



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

LUDMILLA ALINE GUIMARÃES MOREIRA FARIAS

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DA CABERGOLINA E A
PRESENÇA DE VALVOPATIA EM PACIENTES PORTADORES DE
ACROMEGALIA**

FORTALEZA

2016

LUDMILLA ALINE GUIMARÃES MOREIRA FARIAS

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DA CABERGOLINA E A
PRESENÇA DE VALVOPATIA EM PACIENTES PORTADORES DE
ACROMEGALIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia.

Área de concentração: Medicina II

Orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

FORTALEZA

2016

A Deus acima de todas as coisas.
Aos meus pais, Elpidio e Erbene,
que ensinaram o caminho para meu
crescimento pessoal e profissional e
sempre apoiaram e estiveram por
perto em todos os momentos.
Ao meu esposo, Rui Farias, por me
apoiar sempre e ter proporcionado
meu maior sonho: ser mãe.
Aos meus dois maiores amores:
Lara e Benjamin que me estimulam
a querer ser sempre melhor.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, cerne da minha formação médica, assim como todo seu corpo docente.

Ao Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins pela amizade, confiança, orientação e exemplos de entusiasmo e ética no exercício da medicina. Seu olhar perfeccionista muito influenciou minha caminhada.

Ao Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Universitário Walter Cantídio com seu rico corpo docente e demais funcionários envolvidos em sua gestão pela importante contribuição à minha formação tanto profissional quanto pessoal. Um agradecimento especial aos meus preceptores da residência Dra Ana Rosa Quidute, que contribuiu com a co-orientação deste trabalho, Dr. Miguel Hissa que com serenidade conduzia a chefia do serviço, Dra. Eveline Gadelha que muito me incentivou na vida acadêmica, Dra. Rejane Magalhães, Dra. Catarina Brasil, Dra. Angela Delmira, Dra Rosana Quezado, Dr. Celso e Dr. Renan Montenegro Jr. por compartilharem seus conhecimentos, como também à enfermeira Silvana, por ajudar com informações para coleta de dados da pesquisa.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio que se disponibilizou a realizar os exames necessários para a efetivação desse estudo.

Às Dras. Ana Gardênia Liberato Ponte Farias e Marcia Maria Carneiro pela disposição de tempo para execução e laudos dos ecocardiogramas realizados na pesquisa, além de todo auxílio quando solicitado.

Ao Prof. Hermano Alexandre Lima Rocha, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará, pelo suporte estatístico na execução desse trabalho.

A minha amiga Lilian Loureiro por ser sempre tão solícita e parceira em todos os momentos e por ter dividido suas experiências comigo.

Aos pacientes portadores de acromegalia, acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Diabetes, pela confiança e colaboração na execução desse trabalho e sem os quais essa realização não seria possível.

A minha queridíssima turma do mestrado, que sempre foi muito homogênea e que soube se manter unida desde o princípio.

A minha família, meus queridos pais, Elpidio e Erbene, que sempre vibraram com minhas conquistas. Aos meus sogros, Gil e Angela, que são como segundos pais para mim. Aos meus irmãos e cunhados, Louise e Ryan, Eric, Lise, Bebel e Júnior, que sempre torceram por mim. Aos meus sobrinhos lindos, Iago, Luna e Lucas que alegam minha vida. Ao meu amado marido, por ser tão paciente e compreensivo. E por fim, aos meus lindos e maravilhosos filhos, Lara e Benjamin, que são, sem dúvida nenhuma, a minha razão de ser.

“A sabedoria dos homens é proporcional não à sua experiência, mas à sua capacidade de adquirir experiência.”

George Bernard Shaw

RESUMO

INTRODUÇÃO: A acromegalia é uma doença com elevada mortalidade, principalmente cardiovascular, causada pela secreção crônica excessiva de GH. Avaliação periódica com ecocardiograma é recomendada de rotina devido ao aumento de alterações morfológicas nesses pacientes, incluindo valvopatia. Uma das opções terapêuticas para essa patologia é a cabergolina (CAB). Esta medicação vem sendo associada à lesão valvar quando utilizada em pacientes com Doença de Parkinson ou Prolactinoma, porém há poucos dados em pacientes portadores de Acromegalia. **OBJETIVOS:** Comparar a prevalência de alterações valvares em portadores de acromegalia que usaram ou não a cabergolina. **MÉTODOS:** Este estudo foi do tipo transversal, analítico observacional. Foi realizado ecocardiograma por dois observadores que desconheciam tratamento da doença, exames laboratoriais e revisão de prontuários. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o uso (grupo CAB) ou não da cabergolina (grupo controle). Para análise dos dados foi utilizado o programa SPSS v23. **RESULTADOS:** Foram avaliados 52 pacientes, sendo 35 do grupo CAB e 17 do grupo controle. A distribuição de sexo e idade, e a prevalência de HAS, DM e Obesidade foram semelhantes nos dois grupos. No grupo CAB, o tempo de uso da droga foi 36 ± 27 meses e a dose cumulativa de 262 ± 178 mg. Foi observado uma prevalência de refluxo em qualquer valva no grupo CAB e controle respectivamente 42,9 vs 23,5% ($P=0,175$) por ambos os observadores. A prevalência de alterações morfológicas nos grupos CAB e controle foi de 37,1 vs 23,5% ($P=0,326$, observador 1) e 42,9 vs 23,5% ($P=0,175$, observador 2). **CONCLUSÃO:** No nosso estudo o uso de cabergolina não se associou a valvopatia em pacientes portadores de acromegalia. Nossos dados não apoiam a modificação do protocolo de acompanhamento ecocardiográfico nos pacientes portadores de acromegalia de acordo com o uso ou não de cabergolina.

Palavras-chaves: acromegalia, cabergolina, lesão valvar, regurgitação valvar.

ABSTRACT

BACKGROUND: Acromegaly is a disorder associated with increased mortality, mainly due to cardiovascular disease, caused by chronic excessive GH secretion. Regular echocardiographic assessment is recommended to evaluate cardiac morphological disorders, including valvopathy. One of the therapeutic options is the use of cabergoline (CAB). This medication has been associated with lesions to the cardiac valve apparatus when used in patients with Parkinson's disease or Prolactinoma, but data on acromegalic patients are scant. **OBJECTIVE:** Compare the prevalence of valvopathy among patients with acromegaly who have used cabergoline and those who have not. **METHODS:** The present study is cross-sectional and observational analytical. Echocardiography was performed for two cardiologists blinded to treatment, and laboratory tests were made and patients' medical records were reviewed for clinical data collection. Patients were divided into two groups according to usage (CAB group) or not (control group) of cabergoline. SPSS v17 was used for statistical analysis. **RESULTS:** Fifty two patients were evaluated, 35 in the CAB group and 17 in the control group. The distribution of sex and age, and the prevalence of hypertension, diabetes and obesity were similar in both groups. In the CAB group, the period of drug administration was 36 ± 27 months, and cumulative dose was 262 ± 178 mg. The prevalence of regurgitation in any valve was, for CAB group and Control group respectively 42,9 vs 23,5% ($P=0,175$, both observers). The prevalence of remodeling in any valve was 37,1 vs 23,5% ($P=0,326$, observer 1) and 42,9 vs 23,5% ($P=0,175$, observer 2). **CONCLUSION:** In our study, the use of cabergoline was not associated with valvulopathy in patients with acromegaly. Our data do not support modification of current guidelines of echocardiographic evaluation in these patients according to the use of cabergoline.

Keywords: acromegaly, cabergoline, valvular lesions, valvular regurgitation

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise e ação de GH e IGF-1 em órgãos alvos.....	16
Figura 2. Alterações faciais e de extremidades comuns nos pacientes portadores de acromegalia	18
Figura 3. Fluxograma de rastreio e confirmação do diagnóstico de acromegalia.....	20
Figura 4. Algoritmo de tratamento da acromegalia.....	26
Figura 5. Envolvimento cardíaco pela secreção crônica de GH e IGF-1.....	31
Figura 6. Mecanismo de lesão valvar cardíaca induzida por drogas	40
Figura 7. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Mitral de pacientes portadores de acromegalia.....	57
Figura 8. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Aórtica de pacientes portadores de acromegalia.....	58
Figura 9. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Tricúspide de pacientes portadores de acromegalia.....	58
Figura 10. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Pulmonar de pacientes portadores de acromegalia.....	59
Figura 11. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em qualquer valva nos pacientes portadores de acromegalia em uso ou não de CAB.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sinais e sintomas frequentes nos pacientes portadores de acromegalia.....	18
Tabela 2. Comorbidades frequentes na acromegalia.	19
Tabela 3. Medicções disponíveis no Brasil para tratamento da acromegalia.....	25
Tabela 4. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de Doença de Parkinson.....	33
Tabela 5. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de Hiperprolactinemia.....	36
Tabela 6. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de Acromegalia	38
Tabela 7. Exames realizados no estudo	45
Tabela 8. Características demográficas dos pacientes do estudo	50
Tabela 9. Comorbidades dos pacientes do estudo	51
Tabela 10. Características referentes ao tratamento dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle.....	52
Tabela 11. Comparação dos resultados laboratoriais dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle.	53
Tabela 12- Parâmetros cardíacos avaliados comparando pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle para os dois observadores do estudo.....	55
Tabela 13. Prevalência de refluxo e de seus diferentes graus entre pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle	60
Tabela 14. Prevalência do remodelamento em aparelho valvar dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle	62

Tabela 15. Correlação entre dose cumulativa e tempo de uso de CAB e a presença ou ausência de refluxo valvar.....62

Tabela 16. Correlação entre dose cumulativa e tempo de uso de CAB e a presença ou ausência de alterações da morfologia valvar.....62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Agonista dopaminérgico
AS	Análogos de somatostatina
ASC	Área de superfície corporal
ASE	American Society of Echocardiography
BRC	Bromocriptina
CAB	Cabergolina
CTE	Cirurgia transesfenoidal
DAC	Doença Arterial Coronariana
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DP	Doença de Parkinson
DSVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
DR	Receptor dopaminérgico
ERK	Extracellular signal-regulated Kinase
FDA	Food and Drug Administration
GH	Hormônio de crescimento
GHRH	Hormônio liberador do hormônio de crescimento
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio

5-HT2B	5 Hydroxytryptamine receptor 2B (receptor de serotonina 2B)
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IM	Intramuscular
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
LAN	Lanreotida
MVE	Massa ventricular esquerda
OCT-LAR	Octreotida-LAR
PEG	Pegvisomanto
PKC	Proteína quinase C
PP	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole
PRL	Prolactina
RNM	Ressonância nuclear magnética
S	Espessura do septo ventricular esquerdo no final da diástole
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SC	Subcutâneo
Src-P	Proteína tirosina quinase citoplasmática
TGF- β	Fator de crescimento tumoral β
TTGO	Teste oral de tolerância a glicose

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Acromegalia	16
1.2 Diagnóstico de acromegalia	19
1.3 Tratamento da acromegalia	20
1.3.1 Tratamento cirúrgico	21
1.3.2 Tratamento radioterápico	22
1.3.3 Tratamento farmacológico	25
1.4 Acometimento cardíaco na acromegalia	27
1.4.1 Cardiomiopatia acromegálica	27
1.4.2 Hipertensão arterial sistêmica	28
1.4.3 Disfunção endotelial	28
1.4.4 Doença arterial coronariana	29
1.4.5 Arritmias	29
1.4.6 Doença cardíaca valvar	30
1.5 Cabergolina e o coração	32
1.5.1 Cabergolina na Doença de Parkinson	32
1.5.2 Cabergolina nos Prolactinomas	34
1.5.3 Cabergolina na acromegalia	36
1.5.4 Mecanismo de lesão valvar pela cabergolina	38
1.5.5 Justificativa	41
2. OBJETIVOS	42
2.1 Geral	42
2.2 Específico	42
3. METODOLOGIA.....	43
3.1 Desenho do estudo	43
3.2 Exames laboratoriais	44
3.3 Ecocardiograma	45
3.4 Aspectos éticos	47
3.5 Análise estatística	47

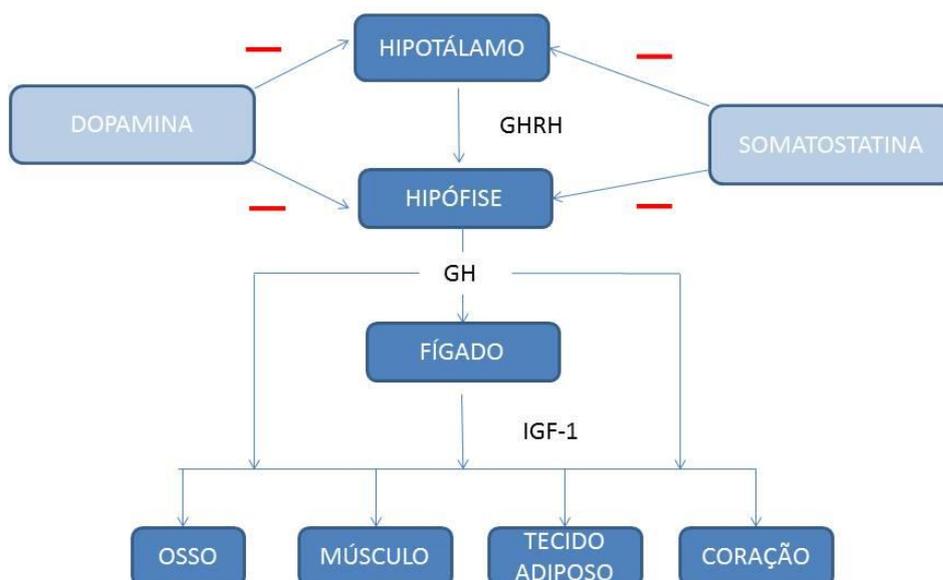
3.6 Critérios de inclusão	48
3.7 Critérios de exclusão	48
4. RESULTADOS	49
4.1 Dados epidemiológicos	49
4.2 Comorbidades	50
4.3 Características clínicas	51
4.4 Exames laboratoriais	53
4.5 Ecocardiograma	54
4.5.1 Avaliação de regurgitação valvar	55
4.5.2 Avaliação de remodelamento valvar.....	56
4.5.3 Correlação entre a dose cumulativa e o tempo de uso de CAB e valvopatia	62
5. DISCUSSÃO	63
5.1 Limitações do estudo	66
5.2 Conclusão	66
6. REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 Acromegalia

A acromegalia é uma doença crônica causada pelo excesso de hormônio do crescimento (GH), ocasionado em cerca de 98% dos casos por um adenoma hipofisário. O restante acometidos seriam por hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador do GH (GHRH) e, raramente, secreção ectópica de GH (VIEIRA NETO *et al.*, 2011). A elevação do GH, por sua vez, leva ao aumento de produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), hormônio este que efetivamente é responsável pelas alterações apresentadas nessa doença (Figura 1). A incidência anual de acromegalia nos Estados Unidos é de cerca de três casos por milhão e a prevalência de 60 casos por milhão (MELMED, 2006). Pode ser diagnosticada em qualquer idade, porém é mais comum entre a quarta e quinta décadas, sem predileção por gênero (CASINI *et al.*, 2006; VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Figura 1. Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise e ação de GH e IGF-1 em órgãos alvos.

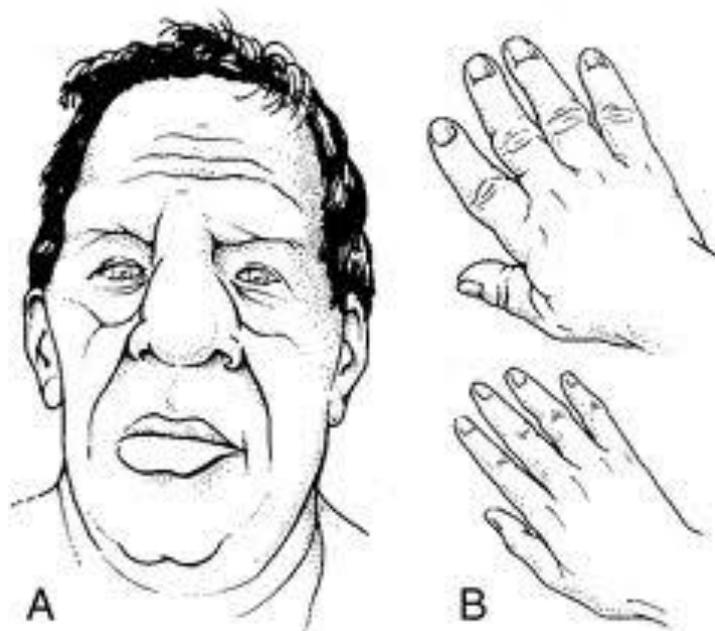


GHRH: hormônio liberador do hormônio de crescimento. GH: hormônio de crescimento. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1.

Essa patologia cursa com múltiplas comorbidades, principalmente cardiovasculares, respiratórias, endócrinas e metabólicas (COLAO *et al.*, 2004; MELMED *et al.*, 2009), além de aumento da mortalidade em torno de 1,2 a 2,7 vezes maior que a população normal, principalmente em razão de complicações cardiovasculares, que correspondem por cerca de 60% das mortes desses pacientes (CASINI *et al.*, 2006). É sabido que antes de se estabelecer um tratamento efetivo para essa doença, os pacientes faleciam com menos de 60 anos de idade por complicações cardiovasculares (COURVILLE e MASON, 1938). Já pacientes que persistem com GH e IGF-1 controlados, após tratamento, apresentam expectativa de vida semelhante à população geral (HOLDAWAY; RAJASOORYA e GAMBLE, 2004).

