

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Graziela Rissetti

**Perfil Lipídico e Resposta
à Terapia com Estatina em Pacientes
com Hipopituitarismo de Diversas
Causas Comparados a Pacientes
sem Hipopituitarismo**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2015**

Graziela Rissetti

**Perfil Lipídico e Resposta
à Terapia com Estatina em Pacientes
com Hipopituitarismo de Diversas
Causas Comparados a Pacientes
sem Hipopituitarismo**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Dra. Miriam da Costa Oliveira
Co-orientadora: Dra Carolina Garcia Soares Leães

**Porto Alegre
2015**

Agradecimentos

Em primeiro lugar desejo agradecer a Deus por ter me permitido chegar até aqui e por ter colocado pessoas tão especiais na minha vida, as quais certamente me ajudaram e me apoiaram para que eu conseguisse alcançar os meus objetivos e realizar meus sonhos.

Aos meus pais, José e Elaine, minha eterna gratidão. Os dois sempre acreditaram na minha capacidade, sempre me apoiaram, me incentivando em todas as horas, principalmente nos momentos de fraqueza. Obrigada pelo carinho e amor, por sempre estarem muito presentes na minha vida e por terem me ensinado a correr atrás dos meus sonhos, não importando quão difícil pudesse ser realizá-los. Obrigada por me ensinarem o sentido real das palavras família, união, fé, companheirismo e cumplicidade. Certamente sem a ajuda de vocês não teria conseguido chegar aonde cheguei.

Ao meu irmão Gustavo, agradeço pelo amor, confiança, companheirismo, cumplicidade, amizade e força que sempre me deu e até pelas eventuais broncas. Com certeza tudo contribuiu para que eu não desistisse no meio do caminho.

Ao meu marido Luiz, muito obrigada por ter aparecido e entrado na minha vida, por ter me tornando uma pessoa muito melhor, pelo incentivo, força, companheirismo, amizade, paciência imensurável, e principalmente, obrigada pelo amor incondicional, pela presença em todas as horas e em todas as situações e por não me deixar desistir dos meus sonhos. Devido ao teu apoio, este trabalho pôde ser concretizado.

Não posso deixar de agradecer às minhas amigas, algumas dessas tornaram-se irmãs, outras, mais do que irmãs: Débora Zeni e Gisele Meinerz.

Obrigada minha "gêmea" Débora Zeni pela amizade incondicional, pelo carinho, pela paciência, por ouvir minhas queixas e reclamações, por dividir comigo muitas angústias, não só relacionadas ao trabalho, mas também à vida. Pelos inúmeros almoços que serviam para desabafo, pelas jantares para falar besteiras, enfim, obrigada por ser minha amiga e pela parceria.

Obrigada Gisele Meinerz, pela amizade, carinho, cumplicidade, pela paciência, por estar sempre ao meu lado. Agradeço-te por muitas vezes me

mostrar o que eu não queria ver e por me ajudar a tomar algumas decisões que mudaram minha vida. Obrigada por me ajudar a enfrentar meus medos e a superá-los. Obrigada pelos muitos cafés no meio da tarde. Sem dúvidas é uma pessoa muito importante na minha vida, um presente que a Santa Casa me deu.

Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha vida, desde o início da minha vida escolar, até as minhas orientadoras e co-orientadoras do mestrado. Obrigada Dra Miriam da Costa Oliveira pela orientação, pela ajuda, pelo estímulo e por me mostrar na prática o verdadeiro significado da palavra professor. Obrigada Dra Carolina Garcia Soares Leães, pelos ensinamentos e pela co-orientação nesse trabalho. Obrigada Dra Julia Pereira Lima pelos ensinamentos, co-orientação desse trabalho, pelas dicas profissionais e pessoais. Agradeço por todas vocês terem acreditado em mim e me ajudado a chegar até aqui.

Desejo ainda agradecer a todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Não posso deixar de expressar meu agradecimento a todos os pacientes do ambulatório de Neuroendocrinologia da Policlínica Santa Clara do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela paciência e disponibilidade que demonstraram ao contribuírem para a realização desse trabalho.

Agradeço pela colaboração e auxílio para a realização desse trabalho aos colegas médicos dos ambulatórios de Endocrinologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, aos médicos residentes do Programa de Residência Médica em Endocrinologia, aos alunos da graduação e aos funcionários da Policlínica Santa Clara.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma participaram ou constituíram para a realização do meu sonho, pois me proporcionaram além da busca de conhecimento técnico e científico, um importante crescimento pessoal.

Sumário

Lista de Abreviaturas	VI
Resumo da Dissertação	VII
1. Introdução	1
1.1 Dislipidemia	1
Conceito	1
Metabolismo das Lipoproteínas	2
Classificação das Dislipidemia	2
Evolução do Conceito	4
Epidemiologia	4
Impacto Clínico da Dislipidemia	5
Tratamento das Dislipidemias	7
Tratamento Não Medicamentoso	10
Tratamento Medicamentoso	12
Estatinas	13
Ezetimiba	15
Colestiramina	16
Fibratos	17
1.2 Hipopituitarismo	18
Causas	18
Epidemiologia	20
Impacto Clínico do Hipopituitarismo	21
1.3 Dislipidemia no Hipopituitarismo	22
1.4 Referências Bibliográficas	28
2. Objetivos	32
3. Artigo Científico Redigido em Inglês	34
4. Considerações Finais	50
5. Anexos	52
5.1 Ficha de Coleta de Dados	53
5.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
5.3 Documentos de Aprovação Comitês de Ética e Pesquisa	60
5.4 Trabalhos Apresentados em Congressos e Eventos	66
5.5 Comprovante de Submissão do Artigo	69

Lista de Abreviaturas

ABC-A1: ATP binding cassette A1

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

ApoB: Apolipoproteína B

CoA: Coenzima A

CPK: Creatinofosfoquinase

DGH: Deficiência de hormônio do crescimento

ER: Escore de Risco

FSH: Hormônio Folículo estimulante

GH: Hormônio do crescimento

Gnd: Gonadotrofinas

HDL: High Density Lipoprotein

HMG: Hidroximetilglutaril

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

IGF 1: Insulin-like Growth Factor 1

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Low Density Lipoprotein

LH: Hormônio Luteinizante

PPAR: Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma

TG: Triglicerídeos

TSH: Hormônio Tireoestimulante

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

Resumo da Dissertação

Introdução: O hipopituitarismo, condição rara com incidência de 2,07 a 4,21 novos casos por cem mil habitantes por ano, está associado a aumento da morbidade e mortalidade. A prevalência de dislipidemia nesses pacientes é alta, chegando a cerca de 35%. Entretanto, não encontramos dados na literatura quanto à resposta ao tratamento da dislipidemia com estatina e à dose necessária em pacientes com hipopituitarismo.

Objetivos: Avaliar a resposta ao tratamento com Sinvastatina para dislipidemia em hipopituitários em comparação com pacientes com dislipidemia e função hipofisária normal.

Pacientes e métodos: Estudo de coorte prospectivo que incluiu 113 pacientes hipopituitários que consultaram num período de 12 meses entre 2013 e 2014, comparados a 57 pacientes com dislipidemia e função hipofisária normal. Os grupos apresentavam distribuição similar de sexo, idade e obesidade e foram tratados com Sinvastatina em doses ajustadas para a normalização dos níveis lipídicos.

