes⁽²⁵⁾. A caracterização da situação local da doença é importante, uma vez que permite o levantamento de informações relevantes para melhorar a abordagem diagnóstica e terapêutica das comorbidades da acromegalia. Neste centro, as mulheres adultas foram as mais afetadas pela doença e a maioria dos tumores esteve distribuída entre a terceira e a quinta décadas de vida. As comorbidades estão associadas à maior morbimortalidade desta população, porém as concentrações séricas de GH e de IGF-1 ao diagnóstico não se correlacionaram com a gravidade da doença em uma análise realizada previamente pela nossa equipe^(26, 27). Este estudo revelou uma alta prevalência de diabetes no momento do diagnóstico da acromegalia, sendo menos comum somente em relação ao aumento de extremidades e/ou fácies acromegálica.

Embora a maioria das séries relate as manifestações clínicas da acromegalia, há pouca informação sobre a queixa de apresentação que leva ao diagnóstico. As mudanças acrais (24%) e a cefaleia (20%) foram relatadas como sendo os sintomas de apresentação mais prevalentes levando ao diagnóstico em um estudo⁽²⁸⁾.

Comparativamente, o aumento de extremidades foi o motivo que mais levou à suspeita diagnóstica em 60% dos pacientes do nosso estudo. Tal fato é bastante relevante, pois a descoberta da acromegalia por meio da suspeita médica, relacionada unicamente ao fenótipo do paciente, levou ao diagnóstico em 36% dos nossos pacientes, sendo a segunda causa mais comum. Um estudo americano avaliou as características dos acromegálicos no diagnóstico, de 1981 a 2006, objetivando conhecer se a detecção clínica da doença havia melhorado com o tempo. Concluiu-se que a acromegalia permanece como uma doença de diagnóstico tardio, embora a maioria dos pacientes apresentasse manifestações da acromegalia ao diagnóstico, o que também foi observado neste estudo ⁽²⁹⁾. Estes resultados reforçam a necessidade de direcionar recursos para o aumento da conscientização sobre a doença entre os médicos da atenção primária e especialistas de outras áreas que não a endocrinologia, pois são pessoas fundamentais na identificação de pacientes com acromegalia. Os profissionais de saúde devem considerar a acromegalia no raciocínio clínico do diagnóstico, o que pode levar a um diagnóstico precoce com melhor resultado terapêutico e prognóstico.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas que auxiliaram na revisão científica deste manuscrito: Taciana Hatanaka, Mayara Volpi e Silva, Lérida Russi Garcia, Anna Catarina Gatzk de Arruda e Ubirajara Cunha de Aguiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 11: 3933-51, 2014.
2. Wietecha LA, Williams DW, Herbert M, Melmed RD, Greenbaum M, Schuh K. Atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*, 6: 719-30, 2009.
3. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.*, 2(1):29-41, 1999.
4. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.*, 355: 2558-73, 2006.
5. Vilar L, Valenzuela A, Ribeiro-Oliveira A, Jr., Gomez Giraldo CM, Pantoja D, Bronstein MD. Multiple facets in the control of acromegaly. *Pituitary.*, 17 Suppl 1:S11-7, 2014.
6. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.*, 19: 448-57, 2016.
7. Aydin K, Cinar N, Dagdelen S, Erbas T. Diagnosis of acromegaly: role of the internist and the other medical professionals. *Eur J Intern Med.*, 25:e25-6, 2014.

8. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. *Expert Opin Med Diagn.*, 7: 443-53, 2013.
9. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LAd, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55:91-105, 2011.
10. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.*, 95: 3141-8, 2010.
11. Costenaro F, Rodrigues TdC, Fedrizzi D, Oliveira MD, Czepielewski MA. Diabetes Melito e Acromegalia: Interações entre Hormônio de Crescimento e Insulina. *Rev HCPA*, 30(4): 321-326, 2010.
12. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.*, 164: 877-84, 2011.
13. Rodrigues TC, Costenaro F, Fedrizzi D, Oliveira MD, Lima PBd, Boschi V, et al. Diabetes mellitus in a cohort of patients with acromegaly. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55: 714-9, 2011.
14. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 13:785-9, 1963.
15. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.*, 30:152-77, 2009.
16. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.*, 5: 203-15, 2009.
17. Fedrizzi D, Czepielewski MA. [Cardiovascular disturbances in acromegaly]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 52: 1416-29, 2008.
18. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.*, 85: 193-9, 2000.
19. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.*, 20: 46-62, 2017.
20. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41: 95-102, 1994.
21. Killinger Z, Payer J, Lazurova I, Imrich R, Homerova Z, Kuzma M, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am.*, 36: 713-20, 2010.

22. Levy MJ. The association of pituitary tumors and headache. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 11:164-70, 2011.
23. Shin MS, Yu JH, Choi JH, Jung CH, Hwang JY, Cho YH, et al. Long-term changes in serum IGF-1 levels after successful surgical treatment of growth hormone-secreting pituitary adenoma. *Neurosurgery*, 73:473-9; 2013.
24. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.*, 83: 3808-16, 1998.
25. Holdaway IM. Excess mortality in acromegaly. *Horm Res.*, 68 Suppl 5:166-72, 2007.
26. Soares LF, Outuki G, Ludwig NG, Miksza DR, Fiorenzano GR, Mattos AMS, et al. The association between adenoma size classification and the hormone hypersecretion in acromegaly. *Endocrine Abstracts.*, 41:EP914, 2016.
27. Outuki G, Crespigio J, Mazzuco TL. Avaliação do diagnóstico hormonal da acromegalia em relação às comorbidades e ao tamanho do adenoma hipofisário XXV Encontro Anual de Iniciação Científica da UEL; Londrina 2016.
28. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive Clinical Experience: Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*, 93: 2035-41, 2008.
29. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kanibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006; Acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clinical endocrinology*, 72: 203-8, 2010.