A suspeição da doença é baseada nos sinais e sintomas clínicos como alterações faciais (feições grosseiras, protrusão da fronte, alargamento do nariz e lábios, macroglossia, acentuação dos malaras, prognatismo da mandíbula, espaçamento dos dentes, acentuação dos sulcos nasolabiais) (Figura 2), aumento de partes moles (principalmente extremidades- dedos em “salsicha” e aumento do número do calçado) (CLAYTON, 2003) além de hiperidrose, artralgias, síndrome do túnel do carpo, apneia do sono (Tabela 1) (VIEIRA NETO *et al.*, 2011). Em geral, o diagnóstico é feito tardiamente, após longo tempo de exposição sistêmica ao excesso de GH e IGF-1 (em média de 8 a 10 anos). Alguns pacientes apresentam essas características muito discretas (fenótipo pouco exacerbado), por possuir doença leve ou de curta duração, porém sofrem comorbidades associadas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia (DLP), neoplasias (Tabela 2).

Figura 2. Alterações faciais e de extremidades comuns nos pacientes portadores de acromegalia.



A: alargamento do nariz e lábios, acentuação dos sulcos nasolabiais; B: aumento de extremidades, “dedos em salsicha”.

Fonte: <http://neurocirurgiao.net.br/acromegalia/>

Tabela 1. Sinais e sintomas frequentes nos pacientes portadores de acromegalia.

Sinais e Sintomas	Percentual (%)
Artralgias	75
Alterações maxilo-faciais	74
Apneia do sono	70
Síndrome do Túnel do carpo	64
Cefaleia	55
Suor excessivo	48
Hipogonadismo	38
Fadiga	26
Alteração visual	18
Ganho de peso	18
Galactorreia	9

Fonte: Adaptado de Katznelson, 2011.

Tabela 2. Comorbidades frequentes na acromegalia.

Comorbidades	Percentual (%)
Nódulo de tireoide	73
DM2	56
Hiperprolactinemia	50
Hipertensão	40
Arritmias	40
Insuficiência adrenal	20
Hipotireoidismo central	9

Fonte: Adaptado de Katznelson, 2011.

1.2 Diagnóstico de Acromegalia

A suspeição diagnóstica é baseada nos sinais e sintomas clínicos já citados da doença. O diagnóstico bioquímico é feito em duas fases: rastreamento e confirmação (Figura 3). O rastreamento é feito pela dosagem dos níveis em jejum de GH e IGF-I, que podem ou não se encontrar elevados (secreção de GH é de forma pulsátil, podendo estar normal em 70-80% dos valores em 24h, já o IGF-1 não possui secreção pulsátil ou flutuação circadiana, sendo ferramenta mais efetiva para rastreio). Valores de GH > 0,4ng/mL e/ou IGF-1 elevado para sexo e idade, resultam em rastreamento positivo para a doença (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

O diagnóstico é confirmado pela ausência de supressão do GH para < 0,4ng/mL no teste de tolerância oral à glicose (TTGO), utilizando 75g de glicose e avaliando as medidas de GH/glicemia a cada 30 minutos durante duas horas (DIMARAKI *et al.*, 2002).

Preconiza-se a realização de exame de imagem, de preferência a ressonância magnética (RNM) da hipófise para avaliação de tamanho, aspectos e extensão tumoral, assim como da relação do tumor com estruturas adjacentes (quiasma óptico, seios cavernosos). A imagem pode ser importante como preditor de chance de cura, além de definição de tratamento mais adequado (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Figura 3. Fluxograma de rastreio e confirmação do diagnóstico de acromegalia



GH: hormônio de crescimento. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo1.
TOTG: teste oral de tolerância a glicose de 75g.

Fonte: Adaptado da Vieira (2011).

1.3 Tratamento da Acromegalia

O tratamento da acromegalia se baseia na redução ou controle do tamanho tumoral, inibição da hipersecreção de GH e na normalização dos valores séricos de IGF-1, sempre com a tentativa de preservação do restante da função hipofisária, além de prevenir recidiva e controlar comorbidades. Os critérios para cura ou controle hormonal são: GH randômico menor que 1 ng/mL; Nadir de GH menor que 0,4 ng/mL no TOTG; IGF-1 normal para idade e sexo (VIEIRA NETO *et al.*, 2011). Esses exames podem ser realizados de 3-6 meses da cirurgia ou do início da terapia medicamentosa. Já o controle do volume tumoral pode ser acompanhado a cada 6-12 meses com exames de

imagens, inicialmente, podendo depois ser espaçado para cada dois anos (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Existem três possibilidades de abordagens terapêuticas: cirurgia, medicamentosa e radioterapia (Figura 4).

1.3.1 Tratamento Cirúrgico

A técnica cirúrgica mais recomendada é a via transesfenoidal (CTE), minimamente invasiva, por estratégia endonasal, pois é menos agressiva, apresenta menor morbidade e melhores desfechos. A craniotomia raramente é utilizada, podendo estar indicada no caso de tumor muito grande, com extensão extrasselar.

O objetivo do tratamento cirúrgico pode ser a cura, a redução do volume tumoral para minimizar sintomas compressivos ou para facilitar o controle com terapia medicamentosa. A cura cirúrgica é provável nos pacientes portadores de microadenomas (adenomas menores que 1 cm) e nos macroadenomas intrasselares de anatomia favorável, ou seja, sem invasão importante suprasselar, parasselar e infrasselar. Em pacientes portadores de macroadenomas com sintomas relacionados ao efeito de massa por compressão tumoral (alteração no campo visual, cefaleia e hipopituitarismo) a cirurgia pode aliviar rapidamente esses sintomas e ajudar no controle bioquímico através da terapia medicamentosa (cirurgia de *debulking*) (VIEIRA NETO *et al.*, 2011). De maneira geral, a cura cirúrgica nas mãos de cirurgiões experientes (mais de 50 cirurgias de hipófise por ano) gira em torno de 75-95% para os microadenomas intrasselares e 40-68% para macroadenomas não invasivos, (MELMED *et al.*, 2009; ADELMAN *et al.*, 2013).

1.3.2 Tratamento Farmacológico

Para aqueles pacientes sem indicação cirúrgica, que não aceitarem a mesma, ou sem atingir a cura cirurgicamente, existe a opção de controle bioquímico com terapia medicamentosa (Tabela 3) (ADELMAN *et al.*, 2013).

Três classes são descritas para esse fim: a) análogos de somatostatina (AS); b) antagonista do receptor de GH; c) agonistas dopaminérgicos (AD):

- **Os Análogos de Somatostatina (AS)** são geralmente as drogas de primeira linha no tratamento não cirúrgico da acromegalia ou nos pacientes que se submeteram a cirurgia, porém não atingiram a cura. O uso dessa classe de medicação se baseia no efeito inibitório da somatostatina endógena na secreção de GH. Os tumores somatotrópicos possuem receptores de somatostatina. Existem cinco tipos de receptores, estando os subtipos 2 e 5 mais associados ao efeito da medicação. O octreotida-LAR e lanreotida Autogel são os disponíveis para uso clínico. O octreotida possui apresentação de 10mg, 20mg e 30mg, com aplicação intramuscular profunda, a cada 28 dias, podendo ser aumentada até 60mg se não obtiver respostas com doses menores. O lanreotida possui apresentação de 90 e 120mg, administração subcutânea profunda, também a cada 28 dias. Se o valor de IGF-1 diminuir para além do limite da normalidade em referência a idade e sexo, a dose dessas medicações pode ser administrada em intervalos maiores, como de 6 em 6 semanas. Respondem melhor a esse tratamento os pacientes que possuem maior densidade de receptor de somatostatina tipo 2 no tumor (EZZAT *et al.*, 1995). Apresenta sucesso na redução dos níveis séricos de GH e IGF-1 em 50 a 70% dos pacientes, com taxa de normalização de IGF-1 em torno de 30% em pacientes que não obtiveram cura cirúrgica (FREDA *et al.*, 2005). Em metanálise de 44 estudos em portadores de acromegalia foi avaliada a remissão bioquímica, com normalização de GH em 57% dos pacientes e normalização de IGF-1 em 67% deles (FREDA *et al.*, 2005). Em avaliação após 1 ano de tratamento observou-se uma redução média de volume tumoral de 28%, sendo essa redução maior nos macroadenomas que nos microadenomas (40 x 16%) (AMATO *et al.*, 2002). Outro estudo evidenciou uma redução do volume tumoral de 25% em 75% dos pacientes (COLAO;PIVONELLO;AURIEMMA;BRIGANTI; *et al.*, 2006). Os efeitos colaterais mais comuns são distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, náusea, flatulência e constipação), distúrbios no sistema nervoso central

(cefaleia), distúrbios sistema hepatobiliar (colelitíase) e distúrbio do metabolismo (intolerância glicose, hiperglicemia).

- **Os Antagonistas do receptor de GH** são moléculas de análogos do GH humano com alta afinidade pelo receptor de GH, que agem inibindo a ligação do GH endógeno ao seu receptor, conseqüentemente reduzindo a produção de IGF-1. A dosagem de GH sérico deixa de ser parâmetro de controle, e apenas a normalização dos valores de IGF-1 é analisada. Esta classe não possui ação na redução do tamanho tumoral, podendo inclusive ocorrer aumento do mesmo, por falta de feedback do IGF-1. A única droga da classe disponível para uso clínico é o pegvisomanto. Indicado para pacientes que não obtiveram controle com dose máxima do análogo de somatostatina isolado ou associado com a cabergolina, ou em pacientes intolerantes aos AS. O pegvisomanto possui apresentações de 10mg, 15mg e 20mg, sendo a dose máxima de 30mg, em aplicações subcutâneas diárias. A eficácia dessa classe foi avaliada em estudo multicêntrico, onde 97% obtiveram normalização de IGF-1 (VAN DER LELY *et al.*, 2001). Outro estudo evidenciou uma normalização de IGF-1 em 75% dos pacientes após 12 meses de terapia, e redução em 50% do valor basal de IGF-1 nos que não obtiveram controle (COLAO;PIVONELLO;AURIEMMA;DE MARTINO; *et al.*, 2006). Em ambos os estudos o volume tumoral manteve-se estável. O principal efeito colateral dessa classe é a elevação das transaminases hepáticas, de forma dose-independente, geralmente de leve intensidade com resolução espontânea e após 3 meses do início da medicação. Outra complicação relatada é a lipohipertrofia no local de aplicação, com resolução após suspensão da medicação (BONERT *et al.*, 2008).

- **Os Agonistas dopaminérgicos (AD)** foram as primeiras drogas utilizadas no tratamento da acromegalia. Agem via receptor dopaminérgico, abundantemente expressos em somatotrofos normais e células tumorais (NETO *et al.*, 2009). Ativam de forma direta o receptor de dopamina, que fisiologicamente, leva ao aumento da secreção do hormônio de crescimento

nos pacientes sem acromegalia (GIUSTINA e VELDHUIS, 1998). Paradoxalmente, em 1974, foi observado que nos pacientes acromegálicos ocorre uma inibição da secreção de GH pela dopamina (CHIODINI *et al.*, 1974). Existem cinco tipos de receptores dopaminérgicos: DR1, DR2, DR3, DR4 e DR5, sendo o tipo DR2 mais comumente expresso nos tumores hipofisários, estando este mais associado ao efeito da medicação nessa patologia. Inicialmente no Brasil duas drogas foram utilizadas: bromocriptina (BRC) e cabergolina (CAB). A resposta com a BRC é discreta, chegando a obter controle de IGF-1 em apenas 10% dos pacientes (JAFFE e BARKAN, 1992). Já a cabergolina é o agonista dopaminérgico que apresentou melhor resposta com menos efeitos colaterais, por ser mais seletiva para DR2, além de meia vida mais prolongada, ocasionando menor flutuação nos níveis séricos da droga (AURIEMMA *et al.*, 2015). É a medicação de escolha dessa classe para tratamento da acromegalia. Em estudo realizado em 64 pacientes portadores de acromegalia tratados com cabergolina de três a 40 meses, com dose de 1,0 a 1,75mg por semana, observou-se redução dos níveis de GH e IGF-1 em 40% dos pacientes (ABS *et al.*, 1998). A dose utilizada para tratamento da acromegalia é de 1,5 a 3,5 mg por semana, com administração por via oral, o comprimido existente é de 0,5mg (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

A cabergolina pode ser utilizada em monoterapia, principalmente para pacientes com tumores pequenos, com valor de GH e IGF-1 basal não tão elevados (GH < 20ng/mL e/ou IGF-1 < 750 ng/dL) e também para pacientes com tumores cossecretores (secreção simultânea de GH e prolactina) (ABS *et al.*, 1998). A normalização do IGF-1 com cabergolina em monoterapia é maior quanto menor o valor de IGF-1 basal (SANDRET;MAISON e CHANSON, 2011). A eficácia em monoterapia foi observada com controle de IGF-1 em 39% nos pacientes de acordo com Abs e colaboradores (ABS *et al.*, 1998).

Na prática clínica a CAB tem sido mais utilizada como terapia adjuvante em pacientes com resposta parcial aos AS. A associação AS + AD evidenciou uma eficácia maior, com 52% dos pacientes atingindo a normalização do IGF-1 (SANDRET;MAISON e CHANSON, 2011). Com relação à redução do tamanho tumoral, Abs evidenciou uma redução significativa em 77% dos pacientes, dos quais 55% apresentado uma redução de pelo menos 50% do tamanho tumoral,

nos pacientes considerados cossecretores. Já nos pacientes com prolactina normal foi observada uma redução significativa do tamanho em 41%, porém em nenhum caso houve redução de 50% do volume tumoral (ABS *et al.*, 1998). A CAB é considerada uma medicação com potência não tão significativa em relação aos AS, apresentando menor poder de redução do tamanho tumoral e do controle hormonal em comparação com os AS (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

A CAB apresenta boa tolerabilidade, com custo bem inferior as outras duas classes terapêuticas (análogos de somatostatina e antagonista do receptor de GH). Os principais efeitos colaterais são: náuseas, vômitos, cefaleia, tontura, vertigem, hipotensão, dor abdominal, gastrite, constipação, dispneia, fadiga (SANDRET;MAISON e CHANSON, 2011).

Tabela 3. Medicamentos disponíveis no Brasil para tratamento da acromegalia.

Classe	Substância (nome comercial)	Apresentação	Via administração
Análogos de somatostatina	OCT-LAR (Sandostatin-LAR®)	10, 20 e 30mg	IM profunda/ A cada 28 dias
	LAN (Somatuline-Autogel®)	90 e 120mg	SC profunda/ A cada 28 dias
Agonista dopaminérgico	CAB (Dostinex®)	0,5mg	VO/ Por semana
Antagonista do receptor de GH	PEG (Somavert®)	10, 15 e 20mg	SC/ Diária

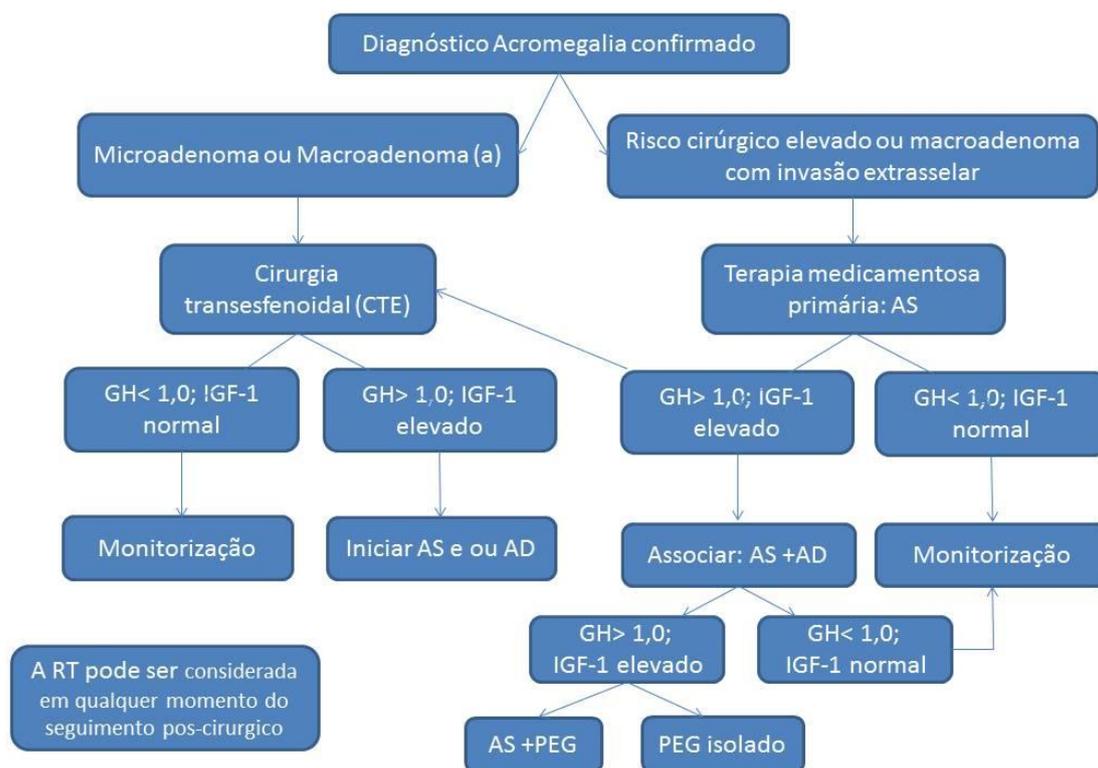
Fonte: Adaptado de Vieira Neto, 2011.