Resultados: Os pacientes hipopituitários dislipidêmicos apresentavam frequência similar de eixos hipofisários deficitários em relação aos não dislipidêmicos. Os dislipidêmicos apresentavam em ordem decrescente deficiência de TSH (69,4%), gonadotrofinas (69,4%), ACTH (63,9%), e GH (54,8%). Todos os dislipidêmicos, hipopituitários ou não, tiveram seus níveis lipídicos controlados com Sinvastatina em doses de 20 a 40 mg por dia. A dose média diária de Sinvastatina nos hipopituitários (26,7 mg), não diferiu significativamente em relação à dos demais. A dose também não variou significativamente entre as diferentes causas de hipopituitarismo, presença ou ausência de deficiência de GH, número de eixos hipofisários deficitários, submissão ou não à radioterapia hipofisária e presença ou não de obesidade.

Conclusões: A dislipidemia atinge 64% dos pacientes hipopituitários e esses indivíduos, independentemente de deficiência ou não de GH, respondem bem ao tratamento com Sinvastatina, em doses médias equivalentes às utilizadas nos dislipidêmicos com função hipofisária normal.

Palavras chave: hipopituitarismo, adenoma hipofisário, perfil lipídico, resposta a estatinas

1. Introdução

A presente revisão serve como base para o desenvolvimento de um estudo que objetiva avaliar múltiplas variáveis que envolvem pacientes com hipopituitarismo em relação ao perfil lipídico e seu manejo terapêutico. Assim, discorre-se sobre os temas da Dislipidemia, do Hipopituitarismo e da inter-relação Hipopituitarismo-Dislipidemia. Em **Dislipidemia**, aborda-se conceito, classificação, epidemiologia, impacto clínico e tratamento. Em **Hipopituitarismo**, suas causas e epidemiologia. Finalmente, em **Dislipidemia no Hipopituitarismo** são exploradas a ocorrência e as implicações das alterações lipídicas no hipopituitarismo, com foco no seu manejo.

1.1 Dislipidemia

Conceito

A dislipidemia é definida como qualquer tipo de alteração no metabolismo lipídico e pode resultar das seguintes anormalidades: elevação dos níveis colesterol total, elevação dos níveis de colesterol LDL, diminuição dos níveis de colesterol HDL ou aumento dos níveis de triglicerídeos (Semenkovich e cols., 2011).

Existem inúmeros tipos de lipídios, no entanto os mais relevantes biologicamente são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídeos e os ácidos graxos. Todos os tipos de lipídios desempenham funções importantes no organismo. O colesterol é um dos constituintes das membranas celulares, atuando na fluidez dessas membranas e na ativação de algumas enzimas situadas nesse local. Além disso, o colesterol é um precursor de hormônios como estrógenos, progestágenos, andrógenos, aldosterona e glicocorticoides, e tem papel fundamental na síntese de ácidos biliares e de vitamina D. Os triglicerídeos, por sua vez, representam uma das mais importantes formas de armazenamento energético no organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular. Vale ressaltar que a maior parte da massa do tecido adiposo é composta por triglicerídeos (Semenkovich e cols., 2011; Xavier e cols., 2013).

Como os lipídios são geralmente hidrofóbicos no meio aquoso plasmático, formam-se as lipoproteínas, que são compostas por lipídios e proteínas chamadas apolipoproteínas (apos). As lipoproteínas permitem a solubilização e o transporte dos lipídios. As principais lipoproteínas são divididas em dois

grupos: as ricas em triglicerídeos, que são maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL – very low density lipoprotein), de origem hepática; e as ricas em colesterol, que incluem as de baixa densidade (LDL- low density lipoprotein) e as de densidade alta (HDL – high density lipoprotein) (Xavier e cols., 2013).

Metabolismo das Lipoproteínas

A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é capturada por células hepáticas por meio de receptores de LDL. No interior dessas células, o colesterol livre é esterificado para depósito. A enzima chave para a síntese intracelular do colesterol hepático é a hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase. Sua atividade regula a expressão dos receptores de LDL nos hepatócitos, que por sua vez é a principal responsável pelos níveis séricos de colesterol.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são responsáveis pelo transporte de colesterol dos tecidos para o fígado, onde o mesmo é captado por receptores. Este processo recebe o nome de transporte reverso do colesterol. A ação do complexo *ATP binding cassette A1* (ABC-A1) facilita a extração do colesterol da célula pela HDL. Além disso, a HDL remove lipídios oxidados da LDL, inibe a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimula a liberação de óxido nítrico, que são ações primordiais para a proteção do leito vascular contra a aterogênese (Xavier e cols., 2013).

Classificação das Dislipidemias

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a sua origem (Semenkovich e cols., 2011):

- **Desordens Primárias:** quando não são atribuíveis a fatores coexistentes, geralmente sendo causadas por alterações genéticas. Exemplos: hipertrigliceridemia familiar; disbetalipoproteinemia familiar; hipercolesterolemia poligênica;
- **Desordens Secundárias:** podem ser manifestações de outras condições pré-existentes ou causadas pelo uso de medicações.

Algumas das causas de dislipidemia secundária são: obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, consumo de álcool,

hipotireoidismo, gestação, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, doença hepática obstrutiva, acromegalia, síndrome de Cushing, anorexia nervosa, lipodistrofias e alguns medicamentos como estrógenos, tamoxifeno, inibidores da aromatase, andrógenos, glicocorticoides, diuréticos tiazídicos, beta bloqueadores, isotretinoína, ciclosporina, interferon, antirretrovirais inibidores da protease e antipsicóticos atípicos.

Segundo a Xavier e cols. (2013), as dislipidemias ainda podem ser classificadas pela bioquímica considerando os valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos. Dessa forma existem quatro tipos de dislipidemia:

- **Hipercolesterolemia Isolada:** quando há elevação isolada do colesterol LDL (LDL colesterol maior que 160 mg/dL);
- **Hipertrigliceridemia Isolada:** quando há elevação isolada dos triglicerídeos (triglicerídeos maior que 150 mg/dL), o que reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em triglicerídeos, como VLDL e quilomícrons.
- **Hiperlipidemia Mista:** quando há aumento tanto nos valores de colesterol LDL (LDL colesterol maior que 160 mg/dL) quanto nos valores de triglicerídeos (triglicerídeos maior que 150 mg/dL). Nos casos em que os valores de triglicerídeos são maiores que 400 mg/dL, quando o cálculo de LDL colesterol pela fórmula de Friedewald, onde $LDL = CT - (TG/5 + HDL)$, é inadequado, considera-se dislipidemia mista quando o colesterol total for maior que 200 mg/dL.
- **Colesterol HDL Baixo:** quando há redução isolada do HDL colesterol ou em associação a aumento de colesterol LDL ou de triglicerídeos (colesterol HDL menor que 40 mg/dL para homens e menor que 50 mg/dL para mulheres).

Evolução do Conceito

Com o passar do tempo, os valores de referência dos níveis lipídicos para adultos maiores de 20 anos não sofreram alterações. No entanto, um novo conceito surgiu: **Colesterol não-HDL**.

O colesterol não-HDL é obtido pela subtração do valor de colesterol HDL do valor de colesterol total (Colesterol não-HDL = Colesterol total – colesterol HDL). Essa fração possibilita uma melhor estimativa do risco em comparação com o colesterol LDL, principalmente em casos de hipertrigliceridemia acentuada associada ao diabetes, à síndrome metabólica ou à doença renal, onde o cálculo de colesterol LDL não é adequado. O colesterol não-HDL estima o número de partículas aterogênicas presentes no plasma, incluindo um somatório de partículas de VLDL e LDL, além dos níveis de apoB (Xavier e cols., 2013). Os níveis referenciais para o perfil lipídico são mostrados na Tabela I.

Epidemiologia

A prevalência de dislipidemia encontra-se elevada na população brasileira, chegando a cerca de 16% (Gigante e cols., 2009). Existem dados diversos na literatura, uma vez que muitos estudos são realizados por entrevista telefônica e os dados são autorreferidos pelos entrevistados. Em estudo realizado em 2009 foram analisados os dados de 49.395 adultos residentes em capitais brasileiras e constatou-se que a taxa de dislipidemia autorreferida foi de aproximadamente 16% (Gigante e cols., 2009).

A prevalência de dislipidemia parece ser maior em pacientes com excesso de peso. No estudo já citado, Gigante e cols. (2009) encontraram uma prevalência de alterações no perfil lipídico duas vezes maior no grupo de pacientes com IMC maior que 35 Kg/m² em relação ao grupo de pessoas com IMC inferior a 25 Kg/m², em análise realizada após ajustes para sexo, idade e escolaridade.

Já em outro trabalho realizado por Fernandes e cols. (2011), cerca de 12% dos 2.720 entrevistados referiram o diagnóstico de dislipidemia. A prevalência de dislipidemia foi quase duas vezes superior no sexo feminino. Além disso, menor nível de escolaridade, idade mais avançada e obesidade associaram-se a maiores taxas de dislipidemia. O estudo em questão ainda

revelou que a prática continuada de exercícios físicos ao longo da vida associa-se com menor ocorrência de dislipidemia.

Tabela I – Níveis referenciais de perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lipídeos	Valores(mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200 – 239	Limítrofe
	>239	Alto
LDL	<100	Ótimo
	100 – 129	Desejável
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	>189	Muito alto
HDL	>60	Desejável
	<40	Baixo
TG	<150	Desejável
	150 – 200	Limítrofe
	200 – 499	Alto
	>500	Muito alto
Colesterol não-HDL	<130	Ótimo
	130 – 159	Desejável
	160 – 189	Alto
	>189	Muito alto

(Xavier e cols., 2013).

Impacto Clínico da Dislipidemia

Pode-se considerar que o maior impacto clínico das dislipidemias é o papel fundamental que desempenham como fator causador de aterosclerose. As hiperlipidemias causam alterações no sistema de hemostasia, aumentando a

formação de placas ateroscleróticas e induzindo à formação de trombos (Martinez, 2003).

Segundo Xavier e cols. (2013), a elevação das lipoproteínas aterogênicas tais como LDL e VLDL é um dos principais fatores responsáveis pela agressão ao endotélio vascular, processo inicial na formação da placa aterosclerótica. A disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, o que favorece a retenção de LDL no espaço subendotelial. As partículas de LDL oxidam e causam a exposição de neoepitopos que se tornam imunogênicos. A oxidação da LDL também estimula o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. Essas moléculas são responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a íntima da parede arterial. Os monócitos se diferenciam em macrófagos e captam as partículas de LDL oxidadas, sendo, quando repletos de lipídios, chamados de células espumosas, constituindo o principal elemento das estrias gordurosas, que são as lesões iniciais da aterosclerose. O depósito de lipoproteínas na parede arterial ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que acomete artérias de médio e grande calibre, cujo evento inicial é a agressão endotelial. As principais manifestações clínicas da aterosclerose são os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. As doenças cardiovasculares ainda são a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo todo e a dislipidemia é o fator de risco modificável mais importante para doenças cardiovasculares (Yusuf e cols., 2004; Roger e cols., 2012).

Cabe ainda salientar o importante impacto social das dislipidemias. Atualmente, essa condição é considerada um problema de saúde mundial devido à sua alta prevalência em muitos países. A dislipidemia associa-se a elevadas taxas de mortalidade como consequência de suas complicações, como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Além disso, a dislipidemia associa-se com altos custos, tanto econômicos quanto sociais, devido a ocorrências como internações, tratamentos ambulatoriais, controles laboratoriais e reabilitações. A dislipidemia também pode acarretar uma elevada taxa de absenteísmo ao trabalho, gastos com benefícios sociais como auxílio doença, aposentadorias precoces por invalidez causada por doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, e anos de vida produtiva perdidos. Vale lembrar também das

repercussões sociais associadas a uma diminuição na qualidade de vida tanto dos pacientes como dos familiares (Cardoso e cols, 2011).

Tratamento das Dislipidemias

O objetivo primário do tratamento da dislipidemia é a prevenção de suas complicações que são as responsáveis por altas taxas de morbidade e mortalidade, como doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Assim, para definir as metas terapêuticas para cada indivíduo, é necessário avaliar o risco de cada um para o desenvolvimento de eventos vasculares. De acordo com Xavier e cols. (2013), a atribuição intuitiva de risco não é a forma mais fidedigna de estimar o verdadeiro risco de doença aterosclerótica, pois além de somar os vários fatores de risco, precisa-se levar em conta as interações e sinergismos que ocorrem entre esses diversos fatores. Para aprimorar a estimativa de risco, têm sido criados diversos algoritmos com bases em análises de regressão de estudos populacionais. Entre os algoritmos já existentes estão o Escore de Framingham, o Escore de Risco de Reynolds, o Escore de risco Global e o Escore de Risco pelo Tempo de Vida.

- Escore de Risco (ER) de Framingham: estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Identifica de forma adequada indivíduos de alto e baixo riscos;
- ER de Reynolds: estima a probabilidade de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, morte e revascularização do miocárdio em 10 anos;
- ER Global: estima o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência vascular periférica ou insuficiência cardíaca em 10 anos;
- ER pelo Tempo de Vida: utilizado a partir dos 45 anos. Avalia a probabilidade de um indivíduo apresentar um evento isquêmico a partir dessa idade.

A combinação de um escore de curto prazo com um escore de longo prazo permite uma melhor estimativa de risco.

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose utilizou para a classificação de risco uma combinação do ER Global, para avaliação do risco em 10 anos, e do ER pelo Tempo de Vida como opção para os indivíduos acima de 45 anos considerados de baixo risco ou risco intermediário em 10 anos, chegando-se a um risco absoluto final, expresso na tabela II (Xavier e cols., 2013).