1.3.3 Tratamento Radioterápico

A radioterapia vem sendo cada vez menos utilizada como tratamento na acromegalia. Pode ser radioterapia fracionada convencional ou radiocirurgia estereotáxica (essa mais seletiva e direcionada). Esse tratamento só estaria indicado em pacientes que não atingem controle hormonal, apesar de cirurgia e

associação de medicações (análogos de somatostatina + agonista dopaminérgico ou análogos de somatostatina + antagonistas do receptor de GH). Pode ser indicada para controle da secreção do GH ou para redução da massa tumoral. A taxa de remissão gira em torno de 80% após 10 anos do tratamento, porém outras deficiências também são comuns, como nos eixos tireotrófico e corticotrófico, 78% e 82% respectivamente (BARRANDE *et al.*, 2000). Outra complicação importante é o aumento das doenças cerebrovasculares, com a mortalidade por essa causa quatro vezes maior em pacientes submetidos à radioterapia (SHERLOCK *et al.*, 2010). O desenvolvimento de neoplasias secundárias e de radionecrose é raro, menor que 2% (BRADA *et al.*, 1992).

Figura 4. Algoritmo de tratamento da acromegalia.



(a) macroadenoma de anatomia favorável. CTE: cirurgia transesfenoidal. AS: análogos de somatostatinas. AD: agonista dopaminérgico. PEG: pegvisomanto.
 Fonte: Adaptado de Katznelson (2011).

1.4 Acometimento Cardiovascular na Acromegalia

Com relação ao acometimento cardíaco nos pacientes submetidos cronicamente ao excesso de GH e IGF-1, podem-se observar alterações histológicas como deposição de colágeno extracelular, fibrose intersticial, degeneração de miofibrilas, aumento do tamanho dos miócitos, monócitos necrosados e infiltração linfomononuclear, prejudicando gradualmente a estrutura de todo o órgão (COURVILLE e MASON, 1938; COLAO *et al.*, 2003). Algumas alterações são frequentemente encontradas nesses pacientes, como:

1.4.1 Cardiomiopatia acromegálica

Alguns autores consideram que as alterações cardíacas do excesso de GH/IGF-1 conduzem a uma cardiomiopatia acromegálica típica. A história natural da cardiopatia acromegálica possui três fases de evolução: (1) hipertrofia inicial com aumento da contratilidade e do débito sistólico; (2) hipertrofia mais importante com anormalidades de enchimento diastólico em repouso e de performance cardíaca ao exercício prejudicada; (3) performance cardíaca sistólica e diastólica prejudicada, com baixo débito cardíaco, levando à insuficiência cardíaca congestiva. A primeira fase é encontrada em pacientes jovens e recém diagnosticados, enquanto a terceira fase em pacientes que tiveram diagnóstico tardio ou não adequadamente controlados ao longo do tempo (MOSCA *et al.*, 2013). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a principal alteração cardíaca observada, podendo já estar presente ao diagnóstico, principalmente se outras doenças associadas como hipertensão, diabetes, hipertireoidismo também estiverem presentes (COLAO *et al.*, 2003). Colao demonstrou em seu estudo que a hipertrofia é maior em pacientes acima de 50 anos, sendo a idade e a maior exposição ao GH/IGF-1 importantes fatores predisponentes (COLAO *et al.*, 2004). A hipertrofia concêntrica do VE pode levar à disfunção diastólica, como também a disfunção sistólica (FEDRIZZI e CZEPIELEWSKI, 2008).

1.4.2 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica é uma comorbidade comum nos pacientes portadores de acromegalia, com frequência em torno de 40% nesses pacientes (KATZNELSON *et al.*, 2011). Pode iniciar precocemente, ser mais significativa um aumento da pressão diastólica, ou pode não exibir relação com história familiar de hipertensão (MOSCA *et al.*, 2013). Alguns mecanismos são propostos para essa elevação da pressão arterial, como a ação do GH em aumentar retenção de sódio nos rins causando expansão volêmica, e a ação do IGF-1 em inibir o peptídeo natriurético, com redução da diurese e elevação da retenção de fluidos, além da diminuição da ação vasodilatadora deste (MOSCA *et al.*, 2013). Outro fator contribuinte é a presença de resistência insulínica nesses pacientes, estando a hiperinsulinemia associada à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de favorecimento do crescimento das células da musculatura vascular e diminuição da produção de óxido nítrico, também gerando prejuízo na vasodilatação (SOWERS, 1997). Outra comorbidade muito frequente (70% desses pacientes) é a apneia do sono, capaz de ser associada à elevação da pressão arterial, por causar prejuízo na redução da pressão durante a noite (ausência de descenso noturno) (LANFRANCHI e SOMERS, 2001).

1.4.3 Disfunção endotelial

Vários estudos evidenciam alterações da camada endotelial, principalmente com redução da dilatação mediada pelo fluxo e com aumento do espessamento da camada íntima-média (BAYKAN *et al.*, 2009; KARTAL *et al.*, 2010). Um estudo avaliou e comparou 14 pacientes portadores de acromegalia em atividade e 14 pacientes previamente tratados e controlados. A presença da elevação de GH/IGF-1 foi observada como fator importante para redução da capacidade de dilatação ocasionada pelo fluxo e para um aumento da espessura da camada íntima-media (KARTAL *et al.*, 2010).

Brevetti avaliou três grupos de pacientes, sendo dois grupos portadores de acromegalia e um grupo de controles sadios: grupo I: pacientes portadores

de acromegalia com doença atividade (n=18); grupo II: pacientes portadores de acromegalia com doença em remissão há pelo menos 5 anos (n=12); grupo III controle (n=40). Foi observado que tanto nos pacientes com doença em atividade como naqueles em remissão existia redução da capacidade de dilatação ocasionada pelo fluxo, com redução mais intensa nos pacientes em atividade da doença, diferindo dos pacientes saudáveis. Observou-se também que há um aumento da espessura da camada íntima-media, tanto nos doentes em atividade como naqueles em remissão, comparando-se com pacientes saudáveis. Concluiu-se que a disfunção endotelial, quando já estabelecida, pode persistir após remissão da doença (BREVETTI *et al.*, 2002).

1.4.4 Doença arterial coronariana

O aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) não é bem estabelecido pelos estudos presentes até o momento, sendo ainda um tema controverso. Estudo avaliando o escore de risco de Framingham e o escore de cálcio da artéria carótida em 39 pacientes portadores de acromegalia observaram que 41% deles apresentavam risco aumentado de arteriosclerose, com calcificação de coronárias evidente em 50% deles (CANNAVO *et al.*, 2006). Outro estudo prospectivo de cinco anos de duração, em 52 pacientes com essa doença, não evidenciou aumento do risco de DAC (BOGAZZI *et al.*, 2007). Mais estudos prospectivos necessitam ser realizados para concluir se existe ou não aumento de risco de DAC nessa patologia, já que existem vários fatores relevantes e confundidores.

1.4.5 Arritmias

Mostra-se evidenciado aumento de arritmias cardíacas nos pacientes portadores de acromegalia (MOSCA *et al.*, 2013). Uma hipótese para esse maior risco de arritmias seria a presença de fibrose miocárdica, que serviria de substrato anatômico para alterações de condução e do ritmo (MAFFEI *et al.*, 2005). As alterações relatadas podem ser de qualquer padrão, sendo mais frequentes durante realização de exercícios (KAHALY *et al.*, 1992). Estudo

realizado com 32 pacientes acromegálicos, em comparação a 50 pacientes controles sem doença cardíaca, evidenciou a presença de 48% versus 12% (respectivamente) de arritmias ventriculares complexas (KAHALY *et al.*, 1992).

1.4.6 Doença cardíaca valvar

Devido ao excesso de GH e IGF-1 a acromegalia pode ser responsável por alteração de aparelho valvar cardíaco, primariamente com lesão em valva mitral e/ou aórtica, caracterizada por fragilidade do anel valvar, além de desarranjo dos folhetos, culminando em regurgitação valvar (OHTSUKA *et al.*, 1997). Um possível mecanismo proposto devido ao aumento da expressão de metaloproteinases da matriz, degradação de colágeno, fragmentação de elastina e acúmulo de glicosaminoglicanos, levando ao espessamento mixedematoso dos folhetos valvares (RABKIN *et al.*, 2001). Em estudo de autópsia em 27 pacientes acromegálicos foram evidenciados 19% de anormalidades em valvas mitral e/ou aórticas (LIE e GROSSMAN, 1980). Outras alterações morfológicas cardíacas, como o aumento de câmaras frequente nesses pacientes (HVE), poderia também ocasionar disfunção valvar secundária.

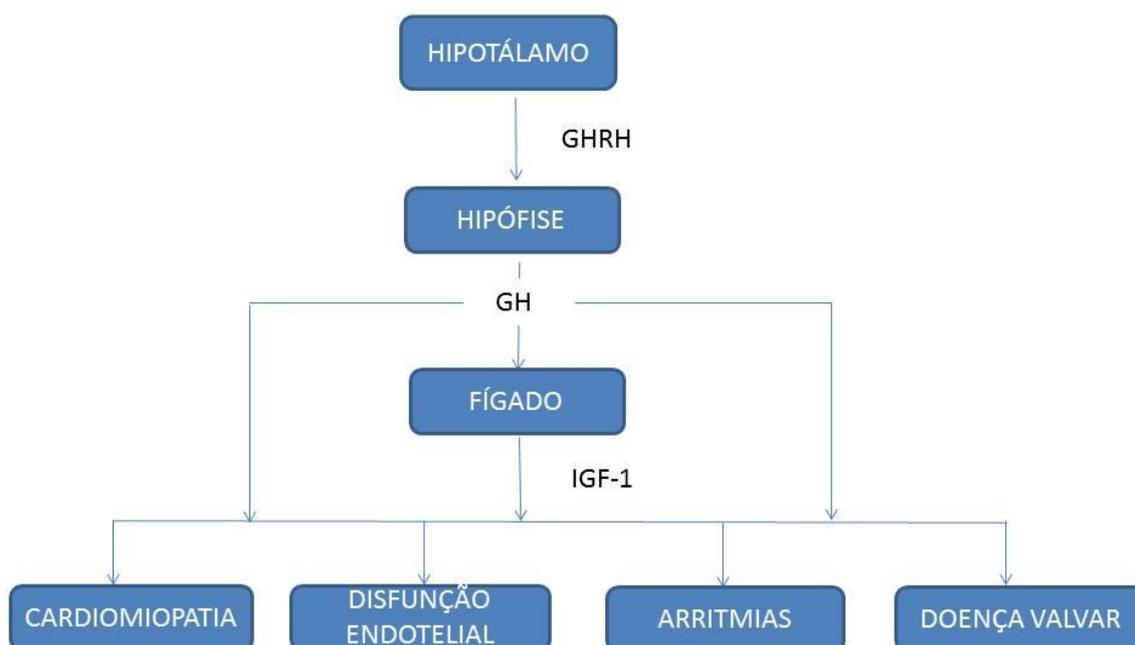
Um estudo avaliou 64 pacientes portadores de acromegalia (42 recém diagnosticados e 22 em tratamento há 1 ano) e em 64 controles sadios com realização de ecocardiografia. Alterações valvares como fibrose/fibroesclerose de anel mitral e/ou aórtico, fibrose/fibroesclerose de folhetos valvares, espessamento e calcificação de folhetos valvares, regurgitação mitral e aórtica e ectasia aórtica foram investigadas. Comparando os pacientes recém diagnosticados ao grupo controle, foram observadas alterações valvares em 84 vs 24% dos pacientes e a comparação dos pacientes já em tratamento ao grupo controle observou prevalência de alterações valvares em 73 vs 9% dos pacientes (COLAO *et al.*, 2003).

Estudo prospectivo em 40 pacientes portadores de acromegalia comparando-se com 120 controles sadios, foi evidenciado a presença de doença valvar significativamente maior no grupo dos acromegálicos (22 vs

6,7%). A presença de regurgitação de valva aórtica leve foi maior no grupo de acromegálicos (30 vs 7%) e regurgitação de valva mitral moderada esteve presente apenas nesses doentes (5% destes), todos esses valores foram estatisticamente significantes. O tempo de exposição à doença (GH elevado) parece ser fator relevante, registrando aumento do risco de 19% por ano (PEREIRA *et al.*, 2004).

Essas alterações cardíacas (Figura 5) ocasionam diminuição na expectativa e na qualidade de vida dos doentes (GUO *et al.*, 2015). Pacientes que atingem a cura cirurgicamente ou o controle bioquímico com terapia medicamentosa, precedida ou não de cirurgia, são evidentemente beneficiados com a melhora da função cardíaca, bem como com a diminuição das morbidades e mortalidade (COLAO, 2012).

Figura 5. Envolvimento cardíaco pela secreção crônica de GH e IGF-1.



GHRH: hormônio liberador do hormônio de crescimento. GH: hormônio de crescimento. IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

Fonte: Adaptado de Mosca (2013).

1.5 Cabergolina e o coração

1.5.1 Cabergolina na Doença de Parkinson

Durante muito tempo, os agonistas dopaminérgicos foram utilizados para tratamento de Doença de Parkinson (DP), como droga de primeira linha, em doses bem mais elevadas do que as recomendadas para tratamento de tumores hipofisários. A CAB vem sendo, nos últimos anos, associada a acometimento de válvulas cardíacas quando em uso em doses elevadas (doses cumulativas maiores, por tempo prolongado), o que era comum no tratamento da Doença de Parkinson (Tabela 4). Nessa patologia eram utilizados doses maiores que 20mg por semana (COLAO *et al.*, 2003; VALASSI;KLIBANSKI e BILLER, 2013).

A primeira descrição desse acometimento com uso de medicação da classe dos agonistas dopaminérgicos, pergolide, foi dada a conhecer em 2002, por Pritchett e colaboradores, com relato de três casos de pacientes que desenvolveram regurgitação tricúspide severa após utilização desse agonista dopaminérgico (PRITCHETT *et al.*, 2002). Horvath relatou mais quatro casos em 2004 de lesão valvar com uso de pergolide ou CAB (HORVATH *et al.*, 2004).

Uma análise de 210 pacientes com Doença de Parkinson, sendo que 125 pacientes foram submetidos a algum agonista dopaminérgico (separados em três grupos: cabergolina, pergolide e pramipexol). Os outros 85 pacientes não fizeram tratamento com nenhum agonista dopaminérgico (grupo controle). O grupo que utilizou cabergolina, com uma dose média diária de 3,8 mg (dose semanal de 26,6mg), evidenciou frequência maior de valvopatia, ao ser comparado com o grupo controle (68,8 vs 17,6%), diferença essa não encontrada em referência ao uso dos outros dois tipos de agonista dopaminérgico (YAMAMOTO;UESUGI e NAKAYAMA, 2006).

Um estudo avaliou 245 pacientes com DP, sendo um grupo em uso de agonistas dopaminérgicos (64 pacientes com pergolide, 49 pacientes com cabergolina e 42 pacientes com um agonista dopaminérgico não derivado do ergot) e o grupo controle com 90 pacientes sadios. Foi observado uma maior

frequência de regurgitação valvar (de qualquer válvula) clinicamente importante (moderada ou severa) nos pacientes em uso de agonistas dopaminérgicos derivados do ergot, como o pergolide (23,4 vs 5,6%) e cabergolina (28,6 vs 5,6%), comparados com o grupo controle. Outro fator observado foi que os pacientes que usaram doses cumulativas maiores apresentaram a regurgitação valvar mais intensa (moderada a importante) (ZANETTINI *et al.*, 2007).

Tabela 4. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de Doença de Parkinson.

Autor	N	Dose CAB por dia (mg/d)	DC CAB (mg)	Tempo Uso CAB (meses)	Regurgitação moderada ou severa (%)
(PERALTA <i>et al.</i> , 2006)	13	4	2.579 ± 1.793	29,9 ± 17,2	47
(YAMAMOTO;UESUGI e NAKAYAMA, 2006)	16	3,8	4.318 ± 2.669	35 ± 13,5	68,8
(JUNGHANNS <i>et al.</i> , 2007)	24	3,9	6.677 ± 4.939	53 ± 28	25
(ZANETTINI <i>et al.</i> , 2007)	49	3,6	2.820 ± 2.513	24,4 ± 15,4	28,6
(RASMUSSEN <i>et al.</i> , 2008)	56	-	-	42,5	20

1.5.2 Cabergolina no Prolactinoma

Esse efeito capaz de ocasionar lesão valvar pela cabergolina é controverso (Tabela 5) quando se fala em doses menores da medicação, como as que são utilizadas em pacientes com tumores hipofisários, em média de 0,5 a 1mg por semana em prolactinomas e 3,5 mg por semana nos adenomas secretores de GH (AURIEMMA *et al.*, 2015).