Tabela II: Risco absoluto final para eventos cardiovasculares

Risco absoluto em 10 anos	%
Baixo risco	<5 em homens e mulheres
Risco intermediário	>=5 e <=10 nas mulheres >=5 e <=20 nos homens
Alto risco	>10 nas mulheres >20 nos homens

(Xavier e cols., 2013)

As metas terapêuticas são definidas de acordo com a estratificação de risco de cada indivíduo (Tabela III). Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, a meta primária deve ser direcionada para o controle do colesterol LDL e a meta secundária, para o controle do colesterol não-HDL. Considerando-se os valores de triglicerídeos, a mesma diretriz recomenda que pacientes com níveis de triglicerídeos acima de 500 mg/dL devem receber tratamento específico para redução do risco de pancreatite. Já pacientes com valores de triglicerídeos entre 150 e 499 mg/dL devem receber terapia individualizada (Xavier e cols., 2013).

Em artigo de revisão recente publicado por Grundy e cols. (2014), consideram-se como metas lipídicas para prevenção primária níveis de colesterol LDL menores do que 100 mg/dL e níveis de colesterol não HDL menores do que 130 mg/dL, para pacientes de alto risco para doenças cardiovasculares. Já para pacientes com doenças cardiovasculares estabelecidas, o mesmo estudo considera como metas para prevenção

secundária, níveis de colesterol LDL menores do que 70 mg/dL e níveis de colesterol não HDL menores do que 100 mg/dL. Esses mesmos alvos são considerados para as mesmas condições pelo *guideline* do tratamento de dislipidemia para redução de risco cardiovascular aterosclerótico em adultos da *American Heart Association* de 2013 e pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Stone e cols., 2013; Xavier e cols., 2013).

Além das metas terapêuticas, Stone e cols. (2013) também destacam alguns grupos que apresentam benefícios com o tratamento com estatina para redução do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Tais grupos são os seguintes:

- Indivíduos com doença cardiovascular ou cerebrovascular estabelecida;
- Indivíduos com elevações primárias de colesterol LDL, com níveis maiores que 190 mg/dL;
- Indivíduos com 40 a 75 anos de idade, com diagnóstico de diabetes mellitus e com níveis de colesterol LDL entre 70 mg/dL e 189 mg/dL;
- Indivíduos sem doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares estabelecidas e sem diabetes mellitus, com idade entre 40 e 75 anos, com níveis de colesterol LDL entre 70 mg/dL e 189 mg/dL e com um risco estimado de doença cardiovascular ou cerebrovascular de 7,5% ou maior.

Apesar de uma ampla disponibilidade de medicamentos hipolipemiantes, muitas vezes essas metas terapêuticas, em particular os níveis de colesterol LDL, não conseguem ser atingidas pelos pacientes (Lin e cols., 2010).

Zhao e cols. (2014), em um estudo realizado na China com mais de 25 mil pacientes com doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares e com diabetes mellitus tipo 2 em tratamento para dislipidemias, observaram que cerca de 38% dos pacientes não atingiram as metas terapêuticas de colesterol LDL. Além disso, os pacientes que foram classificados como de alto ou muito alto risco eram os que apresentavam maiores taxas de não controle de níveis lipídicos e mais da metade desses pacientes não alcançaram os níveis alvos de colesterol LDL.

Segundo os autores do estudo, as razões para esse problema são multifatoriais, incluindo a necessidade de polimedicação desses pacientes e a inércia médica, uma vez que alguns médicos têm receio de ajustar as doses dos

medicamentos. Outro fator observado, que por sinal foi o que mais contribuiu para que os pacientes não alcançassem os alvos lipídicos, foi o diagnóstico de diabetes mellitus devido ao aumento do número de medicamentos utilizados (Zhao e cols., 2014).

Essa questão se torna ainda mais relevante quando se associa ao quadro a obesidade, pois o tecido gorduroso atua como um órgão endócrino secretando citocinas e hormônios que são capazes de acelerar tanto a dislipidemia quanto o diabetes mellitus e a hipertensão arterial sistêmica (Hsueh e cols., 2011).

Tabela III: Metas lipídicas de acordo com o risco cardiovascular

Nível de risco	Meta primária: LDL(mg/dL)	Meta secundária (mg/dL)
Alto	LDL < 70	Não-HDL < 100
Intermediário	LDL < 100	Não-HDL < 130
Baixo*	Meta individualizada	Meta individualizada

*Pacientes de baixo risco deverão receber orientação individualizada, com as metas estabelecidas pelos valores referenciais do perfil lipídico e foco no controle e na prevenção dos demais fatores de risco.

(Xavier e cols., 2013)

Tratamento Não Medicamentoso

O tratamento não medicamentoso deve incluir mudanças no estilo de vida, o que inclui terapia nutricional e atividade física. De acordo com Xavier e cols. (2013), a todos os pacientes com dislipidemia devem-se instituir medidas não farmacológicas, que consistem em um hábito alimentar mais saudável e a prática de exercícios físicos. Algumas variáveis como adesão à dieta, perda de peso, atividade física, cessação do tabagismo e influência genética da dislipidemia em questão podem interferir no alcance das metas de tratamento.

Em relação à dieta, os pacientes devem ser orientados acerca do modo de selecionar os alimentos, da quantidade a ser consumida e a respeito de como preparar os alimentos. Durante a elaboração da terapia nutricional, não se pode deixar de considerar as questões culturais, regionais, sociais e econômicas (Linchtenstein e cols, 2006; Xavier e cols., 2013).

A ingestão de colesterol e gorduras saturadas interfere nos níveis séricos de lipídios. Aproximadamente metade do colesterol ingerido é absorvido; já a

absorção de gorduras saturadas é ilimitada, o que causa um efeito mais importante no aumento dos níveis de colesterol sérico. Para a terapia nutricional da dislipidemia, aconselha-se reduzir a ingestão de alimentos que contenham colesterol, principalmente os alimentos de origem animal e os frutos do mar, além de diminuir a ingestão de ácidos graxos saturados, substituindo-os pelos ácidos graxos poli-insaturados, os quais são encontrados nos vegetais e em peixes (Linchtenstein e cols, 2006; Sposito e cols., 2007).

Os ácidos graxos poli-insaturados promovem a redução dos níveis séricos de colesterol total, de colesterol LDL e de triglicerídeos. No entanto, quando utilizados em grande quantidade, os ácidos graxos poli-insaturados induzem uma maior oxidação lipídica e diminuem o colesterol HDL. Os ácidos graxos monoinsaturados, por sua vez, apresentam os mesmos efeitos sobre a dislipidemia, mas não diminuem o colesterol HDL. São encontrados em azeitonas, oleaginosas, abacates, óleo de oliva e óleo Canola. Os ácidos graxos trans aumentam o colesterol LDL e diminuem o colesterol HDL, além de aumentarem os triglicerídeos e são encontrados na gordura vegetal hidrogenada (Linchtenstein e cols, 2006; Sposito e cols., 2007).

Em relação à atividade física, estudos mostram que exercícios físicos aeróbicos promovem melhora do perfil lipídico porque durante prática de atividade física os lipídios são utilizados como o principal substrato para obtenção de energia.

A prática de exercícios físicos é capaz de reduzir os níveis séricos de triglicerídeos e de aumentar os níveis de colesterol HDL. Além disso, a atividade física mostrou ser um poderoso estimulador do aumento de tamanho das moléculas de colesterol LDL, fator que tem o potencial de diminuir a capacidade de o colesterol LDL penetrar no espaço subendotelial e ser oxidado, processos esses que são fundamentais para a formação de placas ateroscleróticas. Esses efeitos do exercício físico no perfil lipídico ocorrem devido ao aumento na atividade da lipase no músculo esquelético e no tecido adiposo observada durante e logo após a prática de exercícios físicos (Guedes e cols., 2007; Zaros e cols., 2009).

Estudos recentes têm evidenciado ainda que os períodos da vida nos quais os indivíduos praticam atividade física influenciam na ocorrência de dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, síndrome

metabólica, entre outros. Fernandes e cols. (2011) constataram que os indivíduos que praticaram atividade física durante a infância, infância e adolescência ou apenas na adolescência apresentaram menores índices de dislipidemia na idade adulta ao serem comparados a pessoas que não praticaram atividades físicas em nenhum dos períodos da vida. Além disso, o mesmo estudo concluiu que há uma redução de 65% na chance de sujeitos que praticam exercícios físicos desde a infância até a idade adulta desenvolverem dislipidemia.

Entretanto, para que esses resultados metabólicos sejam atingidos, recomenda-se a prática de atividade aeróbica, que deve ser realizada em sessões com duração entre 30 a 60 minutos, de três a seis vezes por semana, de forma regular. Os exercícios podem incluir caminhadas, natação, corridas leves e ciclismo. Aconselha-se ainda que o exercício seja executado com intensidade na zona alvo situada entre 60% e 80% da frequência cardíaca máxima avaliada em um teste ergométrico. Quando não for possível a avaliação das zonas cardíacas por testes ergométricos, recomenda-se que a intensidade das atividades seja controlada pela escala subjetiva do esforço, devendo ser executadas atividades de leve a moderada intensidade (Sposito e cols., 2007).

Cabe salientar que essas medidas não farmacológicas que incluem mudanças no estilo de vida, com a adoção de um hábito alimentar saudável e a prática sistematizada de exercícios físicos não são apenas um pilar fundamental para o tratamento da dislipidemia, mas também desempenham um papel importantíssimo para a prevenção primária da dislipidemia, da aterosclerose, do diabetes mellitus, da síndrome metabólica e de todas as consequências dessas doenças (Sposito e cols., 2007).

Tratamento Medicamentoso

O tratamento medicamentoso deve ser iniciado para todos os pacientes que não alcançaram as metas terapêuticas em relação ao perfil lipídico após três meses de utilização das medidas não farmacológicas. Na impossibilidade de aguardar os resultados das intervenções não medicamentosas por prioridades clínicas, devem-se empregar os hipolipemiantes juntamente com as mudanças de estilo de vida. Atualmente existem diversos medicamentos hipolipemiantes

no mercado. A escolha do medicamento mais adequado deve levar em conta o tipo de dislipidemia presente em cada caso (Sposito e cols., 2007).

Alguns medicamentos atuam predominantemente sobre a hipercolesterolemia, como as estatinas, resinas de troca e ezetimiba. Outros atuam predominantemente nos triglicerídeos e no colesterol HDL, como os fibratos, ácido nicotínico e ácidos graxos ômega 3.

Estatinas

As estatinas continuam sendo o medicamento mais validado em estudos clínicos para a redução dos níveis séricos de colesterol LDL. As estatinas constituem uma classe de drogas que inibem a enzima hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase, enzima responsável pela síntese intracelular de colesterol.

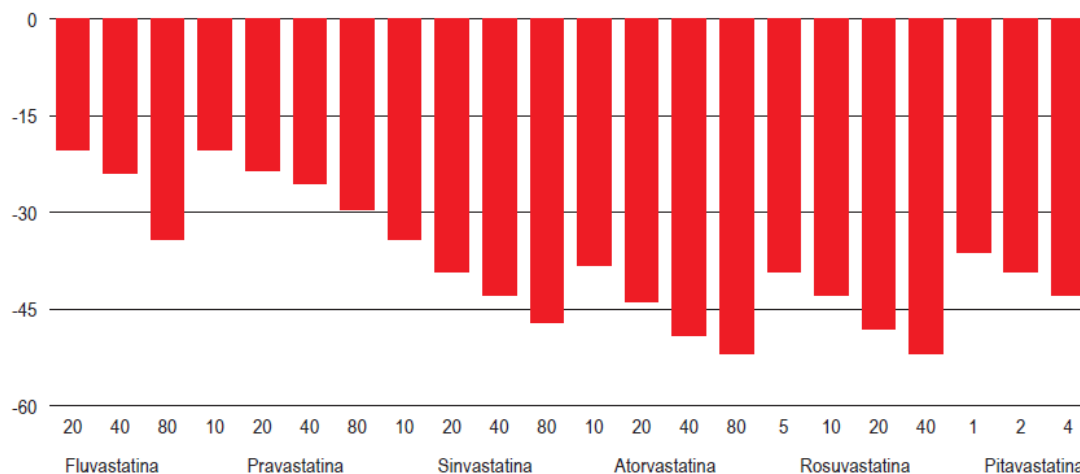
A utilização de estatina leva a uma redução intracelular de colesterol o que estimula a síntese e a expressão de receptores na membrana celular, como o receptor de LDL, para a captação de colesterol circulante, como um meio para repor os níveis de colesterol intracelular. Sendo assim, pode-se entender que as estatinas tem o potencial de interferir em todas as lipoproteínas que apresentam interação com o receptor de LDL, sendo as principais o colesterol LDL, o VLDL e os remanescentes de quilomícrons.

Além de atuarem no perfil lipídico, as estatinas apresentam outros efeitos pleiotrópicos, efeitos esses independentes do colesterol. As estatinas reduzem a ativação de proteínas basais para a resposta inflamatória e para a biodisponibilidade de óxido nítrico melhorando a função endotelial, pois, ao inibirem a HMG CoA redutase, diminuem a formação de alguns substratos necessários para a ativação enzimática. Além do mais, as estatinas são capazes de inibir a proliferação das células do músculo liso e a migração induzida por fatores do crescimento, influenciando na estabilidade da placa e em todo o processo de formação da aterosclerose (Mennickent, 2008).

A redução dos níveis de colesterol LDL é muito variável entre as estatinas, dependendo da dose inicial de cada droga. As reduções no LDL com cada estatina são mostradas na Figura I, adaptada da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Cabe salientar que a redução

adicional do colesterol LDL com a duplicação da dose usual de qualquer uma das estatinas encontra-se em torno de 6% a 7% (Xavier e cols., 2013).

Figura I: Redução média do colesterol LDL com estatinas



(Xavier e cols., 2013).

Em relação aos efeitos das estatinas nos níveis séricos de colesterol HDL e de triglicerídeos, observa-se uma elevação de 2% a 10% no colesterol HDL e uma redução de 7% a 28% nos triglicerídeos. Todavia, esses efeitos não parecem ter influência na redução de eventos cardiovasculares (Xavier e cols., 2013).