Um estudo publicado em 2008 avaliou pacientes com hiperprolactinemia, comparando pacientes virgens de tratamento (n=20), pacientes em uso de cabergolina (n=50) e grupo controle que não possuía elevação de prolactina e nunca havia utilizado agonistas dopaminérgicos (n=50). O grupo em tratamento com CAB demonstrou uma incidência de 54% de regurgitação tricúspide moderada, comparada a 18% no grupo controle e ausência em grupo virgem de tratamento, ou seja, prevalência duas vezes maior nos pacientes em uso de cabergolina ($p < 0,0001$) (COLAO *et al.*, 2008). Outro estudo avaliou 62 pacientes com hiperprolactinemia em uso de CAB, com dose cumulativa média de 217mg e tempo de uso médio de 51 meses. Encontraram uma prevalência maior de regurgitação tricúspide leve comparado ao controle (40 vs 13,8%, $p = 0,024$) apenas nos pacientes em uso de doses cumulativas no quartil superior ($>180\text{mg}$).

Um estudo com 100 pacientes em tratamento com cabergolina não demonstrou nenhuma diferença significativa na prevalência de regurgitação clinicamente relevante, em qualquer válvula, comparado ao grupo controle (BOGAZZI *et al.*, 2008).

Estudo multicêntrico e prospectivo foi realizado com 70 pacientes portadores de prolactinoma, que utilizaram cabergolina por no mínimo um ano, com dose cumulativa média de $282 \pm 271\text{mg}$. Observou-se uma prevalência de 5,7% de regurgitação valvar moderada comparado a 7,1% no grupo controle, sem diferença significativa. Também não foi estabelecida relação entre lesão valvar clinicamente significativa com a dose cumulativa e o tempo de CAB (VALLETTE *et al.*, 2009). A avaliação de 102 pacientes em uso de cabergolina por alguma endocrinopatia (90 pacientes com prolactinomas, 6 pacientes com hiperprolactinemia idiopática e 6 pacientes com adenoma hipofisário não

secretor) e 51 indivíduos sadios no grupo controle. A dose cumulativa de CAB foi de 18 a 1718mg, com tempo de uso de 12 a 228 meses. Regurgitação valvar foi igualmente encontrada em ambos os grupos (CAB e controle) e geralmente a forma de grau leve. Apenas dois pacientes com CAB apresentaram regurgitação mitral moderada, porém sem apresentar relação com dose maior de droga (LANCELLOTTI *et al.*, 2008).

Estudo com 78 pacientes com hiperprolactinemia secundário à prolactinoma, onde 47 estavam em uso de cabergolina há pelo menos um ano, e o restante (31 pacientes) utilizavam outras medicações (como bromocriptina, terguride, quinagolide) ou haviam sido submetidos a outro tipo de tratamento, como cirurgia. Observou-se uma frequência de regurgitação valvar clinicamente significativa (regurgitação moderada ou severa), de qualquer válvula, em 17% em uso de CAB e em 3% nos pacientes em outro tratamento ($p=0,062$). Com relação ao remodelamento, observou-se frequência maior, porém não significativa, de espessamento de folheto e calcificação no grupo CAB comparado ao grupo com outro tratamento, (47 vs 26%, $p=0,062$) e (55 vs 42%, $p=0,247$) respectivamente (KARS *et al.*, 2008).

A análise de 83 pacientes com hiperprolactinemia em uso de CAB comparando-se com 58 pacientes no grupo controle não evidenciou diferença significativa em relação à regurgitação valvar clinicamente relevante ou espessamento de folhetos em ambos os grupos. A dose média cumulativa da CAB foi de 217,4 mg, com duração de tratamento de 12 a 765 semanas. Observado um aumento na frequência de regurgitação mitral leve em 15 pacientes do grupo da CAB, 40 vs 13,8% do grupo controle, relacionado a uma dose maior da medicação (doses cumulativas maiores que 180mg) (HALPERIN *et al.*, 2012).

Tabela 5. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de hiperprolactinemia.

Autor	Pacientes N	Dose cumulativa CAB (mg)	Tempo tratamento CAB (meses)	Doença cardíaca valvar (%)	Relação com dose de CAB
(COLAO <i>et al.</i> , 2008)	50	414 ± 390	16 - 250	54	Sim
(BOGAZZI <i>et al.</i> , 2008)	100	279 ± 301	67 ± 39	7	Não
(LANCELLOTTI <i>et al.</i> , 2008)	102	18-1718	12 - 228	2	Não
(KARS <i>et al.</i> , 2008)	47	365 ± 65	62 ± 5	17	Não
(NACHTIGALL <i>et al.</i> , 2010)	100	253 ± 52	48 ± 4	0	Não
(VALLETTE <i>et al.</i> , 2009)	70	282 ± 271	55 ± 22	5,7	Não
(HERRING <i>et al.</i> , 2009)	50	443 ± 53	12-156	0	Não
(TAN <i>et al.</i> , 2010)	72	126	53	2,7	Não
(HALPERIN <i>et al.</i> , 2012)	62	217 ± 306	51 ± 42	40	Sim
(ELENKOVA <i>et al.</i> , 2012)	103	174	46 ± 28	2	Não
(BOGUSZEWSKI <i>et al.</i> , 2012)	51	238 ± 242	12 - 52	3,9	Não
(DELGADO <i>et al.</i> , 2012)	45	401 ± 55	24	5	Não
(AURIEMMA <i>et al.</i> , 2013)	40	48 - 149	24 - 60	2,5	Não
(CÓRDOBA-SORIANO <i>et al.</i> , 2013)	32	158	30 - 96	6,2	Não
(DRAKE <i>et al.</i> , 2014)	601	152	60 - 72	3,2	Não

Fonte: Adaptado de Auriemma e col, 2015

1.5.3 Cabergolina na Acromegalia

Poucos estudos têm sido realizados para avaliar a ação da cabergolina em doses utilizadas para tratamento na acromegalia, com avaliação de alterações em aparelho valvar cardíaco (Tabela 6). Em 2010, Izgi descreveu um relato de caso de uma paciente do sexo feminino, 62 anos, com diagnóstico de acromegalia, que após CTE e terapia com análogos de somatostatina ainda não havia obtido o controle bioquímico da doença, sendo CAB associada ao tratamento, na dose de 0,5mg por dia (3,5mg/semana). Um ano após início dessa medicação, paciente passou a apresentar sintomas de insuficiência cardíaca descompensada (dispneia aos pequenos esforços, edema de membros inferiores, com diminuição da capacidade funcional). Após avaliação ecocardiográfica foi evidenciada presença de hipertrofia ventricular esquerda e regurgitação em válvula tricúspide importante, além de alterações morfológicas

da válvula como espessamento e retração dos folhetos, alterações essas que não estavam presentes em ecocardiograma realizado 18 meses antes do início dos sintomas (IZGI *et al.*, 2010).

No mesmo ano de 2010 foi avaliado 119 pacientes que estavam em uso de cabergolina por pelo menos seis meses, com diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática, prolactinoma ou acromegalia e compararam com grupo controle (pessoas saudáveis que realizaram ecocardiograma por outra razão). Dos 119 pacientes, apenas 14 pacientes eram portadores acromegalia e cinco pacientes portadores de tumores hipofisários co-secretóres (secreção de GH e PRL). Observou que nos pacientes portadores de acromegalia, 2 eram portadores de regurgitação aórtica leve (grau 2) e 3 de regurgitação aórtica moderada (grau 3). A prevalência de regurgitação valvar clinicamente importante nos portadores de acromegalia quando comparada ao grupo controle não foi estatisticamente significativa (4 vs 1, $p= 0,34$). A dose cumulativa (DC) de CAB também não apresentou diferença significativa entre os pacientes com regurgitação valvar e os pacientes sem regurgitação (339mg vs 546mg, $p= 0,37$) (LAFEBER *et al.*, 2010).

Em 2012, estudo que avaliou pacientes exclusivamente portadores de acromegalia, analisou pacientes em dois momentos. O primeiro momento foi um estudo retrospectivo comparando dois grupos: um com 42 pacientes portadores de acromegalia em uso de cabergolina com dose cumulativa de pelo menos 15mg com uso por no mínimo três meses e outro com 46 pacientes portadores de acromegalia que nunca haviam feito uso de cabergolina. A dose cumulativa média do grupo CAB foi de 203 mg, com tempo de uso de medicação em média de 35 meses. Não foi evidenciado nenhum aumento na prevalência de regurgitação ou remodelamento de qualquer válvula. O segundo momento foi um estudo longitudinal em que um subgrupo de 26 pacientes do grupo CAB foi comparado a um subgrupo de 26 pacientes do grupo controle. Realizado novo estudo ecocardiográfico de seguimento, em média de 7,5 anos após no grupo CAB e de 6,6 anos após no grupo controle, mostrou que a prevalência de regurgitação valvar foi semelhante entre os dois grupos (40% vs 48,5%, $p=0,68$), assim como a prevalência de remodelamento valvar foi semelhante nos dois grupos (56% vs 60%, $p=0,77$). A análise multivariada não

identificou fatores preditivos de mudanças em aparato valvar cardíaco (regurgitação e remodelamento) (MAIONE *et al.*, 2012).

Tabela 6. Efeito da cabergolina em aparelho valvar em pacientes portadores de acromegalia.

Autor	N	Dose CAB por semana (mg)	DC (mg)	Tempo tto (meses)	Regurgitação moderada ou severa (%)
(LAFEBER <i>et al.</i> , 2010)	119 (19 ACRO)	1 (0,25-12)	277 (16-3385)	115 (7-551)	11,3 (21 ACRO)
(MAIONE <i>et al.</i> , 2012)	42	1 (0,5-3,5)	203 (15-990)	35 (4-132)	9,5

Fonte: Adaptado de Auriemma e col, 2015

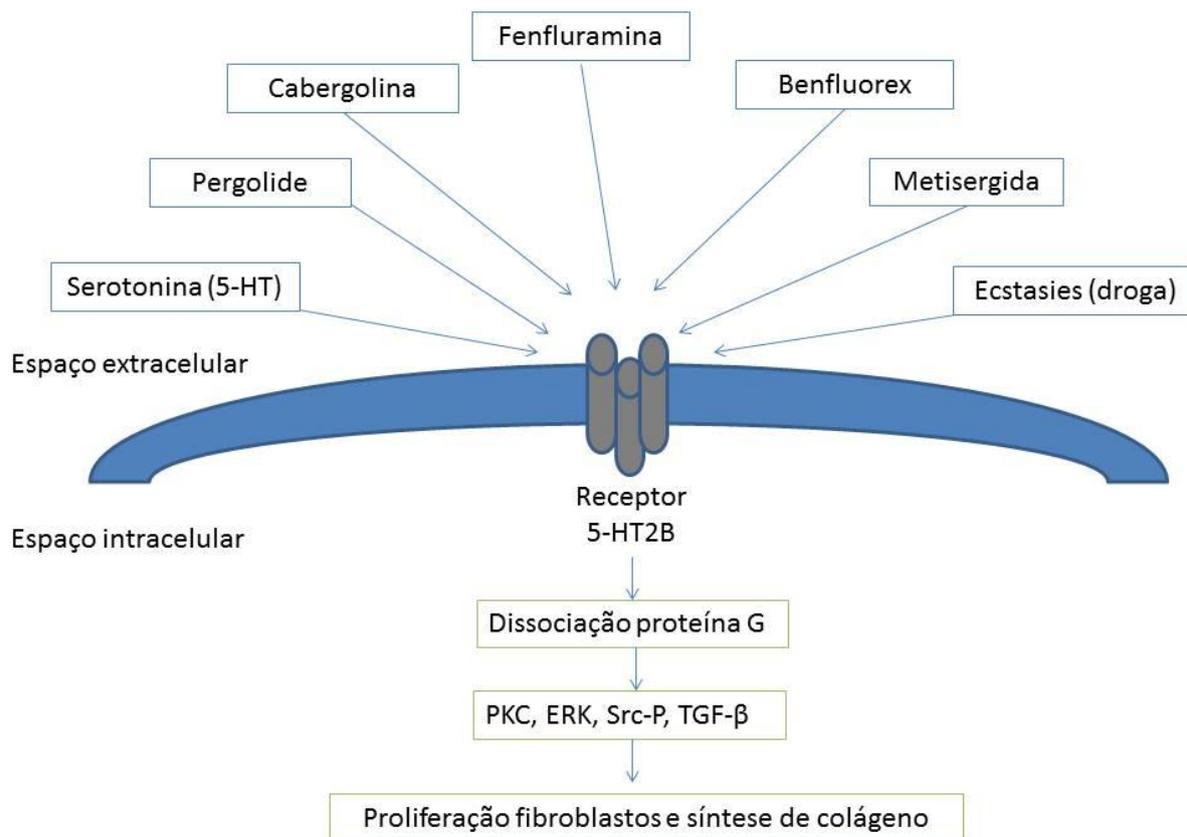
1.5.4 Mecanismo de lesão valvar pela cabergolina

As alterações encontradas no aparelho valvar, levando a regurgitação e insuficiência valvar, direita ou esquerda, são semelhantes tanto ao ecocardiograma como à análise histológica, ao encontrado por outras drogas sabidamente causadoras de lesão valvar, como inibidores de apetite (Fenfluramine e dexfenfluramine - retiradas do mercado baseado nesse efeito colateral, além de Benfluorex), medicações para enxaqueca (methysergide e ergotamina) e drogas recreacionais como ecstasis (BHATTACHARYYA *et al.*, 2009). Todas essas drogas levam a fibrose linear e espessamento dos folhetos valvares, observando-se proliferação de miofibroblastos perilesional. Essas alterações podem levar a determinados achados ao ecocardiograma: espessamento dos folhetos valvares, tanto anteriores como posteriores, espessamento do aparato subvalvar, retração dos folhetos, diminuição da

mobilidade dos folhetos, podendo levar também à dificuldade de coaptação das válvulas e assim ao refluxo valvar (BHATTACHARYYA *et al.*, 2009).

O mecanismo de lesão parece ser mediado pelo sistema serotoninérgico. Todas as drogas citadas, incluindo a CAB, possuem afinidade pelo receptor de serotonina subtipo 2B (5-HT_{2B}) (Figura 6), receptor este que se encontra expresso em abundância nas válvulas cardíacas e é sabidamente promotor de mitogênese (AURIEMMA *et al.*, 2015), além de manter relação com o desenvolvimento cardíaco normal (ROTH, 2007). A ativação desse receptor 5-HT_{2B} por essas drogas, semelhante ao que ocorre na síndrome carcinoide, causa alterações intracelulares, como dissociação da proteína G, que, por sua vez, levam à ativação de várias proteínas quinases (PKC, ERK, Src-P) além de ativação do fator de crescimento tumoral beta (TGF- β). Como consequência final ocorre uma proliferação celular (ROTH, 2007; BHATTACHARYYA *et al.*, 2009). Estudo conduzido com 6 diferentes agentes agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, pergolide, lisuride, pramipexole e ropinirole) evidenciou que apenas cabergolina e pergolide são potentes ativadores de receptor 5-HT_{2B} e estando portanto significativamente associados à lesão valvar cardíaca. As válvulas mitral, aórtica e tricúspide foram acometidas (SCHADE *et al.*, 2007).

Figura 6. Mecanismo de lesão valvar cardíaca induzida por drogas.



5-HT: serotonina; 5-HT2B: receptor de serotonina 2B; PKC: proteína kinase; ERK: Extracellular signal-regulated Kinase; Src-P: Proteína tirosina quinase citoplasmática; TGF- β : Fator de crescimento tumoral β .

Fonte: Adaptado Bhattacharyya, 2009.

As recomendações da agência reguladora americana Food and Drugs Administration (FDA) recomenda hoje em dia que, independente da dose de cabergolina a ser empregada, deve ser realizado um ecocardiograma antes do início do tratamento, assim como o seu seguimento com ecocardiograma ao longo do tempo, não especificando a regularidade com a qual deve ser feito (IZGI *et al.*, 2010). As recomendações de 2011 da Sociedade Brasileira de

Endocrinologia e Metabologia (SBEM) são que, mesmo a maioria dos estudos evidenciando que a cabergolina em baixas doses não está associada a aumento do risco de lesão valvar, é importante a realização de um ecocardiograma tanto ao início do tratamento como e durante seu seguimento, com intervalo de 12 meses (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Em resumo, os diversos estudos têm demonstrado que a valvopatia decorrente do uso de cabergolina é dose e tempo-dependente. Na acromegalia, já existe um risco aumentado de valvopatia devido aos efeitos diretos do GH e IGF-1. As doses cumulativas de cabergolina usadas na acromegalia são maiores que as usadas em pacientes portadores de prolactinomas, porém menores que na Doença de Parkinson. Dessa forma, decidimos avaliar se o uso da cabergolina em pacientes portadores de acromegalia está associada a maior risco de lesão valvar.