É importante que o paciente seja corretamente orientado sobre o tratamento medicamentoso para que os objetivos desse sejam plenamente atingidos. As estatinas devem ser usadas por via oral e em dose única diária. O melhor horário para a tomada é à noite, uma vez que a síntese de colesterol ocorre mais intensamente entre as 24 horas e as 6 horas da manhã. Os fármacos com maior tempo de meia vida como a atorvastatina e a rosuvastatina podem ser administrados em qualquer horário. Para que o efeito terapêutico dos fármacos seja obtido e mantido, as doses devem ser diárias e o medicamento deve ser suspenso ou usado em dias alternados apenas quando houver algum efeito colateral ou contraindicação clínica (Sposito e cols., 2007).

Durante o tratamento com estatinas, raramente observa-se efeito colateral. Os eventos adversos mais comuns são a miopatia e a hepatotoxicidade. Por isso, são recomendadas as dosagens de transaminases

e creatinofosfoquinase cerca de 6 a 12 semanas após o início do tratamento e após cada aumento de dose.

A miopatia que pode surgir a qualquer momento durante o tratamento, desde as primeiras semanas até anos após o início do medicamento. A miopatia pode se apresentar apenas como mialgia ou chegar a um quadro de rabdomiólise. Não se observa relação entre a incidência ou intensidade da miopatia com a dose da estatina em uso (Xavier e cols., 2013).

A toxicidade hepática é outro efeito adverso muito raro e também apresenta uma ampla variação em sua intensidade, podendo variar de elevações assintomáticas de transaminases até disfunção hepática grave. Geralmente a elevação das transaminases diminui mesmo com a permanência da terapia hipolipemiante (Xavier e cols., 2013).

Nos casos em que o paciente apresenta-se assintomático, sem evidências de doença aguda e com elevações estáveis das transaminases ou da CPK, como o que se observa nos quadros de esteatose hepática, não há indicação de suspensão da estatina nem contraindicação ao seu início. No entanto, o tratamento com estatina deve ser suspenso caso ocorra um dos seguintes achados: aumento progressivo da CPK, aumento da CPK acima de dez vezes o limite superior da normalidade, persistência dos sintomas musculares (mialgias) ou identificação objetiva de hepatotoxicidade através da presença de dois ou mais dos seguintes sinais: icterícia, hepatomegalia, aumento de bilirrubina direta e do tempo de protrombina (Sposito e cols., 2007).

Quanto ao efeito das estatinas, a redução do colesterol LDL pode ser vista dentro de uma a duas semanas após o início da medicação e ocorre estabilização dos níveis de colesterol LDL por volta de quatro semanas de terapia. Portanto, os eventuais ajustes de doses e a avaliação da resposta ao uso das estatinas devem ser feitos a partir de quatro a seis semanas após o início do tratamento (Semenkovich e cols., 2011).

Ezetimiba

A ezetimiba é uma droga que atua na borda em escova do intestino delgado inibindo o transporte e a absorção de colesterol. Essa redução da absorção acarreta diminuição dos níveis hepáticos de colesterol, o que estimula a síntese de receptores LDL que por sua vez tem como consequência uma

redução no nível plasmático de colesterol que pode variar de 10% a 25%. A ezetimiba geralmente é indicada em associação à estatina para pacientes que não atingem a meta terapêutica de colesterol LDL apenas com o tratamento com estatina. Seu uso de forma isolada é recomendado em casos de intolerância às estatinas. Em geral, a terapia dupla com estatina e ezetimiba proporciona uma redução nos níveis de colesterol LDL em média 20% maior do que o uso da mesma dose da estatina isolada. Recomenda-se a administração da ezetimiba em dose única diária de 10 mg, podendo ser ingerida em qualquer horário, independente do horário das refeições. A droga não interfere na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Os efeitos colaterais são muito raros e quando ocorrem são relacionados a alterações no trânsito intestinal (Xavier e cols., 2013).

Colestiramina

A colestiramina é uma resina que se liga aos sais biliares e ácidos biliares presentes na luz do intestino delgado, reduzindo a absorção de colesterol, processo que gera uma redução nos níveis de colesterol intra-hepáticos e, por sua vez, estimula a síntese de receptores de colesterol LDL. Com isso, pode ocorrer um aumento da produção de partículas de VLDL e de triglicerídeos plasmáticos. A redução do colesterol LDL é variável, geralmente de 5% a 30%, dependendo da dose utilizada. Ocasionalmente pode se observar uma discreta elevação nos níveis de colesterol HDL. A colestiramina pode ser usada combinada à estatina para pacientes que não atingiram as metas de colesterol LDL apenas com o uso de estatina. O medicamento pode ainda ser usado em crianças e é liberado para mulheres em idade reprodutiva que não usam método anticoncepcional efetivo. Utiliza-se a dose inicial de 4g ao dia, podendo se chegar à dose máxima de 24 g ao dia, a qual é dificilmente tolerada. Os principais efeitos colaterais são devido à interferência na motilidade intestinal, como constipação, plenitude gástrica, náuseas, meteorismo, exacerbação de hemorroidas, dentre outros. Pode se observar diminuição na absorção de vitaminas lipossolúveis e de ácido fólico (Xavier e cols., 2013).

Fibratos

Os fibratos são substâncias que imitam a estrutura e as funções biológicas dos ácidos graxos livres. Eles se ligam a fatores de transcrição específicos e estimulam os receptores ativados pelo proliferador de peroxissomos (PPARs). O PPAR ativado desencadeia a ativação de uma série de genes relacionados com hidrólise dos triglicerídeos, degradação e síntese de ácidos graxos e de colesterol HDL. Logo, os fibratos atuam diminuindo os triglicerídeos e aumentando o colesterol HDL. Sua ação sobre o colesterol LDL é variável, podendo não modificá-lo, diminuí-lo ou até mesmo aumentá-lo. Podem ser utilizados em monoterapia ou associados à estatina e são indicados no tratamento da hipertrigliceridemia quando houver falha das medidas não farmacológicas. Quando os níveis de triglicerídeos são muito elevados, geralmente maiores que 500 mg/dL, recomenda-se o início dos fibratos juntamente com as medidas não farmacológicas (Xavier e cols., 2013). A Tabela IV sumariza o efeito dos fibratos sobre HDL e triglicerídeos.

Tabela IV: Efeito dos fibratos sobre o colesterol HDL e os Triglicerídeos

Medicamento	Dose (mg/dia)	Variação HDL	Variação TG
Bezafibrato	400 a 600	+5% a 30%	-15% a 55%
Ciprofibrato	100	+5% a 30%	-15% a 45%
Etofibrato	500	+5% a 30%	-10% a 30%
Fenofibrato	160 e 200	+5% a 30%	-10% a 30%
Genfibrozil	600 a 1200	+5% a 30%	-20% a 60%

(Xavier e cols., 2013)

Os efeitos colaterais com o uso dos fibratos são raros. Todavia, podem ocorrer interações de relevância clínica entre fibratos e estatinas. O risco de miopatia aumenta com a associação de fibrato com estatina, por isso, ao se utilizar essa associação devem-se monitorar os níveis de CPK. O fibrato mais associado à ocorrência de rabdomiólise quando associada à estatina é o Genfibrozil (Xavier e cols., 2013).

1.2 Hipopituitarismo

A hipófise é uma glândula endócrina que se encontra situada no interior da sela túrcica e está em estreita proximidade com o quiasma óptico e os seios cavernosos. A hipófise e o hipotálamo orquestram a integridade estrutural e funcional das outras glândulas endócrinas. A hipófise é formada por vários tipos celulares, cujos produtos de secreção estimulam glândulas endócrinas periféricas a sintetizar e secretar hormônios (Melmed e cols., 2011).

A hipófise se conecta, anatomicamente e funcionalmente, com o hipotálamo através da haste hipofisária. É dividida em lobo anterior ou adeno-hipófise, o qual é predominante, e lobo posterior ou neuro-hipófise. A adeno-hipófise é responsável pela síntese e secreção de tireotrofina, gonadotrofinas, corticotrofinas, hormônio do crescimento e prolactina. Já à neuro-hipófise cabe a secreção de ocitocina e desmopressina (Melmed e cols., 2011).

A hipófise pode apresentar disfunções na produção hormonal, as quais podem se manifestar tanto pelo excesso de secreção hormonal como pela sua diminuição ou ausência. Denomina-se hipopituitarismo a redução ou ausência da ação de pelo menos um dos hormônios secretados pela adeno-hipófise (Melmed e cols., 2011).

As manifestações clínicas iniciais do hipopituitarismo geralmente são leves e inespecíficas, o que atrasa o diagnóstico. Os sintomas dependem da causa, do tipo e do grau da insuficiência hormonal. Os pacientes geralmente apresentam-se com quadro clínico semelhante ao apresentado por pacientes com deficiência primária das glândulas-alvo, mas podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas inespecíficos como fadiga ou sintomas relacionados ao efeito de massa tumoral (Schneider e cols., 2007).

Causas

O hipopituitarismo pode resultar de doenças genéticas, menos frequentes, ou de doenças adquiridas. As alterações genéticas incluem mutações que podem causar ausência congênita da hipófise (aplasia), hipoplasia parcial da glândula e tecidos ectópicos rudimentares até síndromes como a de Lawrence-Moon-Biedl, síndrome de Prader-Willi e síndrome de Kallmann. As causas adquiridas podem incluir doenças da hipófise, como

tumores e seus tratamentos, doenças infiltrativas, infarto hipofisário e abscesso hipofisário, e doenças do hipotálamo que causem secreção diminuída dos hormônios liberadores hipotalâmicos, reduzindo dessa forma a secreção dos hormônios hipofisários correspondentes (Naves e cols., 2009).

Bates e cols. (1996), em estudo com 172 adultos com hipopituitarismo, já relatavam a maior prevalência dos tumores e seus tratamentos como principal causa do hipopituitarismo. Segundo o autor, tumores hipofisários e seus tratamentos são responsáveis por 76% dos casos de hipopituitarismo, enquanto que tumores extra-hipofisários respondem por 13%, causas desconhecidas por 8%, sarcoidose por 1% e síndrome de Sheehan por 0,5% dos casos.

Em estudos mais recentes, a distribuição das causas de hipopituitarismo permanece praticamente a mesma, com os adenomas hipofisários e seus tratamentos aparecendo sempre como a principal causa de hipopituitarismo. Em estudo publicado recentemente, com 209 pacientes, as causas mais frequentes da deficiência hipofisária são as apresentadas na tabela V (Fernandez-Rodrigues e cols., 2013).

Em relação à radioterapia da região selar, essa é uma importante ferramenta no tratamento dos adenomas hipofisários. No entanto, como o tecido hipofisário é muito sensível à radiação, o hipopituitarismo pode ser uma consequência desse tratamento. Tanto a ocorrência do hipopituitarismo, quanto o número e o grau de deficiência hormonal, estão diretamente relacionados à dose de radiação administrada. A incidência de hipopituitarismo após tratamento radioterápico pode chegar a 65% quando a dose de radiação administrada é de 50 Gy. As deficiências hormonais podem se manifestar a qualquer momento, desde logo após a radioterapia até 25 anos após o seu término. Entretanto 3/4 dos casos de hipopituitarismo manifestam-se nos primeiros 10 anos após a radioterapia (Barrende e cols., 2000).

Alguns estudos mostram que pacientes submetidos à radioterapia de crânio apresentam um maior risco de mortalidade além de risco aumentado para aterosclerose e acidente vascular encefálico. Esse fato pode ser explicado por lesões às estruturas intracranianas, como a vasculopatia causada pela irradiação, e por um maior grau de deficiência dos hormônios hipofisários, o que aumenta o risco para o aparecimento tanto da síndrome metabólica quanto de

seus componentes (Tomlinson e cols., 2001; Gaillard e cols., 2012; Mueller e cols., 2013; Rim e cols., 2011).

Tabela V: Etiologia do hipopituitarismo em 209 pacientes

	N	%
Tumores Hipofisários		
Adenomas	95	45,7
Metástases	1	0,48
Tumores Perisselares		
Cordoma	1	0,48
Craniofaringioma	13	6,2
Neuroblastoma	1	0,48
Meningioma	5	2,4
Sela vazia	23	11
Síndrome de Kallmann	7	3,3
Doença Infiltrativa	11	5,3
Apoplexia Hipofisária	4	1,9
Disgenesia da Haste	22	10,5
Trauma Cranioencefálico	3	1,4
Idiopático	22	10,5

(Fernandez-Rodrigues e cols., 2013).

Epidemiologia

Dados epidemiológicos do hipopituitarismo na população geral não são totalmente conhecidos. Regal e cols. (2001) encontraram na Espanha uma prevalência de 45,5 casos por 100 mil habitantes e uma incidência de 4,21 novos casos por 100 mil habitantes por ano no primeiro estudo com base populacional em pacientes ambulatoriais. Em outro estudo publicado em 2004, encontrou-se uma prevalência estimada de tumores hipofisários, a principal causa de hipopituitarismo, de 16,7% na população geral (Ezzat e cols., 2004).

Em estudo recente realizado no Hospital Universitário de Santiago de Compostela na Espanha, no qual foram incluídos 180 pacientes com hipopituitarismo que consultaram o departamento de Endocrinologia entre os

anos de 2000 e 2009, a incidência de novos casos de hipopituitarismo foi de 2,07 casos por 100 mil habitantes por ano. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os gêneros. A prevalência do hipopituitarismo observada no estudo foi de 37,5 casos por 100 mil habitantes, também sem diferença significativa entre os gêneros (Fernandez-Rodrigues e cols., 2013).

Impacto Clínico do Hipopituitarismo

Inúmeras pesquisas ao longo de anos têm evidenciado que os pacientes com hipopituitarismo apresentam morbidade e mortalidade aumentadas em relação à população geral. Essa morbidade e mortalidade aumentadas geralmente estão associadas a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Tomlinson e cols., 2001; Svensson e cols., 2004).

Pacientes com deficiências hipofisárias, principalmente os deficientes de hormônio de crescimento, apresentam prevalência aumentada de síndrome metabólica, além de composição corporal alterada, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, perfil lipídico desfavorável, disfunção endotelial e aterosclerose, fatores que contribuem para um aumento do risco cardiovascular (Verhelst e cols., 2011; Prodam e cols., 2013).