1.5.5 Justificativa

A exposição crônica à elevação de GH e IGF-1 causa alterações cardíacas já documentadas. Pacientes portadores de acromegalia apresentam um risco cardiovascular aumentado por essas alterações, além de comorbidades associadas. A cabergolina é uma medicação utilizada por esses pacientes e está associado a alterações do aparelho valvar cardíaco quando em doses elevadas, como as utilizadas na Doença de Parkinson. No momento atual existem na literatura apenas dois trabalhos em pacientes portadores de acromegalia que avaliaram o uso de CAB e o risco de lesão valvar.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Comparar a prevalência de alterações em aparelho valvar cardíaco, em pacientes portadores de acromegalia em uso ou não de cabergolina e se o uso dessa medicação constitui um fator de risco para essas alterações, em pacientes acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

2.2 Específicos

- 1- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia acompanhado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do HUWC (idade, sexo, raça, naturalidade, hábitos).
- 2- Descrever as características clínicas dos pacientes (tempo de diagnóstico, realização de cirurgia para tratamento da patologia, medicações em uso, dose atual das mesmas, comorbidades como dislipidemia, hipertensão, diabetes e obesidade).
- 3- Descrever a prevalência de controle hormonal durante o tratamento.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, do tipo transversal, analítico observacional, realizado no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) na cidade de Fortaleza-Ceará. Dos 81 pacientes cadastrados no ambulatório com essa patologia, não foi possível estabelecer contato com onze, devido à desatualização dos dados. Do total de 70 pacientes convidados para participar da pesquisa, 13 deles não puderam ou não desejaram participar da realização dos exames solicitados. Outros cinco pacientes realizaram exames, porém devido a problemas no armazenamento dos dados não puderam entrar no estudo. Foram então avaliados 52 pacientes de ambos os sexos, idade superior a 18 anos, com diagnóstico de acromegalia, que já se encontravam em acompanhamento no ambulatório. O diagnóstico de acromegalia foi estabelecido de acordo com os critérios adotados pelas diretrizes das principais sociedades de endocrinologia (características clínicas da doença + elevação de GH e/ou IGF-1 basal + ausência de supressão de GH para $<0,4$ ng/mL nos tempos 0, 30, 60, 90 120 min). Foi considerado controle bioquímico da doença quando o paciente apresentava na análise laboratorial um valor de IGF-1 normal para idade e sexo, além da Razão IGF-1/LSN, onde valor de IGF-1 é dividido pelo limite superior da normalidade para idade e sexo. Esta relação deve ser menor ou igual a 1 para definir controle.

De início foi realizado preenchimento de formulário (ANEXO 1) com dados colhidos em prontuário médico, no qual constam dados sócio-demográficos (nome completo, sexo, data de nascimento, número do prontuário, naturalidade, raça, tabagismo e etilismo), assim como dados pertinentes ao seguimento da acromegalia (tempo de diagnóstico, uso de octreotide-LAR e de agonista dopaminérgico, com suas respectivas doses, realização de cirurgia ou radioterapia para acromegalia, presença de outras doenças associadas como diabetes, hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia, obesidade, insuficiência cardíaca, doença coronariana).

Para efeito da pesquisa os pacientes foram divididos em dois grupos: 1) Os que fazem/fizeram uso de cabergolina (35 pacientes) e 2) Os que nunca

utilizaram cabergolina (17 pacientes), que denominamos de grupo controle. Os pacientes que pertenciam ao grupo da cabergolina deveriam ter recebido uma dose cumulativa mínima de 30mg, com tempo de uso de no mínimo 3 meses.

O passo seguinte foi a realização do ecocardiograma por cardiologista do serviço de cardiologia do HUWC. O exame foi gravado em CD, sendo o laudo realizado por dois ecocardiografistas do serviço, que desconheciam o tratamento clínico do paciente. Na mesma semana houve a coleta de exames laboratoriais, em um mesmo laboratório, Laboratório Emílio Ribas.

É importante salientar que a realização de ecocardiograma e dos exames laboratoriais compõem o protocolo de acompanhamento dos pacientes portadores de acromegalia assistidos no Ambulatório de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Walter Cantídio.

3.2 Exames laboratoriais

Todas as amostras de sangue, devidamente identificadas, foram coletadas na semana de realização do ecocardiograma, após jejum de 8 horas, seguindo-se à centrifugação 3000 rpm por 10 minutos para a separação do soro do plasma. As amostras para aferição de hemoglobina glicada, T4 livre, T3 total, hormônio de crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) foram acondicionadas e enviadas para análise. O processamento foi realizado em um mesmo laboratório, Laboratório Emílio Ribas, sediado na cidade de Fortaleza, utilizando os mesmos equipamentos com as referidas calibrações para este fim.

Os métodos de análise desses exames foram: hemoglobina glicada (método: Cromatografia líquida de alta performance-HPLC) com valor de referência da normalidade de 4 a 6%, T4 livre (método: Imunológico-quimioluminescente direto) com valor de referência da normalidade de 0,7-1,7 ng/dL, T3 total (método: Imunológico-quimioluminescente direto) com valor de referência da normalidade de 60-181 ng/dL, GH (método: Imunométrico quimioluminescente) com valor de referência da normalidade menor que 3,0 ng/mL para os homens e menor que 8,0 ng/mL para as mulheres e IGF-

1(método: Quimioluminescência) expresso em ng/mL, com valor de normalidade dependente do sexo e idade (Tabela 7).

Tabela 7. Exames realizados no estudo.

EXAME	MÉTODO DE ANÁLISE	VALOR NORMALIDADE
A1c	Cromatografia líquida de alta performance- HPLC	4-6%
T4 livre	Imunológico-quimioluminescente direto	0,7-1,7 ng/dL
T3 total	Imunológico-quimioluminescente direto	60-181 ng/dL
GH	Imunométrico quimioluminescente	H: <3,0 ng/mL M: <8,0 ng/mL
IGF-1	Quimioluminescência	ng/mL (sexo e idade)

3.3 Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico bidimensional foi realizado em aparelho Vivid7® (*GE Vingmed, System VII, Horton, Norway*), por um ecocardiografista, porém laudado por dois ecocardiografistas que desconheciam o tratamento dos pacientes. As imagens foram adquiridas em forma de cliques digitais e armazenadas em CDs. Posteriormente, as medidas foram realizadas. Os cortes usuais foram efetuados de forma a permitir completo estudo pelas técnicas de modo M, bidimensional (2D) e Doppler (pulsátil, contínuo, color e tecidual), seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) (LANG *et al.*, 2015). Preenchido um modelo de laudo padrão para todos os pacientes (ANEXO 2).

Para o cálculo da massa ventricular esquerda (MVE), foram realizadas medidas lineares derivadas do modo M guiado pelo modo 2D. As medidas das

dimensões do ventrículo esquerdo foram feitas no final da diástole e no final da sístole de acordo com as recomendações citadas. Uma média de valores de cinco ou mais medidas para cada parâmetro por paciente foi obtida pelo examinador.

A fórmula usada para estimar a MVE foi a recomendada pela ASE na qual massa do ventrículo esquerdo (g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(DDVE + PP + S)^3 - (DDVE)^3] + 0,6$, onde DDVE= diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, PP= espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole e S= espessura do septo ventricular esquerdo no final da diástole.

Análises foram feitas com o cálculo da massa do ventrículo esquerdo indexada pela área de superfície corporal (ASC), de acordo com a Equação de Dubois, método frequentemente usado em estudos clínicos. A HVE foi definida pelo aumento da massa ventricular esquerda indexada pela ASC, considerando-se hipertróficos os valores de referência de índice de massa ventricular esquerda (IMVE) > 115 g/m² para homens e > 95 g/m² para mulheres (LANG *et al.*, 2015).

O anel aórtico foi medido no meio da sístole utilizando os bordos internos. As demais diâmetros da aorta (diâmetro máximo à nível dos seios de Valsalva, junção sinotubular, aorta ascendente proximal) foram medidos no final da diástole em um plano perpendicular ao eixo longo da aorta utilizando os bordos principais. A medida da aorta na altura dos seios de Valsalva foi classificada segundo as diretrizes, considerando a idade e a ASC (LANG *et al.*, 2015).

A avaliação valvar incluiu a análise morfológica e funcional das valvas cardíacas. Para a quantificação das insuficiências valvares foram utilizados critérios subjetivos e objetivos de acordo com as recomendações internacionais. A regurgitação valvar foi graduada como ausente ou escape, leve, moderada ou importante (LANCELLOTTI;MOURA; *et al.*, 2010; LANCELLOTTI;TRIBOUILLOY; *et al.*, 2010). Ausência de regurgitação e escape valvar foram agrupados por não apresentarem repercussão clínica.

Alterações na morfologia dos folhetos valvares foram estratificadas como espessamento, calcificação, fusão de folhetos e prolapso. Aspectos previamente descritos como lesões valvares possivelmente relacionadas a algumas drogas foram pesquisados, como restrição do aparelho subvalvar e mobilidade dos folhetos (LE VEN *et al.*, 2011).

Quantificou-se o volume atrial esquerdo pelo método biplano de somatório de discos (método de Simpson) nos planos apical de 4 e de 2 câmaras, indexado para ASC. A pressão sistólica de artéria pulmonar foi estimada pelo refluxo tricúspide, quando possível, usando a equação de Bernoulli simplificada (LANG *et al.*, 2015).

3.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi previamente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará sendo aprovado em 09/09/14, protocolo N. 783.808 (Anexo 3).

3.5 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva inicial com apresentação das variáveis numéricas em média e desvio-padrão e das variáveis categóricas em frequência e percentual. Para a análise bivariada de verificação de homogeneidade entre os grupos utilizamos o teste t-Student para variáveis contínuas e o teste do χ -quadrado para variáveis categóricas.

A normalidade foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnof para as variáveis numéricas. Dependendo da normalidade das variáveis, foram feitos os testes de ANOVA para variáveis paramétricas e teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Foi realizada regressão logística simples para análise de associação estatística bivariada. Foram considerados significativas as comparações com valor de p até 0,05. Os dados foram

tabulados e analisados pelo software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), v23, SPSS, Inc.

.3.6 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de acromegalia.
- Ser acompanhado no amb. de Endocrinologia do HUWC.
- Grupo Cabergolina: fazer ou ter feito uso de cabergolina por um período mínimo de três meses, com uma dose cumulativa de pelo menos 30mg.
- Grupo controle: nunca haver feito uso de cabergolina.
- Idade ≥ 18 anos.
- Concordância e habilidade em realizar todas etapas do estudo.

3.7 Critérios de Exclusão

- Mulheres gestantes ou lactantes.
- Hipopituitarismo sem reposição adequada.
- Inabilidade em executar as tarefas do estudo.
- Pacientes que não aceitaram participar do estudo.

4 RESULTADOS

4.1 Dados Epidemiológicos

O estudo resultou na avaliação de 52 pacientes, sendo 35 deles do grupo cabergolina e 17 do grupo controle. Dos 52 pacientes, 17 (32,6%) foram do sexo masculino e 35 (67,3%) foram do sexo feminino. No grupo CAB, 10 (28,6%) foram do sexo masculino e 25 (71,4%) do sexo feminino. No grupo controle, sete (41,2%) foram do sexo masculino e 10 (58,8%) do sexo feminino.

A idade média dos participantes do estudo no grupo da CAB variou de 52 ± 16 anos e no grupo controle de 51 ± 13 anos. Em relação à raça, sete (13,46%) de todos participantes se consideraram da raça branca, 38 (73,07%) da raça parda e quatro (7,69%) da raça negra. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Três grupos constituíram a naturalidade dos pacientes avaliados: procedentes de Fortaleza- 20 (38,46%), do interior do Ceará- 25 (48,07%) e de outros estados foram seis (11,53%).

Os hábitos de vida, como tabagismo e etilismo, foram avaliados, sendo identificados entre todos os pacientes cinco (9,61%) tabagistas, três deles (9,1%) do grupo CAB e dois (13,3%) do grupo controle. Em relação ao etilismo, aplicava-se a quatro (7,69%) do total, sendo dois (6,1%) do grupo CAB e dois (13,3%) do grupo controle. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todos esses achados (Tabela 8).

Tabela 8. Características demográficas dos pacientes do estudo

Dados demográficos	Grupo CAB N(%)	Grupo Controle N(%)	P
Sexo			
Masculino	10 (28,6)	7 (41,2)	
Feminino	25 (71,4)	10 (58,8)	
			0,628
Idade (anos)	52 ± 16	51 ± 13	0,848
Raça			
Branca	4 (11,4)	3 (21,4)	
Parda	27 (77,1)	11 (78,6)	
Negra	4 (11,4)	0	
			0,316
Naturalidade			
Fortaleza	16 (45,7)	4 (25)	
Interior do CE	18 (51,4)	7 (43,8)	
Outro estado	1 (2,9)	5 (31,2)	
			0,120
Tabagismo	3 (9,1)	2 (13,3)	0,551
Etilismo	2 (6,1)	2 (13,3)	0,322

4.2 Comorbidades

Observamos que no grupo de 52 pacientes, 31 (59,6%) eram portadores de HAS, (62,9 vs 52,9%), grupo CAB e grupo controle, respectivamente. DM2 presente em 22 (42,3%), (48,6 vs 29,4%), grupo CAB e grupo controle, respectivamente. Intolerância à glicose em 3 (5,7%), (2,9 vs 11,8%), grupo CAB e grupo controle, respectivamente.

Obesidade, com IMC maior que 30, mostrou-se em 23 (44,2%), (45,8 vs 41,2%), grupo CAB e grupo controle, respectivamente. O mesmo se deu com o referência ao sobrepeso, com IMC entre 25 a 30, presente em 21 (40,3%), (40% vs 41,2%), grupo CAB e grupo controle, respectivamente.

Dislipidemia (DLP) presente em 16 (30,7%), (37,1% vs 17,6%, p= 0,189), grupo CAB e grupo controle, respectivamente. História de doença

arterial coronária (DAC) não foi identificada em nenhum participante, quer do grupo CAB quer do grupo controle. Insuficiência cardíaca (IC) em apenas 1 participante de cada grupo, 2 (3,8%) do grupo geral, (2,9% vs 5,9%, $p= 0,595$), grupo CAB e grupo controle, respectivamente. Resultados sem diferença significativa entre os grupos (Tabela 9).

Tabela 9. Comorbidades dos pacientes em estudo.

Comorbidades	Grupo CAB N(%)	Grupo Controle N(%)	P
HAS	22 (62,9)	9 (52,9)	0,387
DM2	17 (48,6)	5 (29,4)	0,112
Intolerância a glicose	1 (2,9)	2 (11,8)	0,174
Obesidade (IMC>30)	16 (45,8)	7 (41,2)	0,703
Sobrepeso (IMC>25)	14 (40)	7 (41,2)	0,703
Dislipidemia	13 (37,1)	3 (17,6)	0,189
DAC	0	0	-
IC	1 (2,9)	1 (5,9)	0,595

HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM2= diabetes mellitus tipo 2; IMC= índice de massa corpórea; DLP= dislipidemia; DAC= doença arterial coronariana; IC= insuficiência cardíaca.

4.3 Características clínicas

Avaliamos a média do tempo (em meses) de diagnóstico de acromegalia para ambos os grupos, (65 ± 55 vs 52 ± 49) grupo CAB e grupo controle, respectivamente. A eventual realização de cirurgia prévia para tratamento de acromegalia foi investigada em ambos os grupos, 12 (34,3%) haviam realizado no grupo CAB e dois (11,8%) no grupo controle. A realização de radioterapia para tratamento da acromegalia foi avaliada em ambos os grupos, mostrando apenas dois casos positivos (6,5%) no grupo CAB.

As medicações associadas para o tratamento da acromegalia mereceram atenção em ambos os grupos, sendo utilizado análogos de somatostatina (71,9 vs 82,4%) para grupo CAB e grupo controle

respectivamente. O antagonista do receptor de GH estava sendo utilizado em apenas um paciente do grupo CAB.

O controle bioquímico da doença foi avaliado em ambos os grupos, estando presente em 22 pacientes (66,7%) do grupo CAB e em 10 pacientes (62,5%) do grupo controle. A remissão da doença foi constatada em um paciente de cada grupo. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nesses parâmetros citados (Tabela 10).

No grupo CAB foi estudado o tempo de uso dessa medicação, em meses, sendo de 36 ± 27 , além da dose cumulativa da droga (dose acumulada do início do tratamento até a semana do ecocardiograma) em miligramas, sendo de 262 ± 178 .

Tabela 10. Características referentes ao tratamento dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle.

Variáveis	Grupo CAB	Grupo Controle	P
Tempo de doença (meses)	65 ± 55	52 ± 49	0,434
Uso AS	23 (71,9)	14 (82,4)	0,417
Uso de Ant Receptor GH	1 (2,9)	0	0,482
RT para Acromegalia	2 (6,5)	0	0,285
Cirurgia para Acromegalia	12 (34,3)	2 (11,8)	0,086
Dose cumulativa de CAB (mg)	262 ± 178	-	-
Tempo de uso de CAB (meses)	36 ± 27	-	-
Controle bioquímico da doença	22 (66,7)	10 (62,5)	0,774
Remissão da doença	1 (2,9)	1 (5,9)	0,595

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão ou em número (percentual). AS= análogos de somatostatina; Ant receptor de GH= antagonista de receptor de hormônio de crescimento; RT= radioterapia; CAB= cabergolina. Dose cumulativa de CAB= dose do início do tratamento até a semana do ecocardiograma. Controle bioquímico= valor IGF-1 normal para idade e sexo.

4.4 Exames laboratoriais

A análise dos resultados dos exames coletados na semana do ecocardiograma, em ambos os grupos permitiu a observação de valores médios \pm desvio padrão para grupo CAB e grupo Controle, respectivamente: A hemoglobina glicada (A1C) de $6,09 \pm 0,88$ % vs $5,66 \pm 0,47$ %. Quanto ao T4 livre $1,12 \pm 0,22$ ng/dL vs $1,07 \pm 0,19$ ng/dL. Para T3 total $91,27 \pm 24,82$ ng/dL vs $92,42 \pm 24,09$ ng/dL. O controle hormonal avaliado por Hormônio de crescimento (GH) de $2,35 \pm 0,15$ ng/mL vs $3,62 \pm 0,18$ ng/mL e Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) de $329,28 \pm 170,06$ ng/mL vs $277,51 \pm 184,64$ ng/mL. Foi estabelecida a relação entre o valor encontrado de IGF-1 e o valor do limite superior para idade e sexo de IGF-1 de todos os pacientes, como parâmetro de controle bioquímico da doença, observando $1,12 \pm 0,55$ vs $1,05 \pm 0,74$. Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos nesses parâmetros citados (Tabela 11).

Tabela 11. Comparação dos resultados laboratoriais dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle.

Laboratório	Grupo CAB	Grupo Controle	P
A1C (%)	$6,09 \pm 0,88$	$5,66 \pm 0,47$	0,083
T4 L (ng/dL)	$1,12 \pm 0,22$	$1,07 \pm 0,19$	0,458
T3 T (ng/dL)	$91,27 \pm 24,82$	$92,42 \pm 24,09$	0,880
GH (ng/mL)	$2,35 \pm 0,15$	$3,62 \pm 0,18$	0,322
IGF-1 (ng/mL)	$329,28 \pm 170,06$	$277,51 \pm 184,64$	0,339
IGF-1/LSN	$1,12 \pm 0,55$	$1,05 \pm 0,74$	0,703

Nota: Valores expressos em média \pm desvio padrão. A1C= hemoglobina glicada; T4L= tiroxina livre; T3 T= triiodotironina total; GH= hormônio de crescimento; IGF-1= fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; LSN= limite superior da normalidade.

4.5 Ecocardiograma

Os 52 pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico e fizemos análise de parâmetros comumente avaliados em um ecocardiograma de rotina, avaliando função sistólica e tamanho das cavidades, além de outros parâmetros. Os resultados foram expressos sempre na sequência da comparação entre grupo CAB e grupo Controle para observador 1 e para observador 2, respectivamente.

A medida da aorta ao nível de seio de valsalva, em milímetros, foi de $33,6 \pm 4,6$ vs $32,6 \pm 4,9$, e $33,3 \pm 4,8$ vs $33,0 \pm 5,1$. A medida da aorta ascendente foi de $30,3 \pm 4,0$ vs $28,5 \pm 4,5$ e $31,1 \pm 5,0$ vs $29,4 \pm 3,9$.

A medida da massa ventricular esquerda (MVE), em gramas, foi calculada em $186,1 \pm 128,8$ vs $184,1 \pm 67,5$ e $190,9 \pm 126,5$ vs $183,5 \pm 70,6$. O cálculo da massa ventricular esquerda indexada pela área de superfície corpórea (IMVE), em g/m^2 , foi de $100,7 \pm 51,9$ vs $99,0 \pm 34,0$ e de $99,8 \pm 52,4$ vs $98,4 \pm 33,4$.

A espessura relativa da parede (ERP) foi calculada observando o valor de $0,36 \pm 0,04$ vs $0,36 \pm 0,06$, e $0,35 \pm 0,05$ vs $0,35 \pm 0,08$. O volume de átrio esquerdo (AE volume), em mL/m^2 , foi calculada observando o valor de $31,2 \pm 8,2$ vs $33,0 \pm 12,0$ e $31,6 \pm 8,6$ vs $32,1 \pm 11,2$.

O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE) foi medido em milímetros, observamos $50,7 \pm 9,5$ vs $51,6 \pm 7,4$, $p=0,724$ e $51,4 \pm 9,3$ vs $51,5 \pm 7,9$. O diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE) foi medido em milímetros, observamos $31,2 \pm 8,8$ vs $32,5 \pm 7,5$ e $31,8 \pm 9,2$ vs $32,6 \pm 7,5$. A espessura do septo ventricular esquerdo no final da diástole (S) foi mensurado, em milímetros, evidenciado $9,3 \pm 1,3$ vs $9,5 \pm 1,4$, $p=0,588$ e $9,2 \pm 1,2$ vs $9,6 \pm 1,2$. A espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole (PP) foi mensurado, em milímetros, evidenciado $9,2 \pm 1,3$ vs $9,2 \pm 1,2$ e $9,0 \pm 1,7$ vs $9,0 \pm 1,5$.

O anel mitral foi medido em milímetros, observamos $28,9 \pm 5,1$ vs $28,5 \pm 3,9$ e $29,4 \pm 5,3$ vs $29,7 \pm 3,9$. O folheto mitral foi mensurado em milímetros, observamos $25,1 \pm 4,0$ vs $24,6 \pm 2,8$ e $24,7 \pm 3,8$ vs $24,1 \pm 2,1$. A fração de

ejeção do ventrículo esquerdo (FE) foi medida pelo método Simpson, estimada em percentual, observado $65 \pm 7\%$ vs $62 \pm 8\%$ e $64 \pm 6,9\%$ vs $61,6 \pm 8,4\%$. Todos esses parâmetros não apresentaram diferença significativa entre os grupos analisados ($p=ns$) (Tabela 12).

Tabela 12. Parâmetros cardíacos avaliados comparando pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle para os dois observadores do estudo.

Parâmetros	Obs 1 CAB	Obs 1 Controle	P	Obs 2 CAB	Obs 2 Controle	P
AO seios (mm)	$33,6 \pm 4,6$	$32,6 \pm 4,9$	0,479	$33,3 \pm 4,8$	$33,0 \pm 5,1$	0,812
AO asc (mm)	$30,3 \pm 4,0$	$28,5 \pm 4,5$	0,150	$31,1 \pm 5,0$	$29,4 \pm 3,9$	0,231
MVE (g)	$186,1 \pm 128,8$	$184,1 \pm 67,5$	0,952	$190,9 \pm 126,5$	$183,5 \pm 70,6$	0,823
IMVE (g/m^2)	$100,7 \pm 51,9$	$99,0 \pm 34,0$	0,902	$99,8 \pm 52,4$	$98,4 \pm 33,4$	0,920
ERP	$0,36 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,06$	0,822	$0,35 \pm 0,05$	$0,35 \pm 0,08$	0,903
AE volume(mL/m^2)	$31,2 \pm 8,2$	$33,0 \pm 12,0$	0,531	$31,6 \pm 8,6$	$32,1 \pm 11,2$	0,851
DDVE (mm)	$50,7 \pm 9,5$	$51,6 \pm 7,4$	0,724	$51,4 \pm 9,3$	$51,5 \pm 7,9$	0,975
DSVE (mm)	$31,2 \pm 8,8$	$32,5 \pm 7,5$	0,611	$31,8 \pm 9,2$	$32,6 \pm 7,5$	0,739
S (mm)	$9,3 \pm 1,3$	$9,5 \pm 1,4$	0,588	$9,2 \pm 1,2$	$9,6 \pm 1,2$	0,258
PP (mm)	$9,2 \pm 1,3$	$9,2 \pm 1,2$	0,932	$9,0 \pm 1,7$	$9,0 \pm 1,5$	0,959
Anel mitral (mm)	$28,9 \pm 5,1$	$28,5 \pm 3,9$	0,779	$29,4 \pm 5,3$	$29,7 \pm 3,9$	0,846
Folheto mitral (mm)	$25,1 \pm 4,0$	$24,6 \pm 2,8$	0,649	$24,7 \pm 3,8$	$24,1 \pm 2,1$	0,518
FE (%)	65 ± 7	62 ± 8	0,189	$64 \pm 6,9$	$61,6 \pm 8,4$	0,284

Nota: Valores expressos em média \pm desvio padrão. AO seios= aorta ao nível do seio de valsalva; AO asc= aorta ascendente, MVE= massa ventricular esquerda; IMVE= índice de massa ventricular esquerda; ERP=espessura relativa de parede; AE= átrio esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; S= septo; PP= parede; FE= fração de ejeção.

4.5.1 Avaliação de regurgitação valvar

Com relação à regurgitação valvar, as quatro valvas foram avaliadas e classificadas em refluxo ausente, leve, moderado ou importante. Fizemos uma análise inicial do grupo inteiro de 52 pacientes, para avaliar a presença ou ausência de algum refluxo. A prevalência de Regurgitação valvar em nossos

pacientes foi de 19 (36,5%) para os dois observadores, em qualquer valva semelhante à prevalência já descrita para essa patologia (PEREIRA *et al.*, 2004).

Algum grau de refluxo em valva mitral foi presente em 12 (23,1%) dos pacientes por observador 1 e 2 (Figura 7). Algum grau de refluxo em valva aórtica foi presente em 12 (23,1%) dos pacientes por observador 1 e em 10 (19,2%) dos pacientes por observador 2 (Figura 8). Na valva tricúspide refluxo foi presente em 9 (17,3%) por observador 1 e em 11 (21,1%) por observador 2 (Figura 9). Em valva pulmonar refluxo foi quase ausente, 2 (3,8%) dos pacientes por observador 1 e em 1 (1,9%) por observador 2 (Figura 10). Avaliamos também a presença ou ausência de refluxo separando pelos dois grupos (CAB x Controle) (Figura 11).

Analizamos separadamente cada valva quanto ao refluxo especificando o seu grau, vide Tabela 13. Em nossa avaliação não observamos diferença estatística entre os grupos CAB e grupo Controle, para nenhum dos observadores.

4.5.2 Avaliação de remodelamento valvar

Quanto à morfologia, a análise das quatro valvas buscou identificar alterações como espessamento, calcificação, fusão de folhetos e prolapso. Avaliamos inicialmente a prevalência de alguma alteração sugestiva de remodelamento em todos os 52 pacientes do estudo, sendo presente em 17 (32,7%) por observador 1 e em 19 (36,5%).

Alguma alteração de remodelamento em valva mitral foi presente em 15 (28,8%) dos pacientes por observador 1 e em 16 (30,7%) por observador 2 (figura 7). Remodelamento em valva aórtica foi presente em 13 (25%) dos pacientes por observador 1 e em 14 (26,9%) por observador 2 (Figura 8). Alguma alteração de remodelamento em valva tricúspide foi presente em 2 (3,8%) por observador 1 e em 1 (1,9%) por observador 2 (Figura 9). Remodelamento em valva pulmonar foi ausente por ambos observadores

(Figura 10). Avaliamos também a presença ou ausência de remodelamento separando pelos dois grupos (CAB x Controle) (Figura 11).

Analizamos separadamente cada valva quanto às alterações morfológicas, ocasionando algum tipo de remodelamento, vide Tabela 14. Em nossa avaliação não observamos diferença estatística entre os grupos CAB e grupo Controle, para nenhum dos observadores.

Figura 7. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Mitral de pacientes portadores de acromegalia.

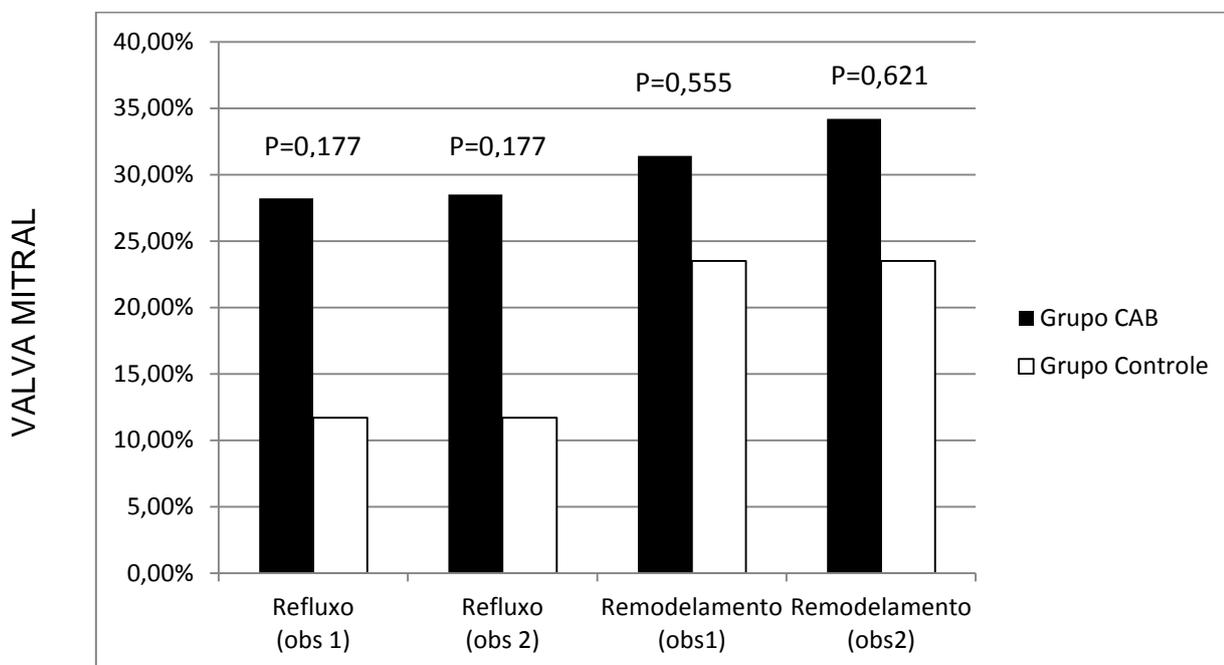


Figura 8. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Aórtica de pacientes portadores de acromegalia.

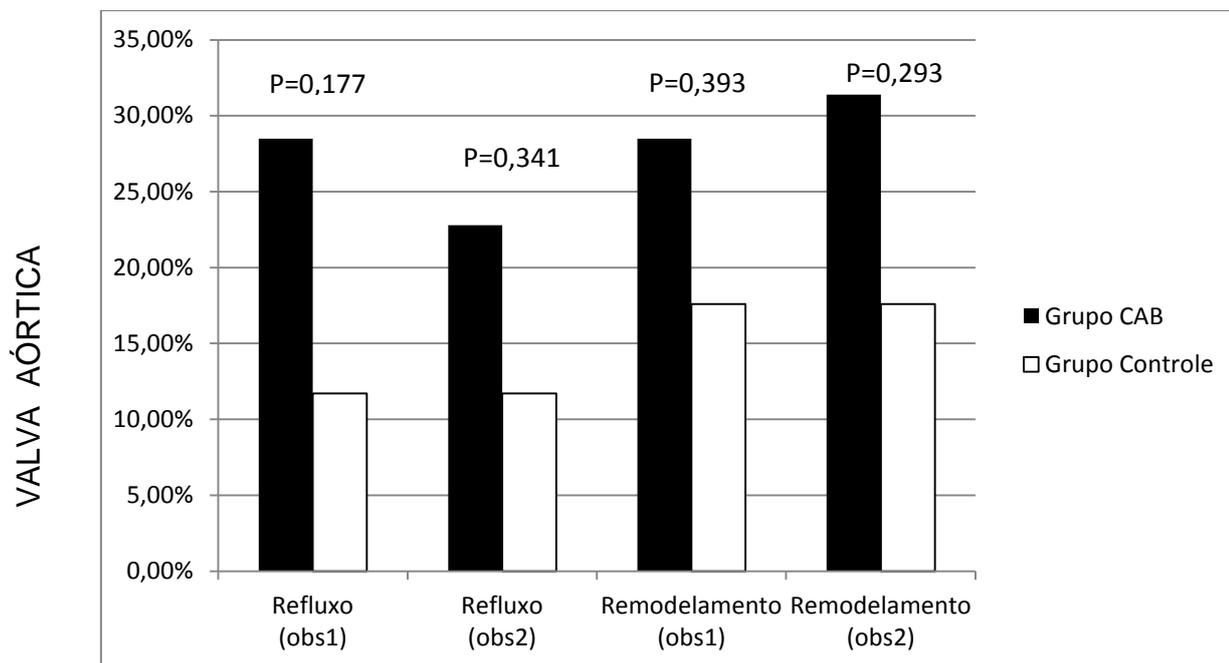


Figura 9. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Tricúspide de pacientes portadores de acromegalia.

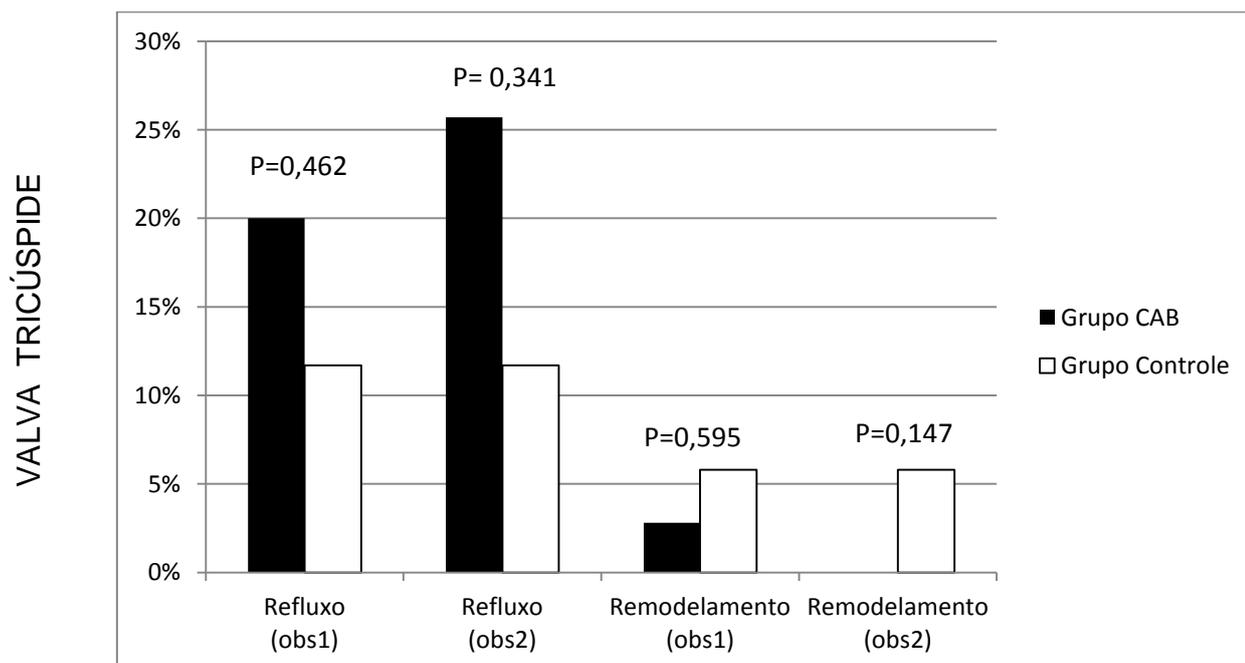


Figura 10. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em Valva Pulmonar de pacientes portadores de acromegalia.

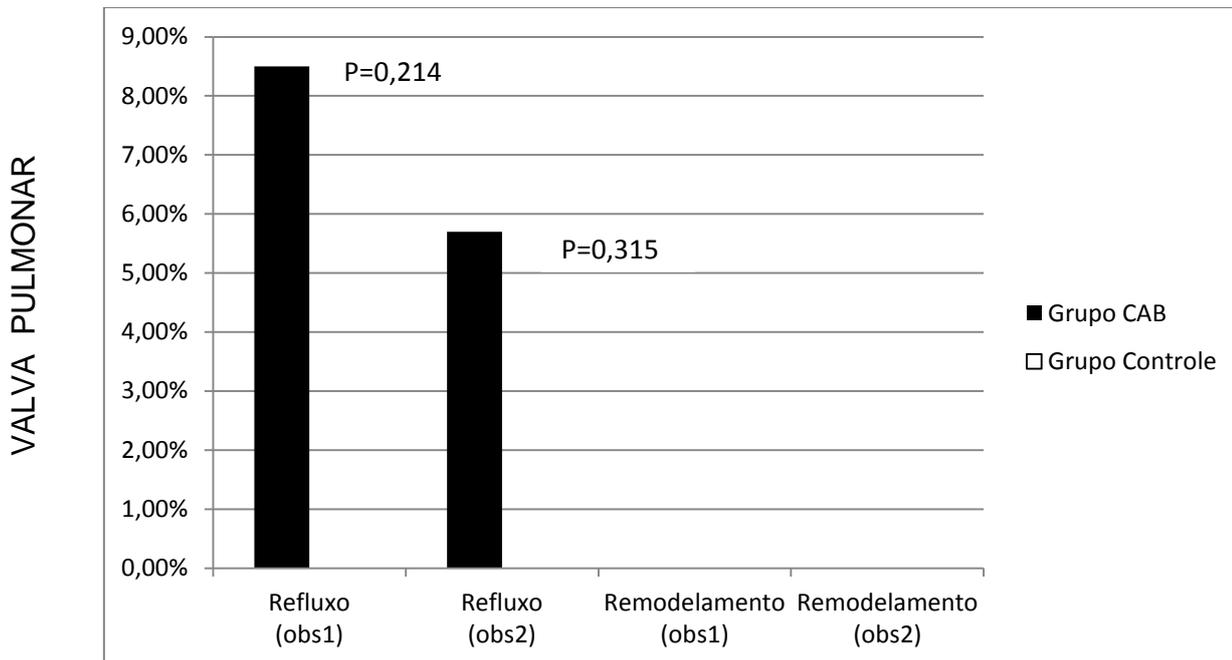


Figura 11. Prevalência de Refluxo ou Remodelamento em qualquer valva nos pacientes portadores de acromegalia em uso ou não de CAB.

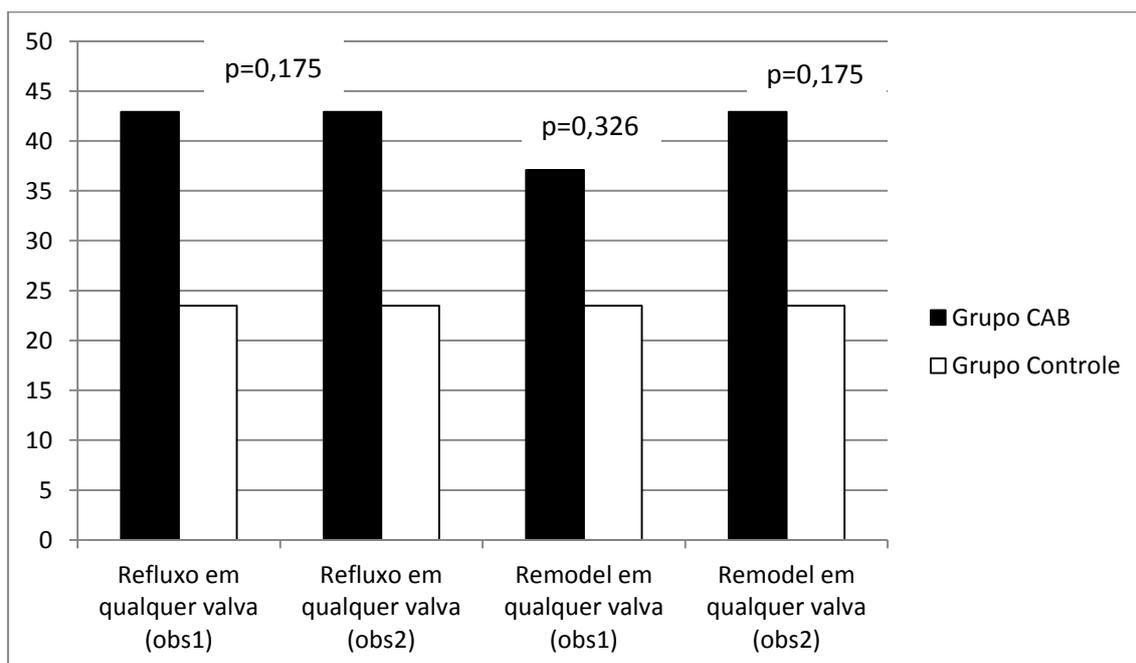


Tabela 13. Prevalência de refluxo e de seus diferentes graus entre pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle.

Refluxo	Obs 1 CAB N(%)	Obs 1 Controle N (%)	P	Obs 2 CAB N (%)	Obs 2 Controle N(%)	P
Qualquer valva	15 (42,9)	4 (23,5)	0,175	15 (42,9)	4 (23,5)	0,175
Valva Mitral						
Ausente	25 (71,4)	15 (88,2)		25 (71,4)	15 (88,2)	
Leve	8 (22,9)	1 (5,9)		8 (22,9)	1 (5,9)	
Moderado	1 (2,9)	0		2 (5,7)	0	
Importante	1 (2,9)	1 (5,9)		0	1 (5,9)	
			0,343			0,148
Valva Aórtica						
Ausente	25 (71,4)	15 (88,2)		27 (77,1)	15 (88,2)	
Leve	9 (25,7)	2 (11,8)		7 (20)	2 (11,8)	
Moderado	1 (2,9)	0		1 (2,9)	0	
Importante	0	0		0	0	
			0,376			0,575
Valva Tricúspide						
Ausente	28 (80)	15 (88,2)		26 (74,3)	15 (88,2)	
Leve	6 (17,1)	1 (5,9)		9 (25,7)	1 (5,9)	
Moderado	1 (2,9)	1 (5,9)		0	1 (5,9)	
Importante	0	0		0	0	
			0,486			0,098
Valva Pulmonar						
Ausente	32 (91,4)	17 (100)		33 (94,3)	17 (100)	
Leve	3 (8,6)	0		2 (5,7)	0	
Moderado	0	0		0	0	
Importante	0	0		0	0	
			0,214			0,315

Nota: Valores expressos em número (percentual)

Tabela 14. Prevalência de alterações morfológicas em aparelho valvar dos pacientes do grupo cabergolina e do grupo controle para os dois observadores do estudo.

Alteração Morfológica	Obs 1 CAB N(%)	Obs 1 Controle N(%)	P	Obs 2 CAB N(%)	Obs 2 Controle N(%)	P
Qualquer valva	13 (37,1)	4 (23,5)	0,326	15 (42,9)	4 (23,5)	0,175
Valva Mitral						
Normal	24 (68,6)	13 (76,5)		23 (65,7)	13 (76,5)	
Espessamento	5 (14,3)	2 (11,8)		4 (11,4)	2 (11,8)	
Calcificação	5 (14,3)	1 (5,9)		7 (20)	1 (5,9)	
Fusão folhetos	0	0		0	0	
Prolapso	1 (2,9)	1 (5,9)		1 (2,9)	1 (5,9)	
			0,771			0,583
Valva Aórtica						
Normal	25 (71,4)	14 (82,4)		24 (68,6)	14 (82,4)	
Espessamento	7 (20)	3 (17,6)		7 (20)	3 (17,6)	
Calcificação	2 (5,7)	0		3 (8,6)	0	
Fusão folhetos	1 (2,9)	0		1 (2,9)	0	
Prolapso	0	0		0	0	
			0,643			0,518
Valva Tricúspide						
Normal	34 (97,1)	16 (94,1)		35 (100)	16 (94,1)	
Espessamento	1 (2,9)	0		0	0	
Calcificação	0	1 (5,9)		0	1 (5,9)	
Fusão folhetos	0	0		0	0	
Prolapso	0	0		0	0	
			0,279			0,147
Valva Pulmonar						
Normal	35 (100)	17 (100)		35 (100)	17 (100)	
Espessamento	0	0		0	0	
Calcificação	0	0		0	0	
Fusão folhetos	0	0		0	0	
Prolapso	0	0		0	0	
			-			-

Nota: Valores expressos em número (percentual)

4.5.3 Correlação entre dose cumulativa e tempo de uso de CAB com valvopatia

Quando fizemos análise no grupo que utilizou cabergolina, tentando correlacionar a dose cumulativa e o tempo de uso da CAB com a presença ou ausência de lesão valvar, tanto refluxo, como remodelamento, não apresentaram diferença significativa (Tabela 14 e 15).

Tabela 15. Correlação entre dose cumulativa e tempo de uso de CAB e a presença ou ausência de refluxo valvar.

	Dose Cumulativa CAB			Tempo uso CAB		
	Refluxo Presente	Refluxo Ausente	P	Refluxo Presente	Refluxo Ausente	P
Obs 1	245 ± 187	276 ± 173,4	0,496	36,7 ± 25,4	36 ± 28,1	0,938
Obs 2	243,4 ± 188	277,6 ± 172,1	0,594	39,5 ± 24,7	34 ± 28,3	0,576

Tabela 16. Correlação entre dose cumulativa e tempo de uso de CAB e a presença ou ausência de alterações da morfologia valvar.

	Dose Cumulativa CAB			Tempo uso CAB		
	Alt. Morfológica Presente	Alt. Morfológica Ausente	P	Alt. Morfológica Presente	Alt. Morfológica Ausente	P
Obs 1	235,7 ± 193,8	279,3 ± 168,7	0,503	38 ± 25,1	35,5 ± 27,8	0,813
Obs 2	243,5 ± 189,4	277,5 ± 170,7	0,597	38,5 ± 25,3	34,9 ± 28	0,724

5 DISCUSSÃO

No nosso estudo, o uso de cabergolina em pacientes portadores de acromegalia não se associou com maior prevalência de patologia valvar avaliado por ecocardiografia. A presença de refluxo em qualquer grau ou alterações morfológicas em aparato valvar foi semelhante nos dois grupos estudados. Dentre os pacientes que apresentaram refluxo, em ambos os grupos estudados, quase todos apresentaram essa alteração em grau leve.

Apenas um estudo avaliou a associação entre uso de cabergolina e presença de valvopatia exclusivamente em pacientes portadores de acromegalia (MAIONE *et al.*, 2012). Este estudo incluiu uma avaliação transversal e outra avaliação longitudinal em um subgrupo de pacientes. No estudo transversal, foram comparados 42 pacientes tratados com cabergolina e 46 pacientes que não haviam utilizado cabergolina. A dose cumulativa e o tempo de uso da medicação foram semelhantes aos encontrados no nosso estudo (262mg vs 203mg e 36 vs 35 meses, respectivamente nosso estudo e Maione). Não foi evidenciado diferença significativa na prevalência de regurgitação ou remodelamento valvar entre os grupos cabergolina e controle.

Em pacientes com Doença de Parkinson a associação do uso de cabergolina e valvopatia já está bem estabelecida (PERALTA *et al.*, 2006; JUNGHANN *et al.*, 2007; ZANETTINI *et al.*, 2007). Na doença de Parkinson a dose média de cabergolina é de cerca de 3,5 mg ao dia, enquanto que em pacientes portadores de acromegalia a dose geralmente não excede 3 mg por semana. Além disso, nos estudos em pacientes com doença de Parkinson há uma correlação significativa entre a prevalência de valvopatia e a dose utilizada.

Em pacientes portadores de Prolactinoma, os dados sobre associação entre uso de cabergolina e valvopatias são discordantes. Alguns trabalhos mostraram associação de valvopatias com o uso de cabergolina (COLAO *et al.*, 2008; KARS *et al.*, 2008), porém na maioria dos estudos essa associação não foi demonstrada. A dose de cabergolina usada em pacientes portadores de prolactinomas é semelhante a usada em pacientes portadores de acromegalia.

Uma diferença importante entre pacientes portadores de Prolactinoma e de Acromegalia é que nestes o efeito direto do GH e IGF-1 na morfologia cardíaca aumenta a prevalência de alterações nas valvopatias pela doença *per se*, portanto os dados de estudos nessas duas patologias poderiam mostrar resultados diferentes.

No nosso estudo, o grupo de pacientes que usou cabergolina apresentou uma dose cumulativa e um tempo de uso da medicação semelhante aos vários estudos já publicados referentes ao uso de cabergolina e repercussão no aparelho valvar, tanto nos pacientes portadores de prolactinomas (BOGAZZI *et al.*, 2008; NACHTIGALL *et al.*, 2010; HALPERIN *et al.*, 2012) como também nos pacientes portadores de acromegalia (LAFEBER *et al.*, 2010; MAIONE *et al.*, 2012). No entanto, apesar do tempo de uso da medicação em nosso trabalho ter sido maior que nos trabalhos com pacientes portadores de Doença de Parkinson, 36 ± 27 vs $24,4 \pm 15,4$ meses (ZANETTINI *et al.*, 2007), a nossa dose cumulativa foi consideravelmente menor que a utilizada nessa outra patologia, 262 ± 178 vs 2.820 ± 2.513 mg, respectivamente (ZANETTINI *et al.*, 2007), dose esta que ocasionou regurgitação valvar clinicamente significativa nos pacientes em uso. Dessa forma, para a indução de valvopatia a dose cumulativa de cabergolina provavelmente deve ser bem maior do que a utilizada na acromegalia.

Fatores como idade e presença de co-morbidades como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, doença coronariana e insuficiência cardíaca podem aumentar o risco de valvopatias secundário a alterações morfológicas cardíaca. No entanto, no nosso estudo, a prevalência dessas comorbidades assim como a idade dos pacientes foram semelhantes nos dois grupos. Além disso, a prevalência dessas comorbidades foi semelhante ao descrito na acromegalia em outros estudos (FEDRIZZI e CZEPIELEWSKI, 2008).

Características referentes ao seguimento dos nossos pacientes portadores de acromegalia poderiam estar associados a diferenças no risco de cardiopatia. O tempo de diagnóstico da acromegalia foi avaliado nos nossos pacientes, uma vez que uma maior exposição à secreção crônica excessiva de

GH poderia induzir alterações morfológicas cardíacas. Não houve diferença significativa em relação a essa variável entre os dois grupos estudados.

Os tratamentos utilizados nos nossos pacientes também foram avaliados. Não há descrição de efeito direto da somatostatina ou de seus análogos como indutor de valvopatia. De qualquer forma, a prevalência do uso de análogo da somatostatina, no nosso caso exclusivamente de Octreotida, foi semelhante nos dois grupos. Apenas um paciente, incluído no grupo CAB, usava antagonista do receptor de GH (Pegvisomanto). A realização de cirurgia para tratamento da acromegalia foi maior no grupo CAB, assim como a radioterapia foi realizado em apenas dois pacientes desse grupo, porém sem diferença estatística em ambas as comparações. Apesar de não haver significância estatística, esses dados poderiam refletir uma maior dificuldade de controle da doença nos pacientes que necessitam de mais de uma droga para seu tratamento.

Na análise laboratorial procuramos avaliar, além do controle da doença com GH e IG1-1, o status euglicêmico dos pacientes com hemoglobina glicada, assim como a função tireoidiana como T4L e T3 total. Em relação a função tireoideana, é sabido que os níveis de hormônio tireoideano influenciam diretamente a função cardíaca e poderiam alterar a avaliação ecocardiográfica dos nossos pacientes. Não houve diferenças significativas na comparação dos dois grupos em relação às dosagens descritas acima.

A avaliação ecocardiográfica demonstrou que os pacientes em sua grande maioria não apresentavam disfunção cardíaca importante, sistólica ou diastólica, com fração de ejeção preservada, pela técnica de Simpson, e sem grandes aumentos de câmaras cardíacas. Essas alterações por si só poderiam repercutir em disfunção valvar secundária, o que poderia ser um confundidor de nossa análise. As variáveis ecocardiográficas como fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tamanho das cavidades esquerdas e direitas foram semelhantes entre os grupos, conforme descrito na tabela 11. Dessa forma é improvável que alterações na função cardíaca tenham tido impacto nos achados do nosso estudo.

5.1 Limitações do estudo

Uma das limitações do nosso estudo é o tamanho da amostra. A acromegalia é uma doença rara, e estudos realizados em um único centro geralmente incluem um baixo número de pacientes. Não podemos descartar que um aumento discreto do risco de valvopatia esteja presente nesses pacientes secundário ao uso de cabergolina. Além disso, maior tempo de uso de cabergolina assim como maior dose cumulativa podem aumentar o risco de valvopatia nesses pacientes. Dessa forma, estudos multicêntricos prospectivos que incluam uma população maior de pacientes são necessários para excluir essa possibilidade.

5.2 Conclusão

Em pacientes portadores de acromegalia a presença de alterações valvares não diferiu entre os pacientes que usavam cabergolina ou não. A prevalência de regurgitação valvar em qualquer grau ou remodelamento de qualquer tipo foi semelhante entre os pacientes em uso ou não de cabergolina. Dessa forma, nossos dados não sugerem que exista associação entre o uso de cabergolina e valvopatia em pacientes portadores de acromegalia.

REFERÊNCIAS

ABS, R., *et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.83, n.2, p.374-378. 1998.

ADELMAN, D. T., *et al.* Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. **International journal of general medicine**, v.6, p.31. 2013.

AMATO, G., *et al.* Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR® on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. **Clinical endocrinology**, v.56, n.1, p.65-71. 2002.

AURIEMMA, R. S., *et al.* Cabergoline use for pituitary tumors and valvular disorders. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.44, n.1, Mar, p.89-97. 2015.

AURIEMMA, R. S., *et al.* Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. **European Journal of Endocrinology**, v.169, n.3, p.359-366. 2013.

BARRANDE, G. L., *et al.* Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.85, n.10, p.3779-3785. 2000.

BAYKAN, M., *et al.* Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. **Medical Principles and Practice**, v.18, n.3, p.228-232. 2009.

BHATTACHARYYA, S., *et al.* Drug-induced fibrotic valvular heart disease. **Lancet**, v.374, n.9689, Aug 15, p.577-85. 2009.

BOGAZZI, F., *et al.* Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.92, n.11, p.4271-4277. 2007.

BOGAZZI, F., *et al.* Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. **International journal of clinical practice**, v.62, n.12, p.1864-1869. 2008.

BOGUSZEWSKI, C. L., *et al.* A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. **Pituitary**, v.15, n.1, p.44-49. 2012.

BONERT, V. S., *et al.* Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.93, n.9, p.3515-3518. 2008.

BRADA, M., *et al.* Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. **Bmj**, v.304, n.6838, p.1343-1346. 1992.

BREVETTI, G., *et al.* Early vascular alterations in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.87, n.7, p.3174-3179. 2002.

CANNAVO, S., *et al.* Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.91, n.10, p.3766-3772. 2006.

CASINI, A. F., *et al.* Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.50, n.1, p.82-90. 2006.

CHIODINI, P., *et al.* Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.38, n.2, p.200-206. 1974.

CLAYTON, R. Cardiovascular function in acromegaly. **Endocrine reviews**, v.24, n.3, p.272-277. 2003.

COLAO, A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. **Pituitary**, v.15, n.1, p.50-58. 2012.

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

COLAO, A., *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.93, n.10, p.3777-3784. 2008.

COLAO, A., *et al.* Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.91, n.6, p.2112-2118. 2006.

COLAO, A., *et al.* Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. **European Journal of Endocrinology**, v.154, n.3, p.467-477. 2006.

COLAO, A., *et al.* High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.88, n.7, p.3196-3201. 2003.

CÓRDOBA-SORIANO, J. G., *et al.* Valvular heart disease in hyperprolactinemic patients treated with low doses of cabergoline. **Revista Española de Cardiología**, v.66, n.05, p.410-412. 2013.

COURVILLE, C. e MASON, V. R. The heart in acromegaly. **Archives of Internal Medicine**, v.61, n.5, p.704. 1938.

DELGADO, V., *et al.* Changes in heart valve structure and function in patients treated with dopamine agonists for prolactinomas, a 2-year follow-up study. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.77, n.1, Jul, p.99-105. 2012.

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

DRAKE, W., *et al.* UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. **J Clin Endocrinol Metab**, v.99, n.1, p.90-6. 2014.

ELENKOVA, A., *et al.* Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. **European Journal of Endocrinology**, v.167, n.1, p.17-25. 2012.

EZZAT, S., *et al.* In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. **European Journal of Endocrinology**, v.133, n.6, p.686-690. 1995.

FEDRIZZI, D. e CZEPIELEWSKI, M. A. Cardiovascular disturbances in acromegaly. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.52, n.9, p.1416-1429. 2008.

FREDA, P. U., *et al.* Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v.90, n.8, p.4465-4473. 2005.

GIUSTINA, A. e VELDHUIS, J. D. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human 1. **Endocrine reviews**, v.19, n.6, p.717-797. 1998.

GUO, X., *et al.* Cardiovascular System Changes and Related Risk Factors in Acromegaly Patients: A Case-Control Study. **International journal of endocrinology**, v.2015. 2015.

HALPERIN, I., *et al.* No clinically significant valvular regurgitation in long-term cabergoline treatment for prolactinoma. **Clinical endocrinology**, v.77, n.2, p.275-280. 2012.

HERRING, N., *et al.* Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. **Clinical endocrinology**, v.70, n.1, p.104-108. 2009.

HOLDAWAY, I. M.; RAJASOORYA, R. C. e GAMBLE, G. D. Factors influencing mortality in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.2, p.667-674. 2004.

HORVATH, J., *et al.* Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. **Movement Disorders**, v.19, n.6, p.656-662. 2004.

IZGI, C., *et al.* Severe tricuspid regurgitation in a patient receiving low-dose cabergoline for the treatment of acromegaly. **Journal of Heart Valve Disease**, v.19, n.6, p.797. 2010.

JAFFE, C. e BARKAN, A. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v.21, n.3, p.713-735. 1992.

JUNGHANNS, S., *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: A reader-blinded monocenter echocardiography study. **Movement disorders**, v.22, n.2, p.234-237. 2007.

KAHALY, G., *et al.* Arrhythmia profile in acromegaly. **European Heart Journal**, v.13, n.1, p.51-56. 1992.

KARS, M., *et al.* Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.93, n.9, p.3348-3356. 2008.

KARTAL, I., *et al.* Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. **International journal of clinical practice**, v.64, n.1, p.39-44. 2010.

KATZNELSON, L., *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. **Endocrine Practice**. 2011.

LAFEBER, M., *et al.* Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. **Eur J Endocrinol**, v.162, n.4, Apr, p.667-75. 2010.

LANCELLOTTI, P., *et al.* Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. **European Journal of Endocrinology**, v.159, n.1, p.1-5. 2008.

LANCELLOTTI, P., *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v.11, n.4, p.307-332. 2010.

LANCELLOTTI, P., *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v.11, n.3, p.223-244. 2010.

LANFRANCHI, P. e SOMERS, V. A. Obstructive sleep apnea and vascular disease. **Respiratory research**, v.2, n.6, p.315. 2001.

LANG, R. 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. e14. 2015.

LE VEN, F., *et al.* Valvular heart disease associated with benfluorex therapy: results from the French multicentre registry. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging**, v.12, n.4, p.265-271. 2011.

LIE, J. e GROSSMAN, S. J. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. **American heart journal**, v.100, n.1, p.41-52. 1980.

MAFFEI, P., *et al.* Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. **International journal of cardiology**, v.104, n.2, p.197-203. 2005.

MAIONE, L., *et al.* No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.97, n.9, p.E1714-E1719. 2012.

MELMED, S. Acromegaly. **New England Journal of Medicine**, v.355, n.24, p.2558-2573. 2006.

MELMED, S., *et al.* Guidelines for acromegaly management: an update. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, n.5, May, p.1509-17. 2009.

MOSCA, S., *et al.* Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. **International journal of cardiology**, v.167, n.5, p.1712-1718. 2013.

NACHTIGALL, L. B., *et al.* Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. **Clinical endocrinology**, v.72, n.1, p.53-58. 2010.

- NETO, L. V., *et al.* Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.94, n.6, p.1931-1937. 2009.
- OHTSUKA, G., *et al.* Heart valve operation in acromegaly. **The Annals of thoracic surgery**, v.64, n.2, p.390-393. 1997.
- PERALTA, C., *et al.* Valvular heart disease in Parkinson's disease vs. controls: An echocardiographic study. **Movement disorders**, v.21, n.8, p.1109-1113. 2006.
- PEREIRA, A. M., *et al.* Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n.1, p.71-75. 2004.
- PRITCHETT, A. M., *et al.* Valvular heart disease in patients taking pergolide. Mayo Clinic Proceedings: Elsevier, 2002. 1280-1286 p.
- RABKIN, E., *et al.* Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. **Circulation**, v.104, n.21, p.2525-2532. 2001.
- RASMUSSEN, V. G., *et al.* Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. **Journal of internal medicine**, v.263, n.1, p.90-98. 2008.
- ROTH, B. L. Drugs and valvular heart disease. **N Engl J Med**, v.356, n.1, p.6-9. 2007.
- SANDRET, L.; MAISON, P. e CHANSON, P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.96, n.5, p.1327-1335. 2011.
- SCHADE, R., *et al.* Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. **New England Journal of Medicine**, v.356, n.1, p.29-38. 2007.
- SHERLOCK, M., *et al.* Mortality in patients with pituitary disease. **Endocrine reviews**, v.31, n.3, p.301-342. 2010.
- SOWERS, J. R. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. **Hypertension**, v.29, n.3, p.691-699. 1997.
- TAN, T., *et al.* Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. **Clinical endocrinology**, v.73, n.3, p.369-374. 2010.

VALASSI, E.; KLIBANSKI, A. e BILLER, B. M. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2013.

VALLETTE, S., *et al.* Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. **Pituitary**, v.12, n.3, p.153-157. 2009.

VAN DER LELY, A. J., *et al.* Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. **The Lancet**, v.358, n.9295, p.1754-1759. 2001.

VIEIRA NETO, L., *et al.* Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.55, n.2, p.91-105. 2011.

YAMAMOTO, M.; UESUGI, T. e NAKAYAMA, T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease A case–control study. **Neurology**, v.67, n.7, p.1225-1229. 2006.

ZANETTINI, R., *et al.* Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. **New England Journal of Medicine**, v.356, n.1, p.39-46. 2007.

ANEXO 1**FORMULÁRIO COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIO**

Nome: _____

Fone: _____ Pront: _____ Sexo: ()M ()F Idade: _____

DN: _____

Data diagnóstico:**Tempo de diagnóstico em meses:****Primeiro GH:****Data:**

Método:

Lim. Sup. Da normalidade:

Ult. GH:**Data:**

Método:

Lim. Sup. Da normalidade:

Primeiro IGF-1:**Data:**

Método:

Lim. Sup. Da normalidade:

Ult. IGF-1:**Data:**

Método:

Lim. Sup. Da normalidade:

Média da Razão IGF-1/LSN dos últimos 24 meses:**Radioterapia prévia (ano):****Cirurgia (ano)→se + de 1, colocar a última:****Primeira imagem: Data:** _____ **Lesão:** _____**Ultima RNM : Data:** _____ **Lesão:** _____**TU dista > 5mm quiasma: Sim() Não()****ECOCARDIOGRAMA ANTES DA CABERGOLINA(DATA):**_____

Exames dia do ECO: Data:

A1C VR:
 T3 T: VR:
 T4 Livre: VR:
 GH: VR:
 IGF-1: VR:

Tratamento:

Uso de cabergolina: ()sim ()não

Data do início:

Data da suspensão:

Dose atual:

Tempo da dose atual (meses):

Dose cumulativa:

Uso de Análogos de Somatostatina: ()sim ()não

Data do início:

Data da suspensão:

Tempo da dose atual (meses):

Dose atual: 10mg () 20mg() 30mg() 40mg() 60mg()

Comorbidades:

IMC: ()<25 ()25-29 ()30-35 ()36-40 ()>41 valor:_____

DM: ()sim ()não

Intolerância a glicose: ()sim ()não

HAS: ()sim ()não

DAC: ()sim ()não

ICC: ()sim ()não

Cardiopatia: ()sim ()não

DLP: ()sim ()não

Tabagismo: ()sim ()não **Etilismo:** ()sim ()não

ANEXO 2**LAUDO ECOCARDIOGRAMA**

NOME:			
IDADE:	PESO:	ALT:	BSA:

AORTA ANEL mm		
VSVE mm		
AO SEIOS VALS mm		
AO SINOTUB mm		
AO ASC mm		
AE VOL ml/m ²		
AE LINEAR mm		
DDVE mm		
DSVE mm		
SEPTO mm		
PAREDE mm		
MASSA g		
I MASSA g/m ²		
VDFVE ml		
VSFVE ml		
MITRAL ANEL mm		
FOLHETO MITRAL mm		
ANEL MI/FOLHETO		

AD AREA m2		
AD MAIOR DIAM mm		
AD MENOR DIAM mm		
	REFLUXO	REMODELAMENTO
VALVA MITRAL		
VALVA AORTICA		
VALVA TRICUSPIDE		
VALVA PULMONAR		
IPM VE TDI		
TRIV VE TDI ms		
TCIV VE TDI ms		
E MITRAL cm/s	A MITRAL cm/s	E/A
TD MITRAL		
E' MEDIO cm/s	E' SEPTAL cm/s	E' LATERAL cm/s
E/E'		
TRIV TDI VD ms		
IVCT VD ms		
IPM VD TDI		
S'VD cm/s		
E VD cm/s	A VD	E/A VD
E' cm/s		
VCI DIAMETRO mm	VCI COLAPSO	PSVD
SIMPSON VE %		

CONCLUSAO:

ANEXO 3

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito da Cabergolina sobre o aparelho valvar cardíaco em pacientes portadores de acromegalia

Pesquisador: Manoel Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34328114.1.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 783.808

Data da Relatoria: 08/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo corte transversal a ser realizado no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio na cidade de Fortaleza (CE). Serão avaliados prontuários de pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de acromegalia para observar os efeitos da cabergolina, medicação utilizada nestes pacientes. O estudo será formado por 2 grupos de pacientes que usaram e que não usaram a cabergolina. Tem como hipótese observar se a cabergolina poderá aumentar o risco de alterações cardíacas em pacientes portadores de acromegalia, que fazem uso dessa terapia e doses padrões para a doença?

Objetivo da Pesquisa:

Comparar a existência de alterações cardíacas, principalmente em aparelho valvar, de pacientes com diagnóstico de acromegalia em uso de Cabergolina com aqueles que não fazem uso, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia do HUWC.

Objetivo Secundário:

Gerais: Avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com acromegalia acompanhado no Serviço de Endocrinologia e Diabetes (SED) do

HUWC (idade, sexo, tempo de diagnóstico, comorbidades como dislipidemia, hipertensão, diabetes).

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo **CEP:** 60.430-370

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (853)366.-8613 **Fax:** (853)281.-4961 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
WALTER CANTÍDIO/
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 783.808

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor o estudo tem como riscos: a perda de material (documentos) do prontuário médico, porém isso afirma que é bastante remoto por a coleta ser feita no próprio local para pesquisa ofertado pelo HUWC, não sendo retirado o prontuário do SAME. E como benefícios: possibilitar o esclarecimento quanto à possibilidade da cabergolina, terapia para controle hormonal utilizada nos portadores de acromegalia, causar algum dano cardíaco, o que traria um maior risco cardiovascular para esses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é factível e contribuirá bastante para o tratamento dos pacientes, pois tem como desfecho observar os efeitos da cabergolina nos pacientes com acromegalia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados devidamente assinados.

Recomendações:

Atualizar o cronograma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho apto a ser iniciado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar a este CEP/HUWC, relatório final após término do estudo.

FORTALEZA, 09 de Setembro de 2014

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1290
 Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (853)366-8613 Fax: (853)281-4961 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br