Klose e cols. (2007) também mostraram que o hipopituitarismo foi um fator independente para o desenvolvimento de um perfil lipídico desfavorável, composto por um aumento nos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos. Além disso, a disfunção hipofisária contribui para uma alteração da composição corporal, que consiste em um índice de massa corporal aumentado, além de aumento na circunferência abdominal e na massa de tecido gorduroso total e abdominal. Essa alteração na composição corporal é comumente observada em pacientes que apresentam deficiência de hormônio do crescimento não tratada, o que provavelmente reflete uma atividade lipocítica diminuída e uma atividade aumentada da enzima 11 beta dihidroxiesteróide desidrogenase 1 (Stewart e cols., 2001).

Além disso, ficou evidente no estudo de Klose e cols. (2007) que a qualidade de vida dos pacientes que apresentam hipopituitarismo pós-traumático também piora consideravelmente um ano após o trauma em relação aos pacientes que sofreram trauma craniano, mas que apresentam função hipofisária preservada.

Ainda considerando a qualidade de vida, Biermasz e cols. (2011) também demonstraram que essa variável, nos pacientes previamente tratados para adenomas hipofisários não funcionantes, é afetada por distúrbios nas características do sono, no ritmo circadiano e na qualidade subjetiva do sono. Essas alterações no sono possivelmente são causadas por prejuízo na função dos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo. Essa disfunção circadiana está associada ao desenvolvimento de síndrome metabólica, associada diretamente à obesidade hipotalâmica observada após dano estrutural ao hipotálamo, o qual pode ser secundário ao tamanho tumoral ou ser uma consequência de seu tratamento. A disfunção circadiana pode ainda ser explicada, mesmo que indiretamente, como sendo uma consequência da diminuição da duração e da qualidade do sono (Knutson e cols., 2012).

Algumas características clínicas do hipopituitarismo podem interferir no prognóstico dos pacientes e alterar a sobrevida. Segundo Attanasio e cols. (2010), a deficiência de hormônio de crescimento tem sido associada a um aumento na mortalidade por aumentar o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, algumas etiologias do hipopituitarismo, como craniofaringiomas, idade mais jovem no diagnóstico, deficiência de gonadotrofinas não tratada e sexo feminino também estão associados a um pior prognóstico.

No estudo de Fernandez-Rodrigues e cols. (2013) sobre mortalidade em pacientes com hipopituitarismo, 32 dos 209 pacientes (15,3%) foram a óbito durante o estudo. Os pacientes que morreram apresentavam uma idade média de 65 anos, sem diferença significativa entre os sexos. A causa mais frequente de morte nesse estudo foi doença cardiovascular, seguida por infecções, malignidades e doença cerebrovascular. Ao se avaliar as características dos pacientes que faleceram, uma maior circunferência abdominal nos homens, maior índice de massa corporal, a presença de diabetes mellitus, de câncer e de um pior controle metabólico foram fatores estatisticamente associados à mortalidade.

1.3 Dislipidemia no Hipopituitarismo

Como já citado anteriormente, estudos evidenciam que os pacientes com deficiências de hormônios hipofisários apresentam um aumento das morbidades e mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares e

cerebrovasculares, em relação à população geral. Esse fato pode ser em parte explicado pela alta prevalência de dislipidemia nos pacientes com hipopituitarismo (Tomlinson e cols., 2001; Murakami e cols., 2003; Svensson e cols., 2004; Verhelst e cols., 2011; Prodam e cols., 2013).

Pesquisas têm evidenciado que a maior prevalência de hipercolesterolemia está associada à deficiência de GH (Kaji e cols., 2002). Além disso, associam essa deficiência a uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular (Irie e cols., 2004). No entanto, os dados são ainda bastante controversos em relação à interferência da deficiência do GH na prevalência dos fatores de risco cardiovascular, uma vez que existem estudos que mostram que não existe associação entre a deficiência de GH e a dislipidemia ou a obesidade (Kaji e cols., 2007). Essa divergência entre os dados de diversos estudos pode ser explicada pelos diferentes controles utilizados nas pesquisas, os quais são sujeitos normais em alguns estudos e pacientes com hipopituitarismo sem deficiência de GH em outros, ou pelo uso de diferentes métodos estatísticos.

Uma explicação possível para a discrepância de dados sobre a prevalência de alterações lipídicas no hipopituitarismo também pode ser o fato da inclusão nos estudos de pacientes com hipopituitarismo de diversas causas, como por exemplo, após trauma craniano, sela vazia, adenomas não funcionantes de hipófise ou como consequências de seu tratamento, síndrome de Sheehan, entre outros.

Murakami e cols. (2003), em estudo com 1.272 pacientes hipopituitários, do qual foram excluídos pacientes com hipopituitarismo causado por tumores produtores de ACTH e GH, por síndrome de Kallmann e por mutação DAX-1, encontraram uma prevalência de dislipidemia de 30,5% nos homens e de 40,7% nas mulheres.

Já Joustra e cols. (2014), em estudo com 145 pacientes com hipopituitarismo após tratamento para macroadenoma não funcionante de hipófise, encontraram uma prevalência de colesterol HDL reduzido em 29% dos pacientes e uma prevalência de hipertrigliceridemia de 46,9%. Nesse estudo, a prevalência de síndrome metabólica foi de 44,1%.

Segundo o estudo de Murakami e cols. (2003), após análise univariada dos dados, a hipercolesterolemia foi mais prevalente em mulheres, pacientes com idade avançada, deficientes de GH não tratados e em indivíduos com

deficiência de TSH tratados ou não tratados. Quando realizada análise multivariada, o sexo feminino, a idade maior que 40 anos e a deficiência de TSH apareceram como fatores independentes que contribuíram para a prevalência aumentada de dislipidemia. Vale ressaltar que tanto nesse estudo a presença ou não de deficiência de GH não foi um fator estatisticamente significativo para a maior prevalência de dislipidemia (Kaji e cols., 2007).

De acordo com Kaji e cols. (2007), hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia são mais frequentes em pacientes com deficiência de TSH, mesmo com reposição de levotiroxina, do que em pacientes que não apresentam deficiência de TSH. Em relação às gonadotrofinas, a prevalência de fatores de risco cardiovascular não mostrou diferença entre os pacientes com deficiência de gonadotrofinas tratada e os pacientes sem essa deficiência. Além disso, a prevalência dos fatores de risco cardiovascular não diferiu entre pacientes com deficiência de GH não tratada e os pacientes sem deficiência de GH. Salienta-se ainda que, segundo o mesmo estudo, a combinação de duas ou mais deficiências hormonais tratadas ou não tratadas influenciou na prevalência de fatores de risco cardiovascular. Algumas associações de deficiências foram responsáveis pelo aumento da prevalência de dislipidemia. As principais foram a deficiência tratada de TSH associada à deficiência não tratada de GH e a associação das deficiências tratadas de TSH e de gonadotrofinas (Kaji e cols., 2007).

Além da maior prevalência de dislipidemia, o hipopituitarismo tem sido associado com uma produção aumentada de apolipoproteína B (apoB), a qual constitui a principal lipoproteína do VLDL e do colesterol LDL. No estudo de Kearney e col. (2001), confirmou-se que o hipopituitarismo está associado com níveis lipídicos plasmáticos prejudiciais, pois os pacientes hipopituitários apresentaram níveis significativamente menores de colesterol HDL, abaixo das metas desejáveis tanto para homens quanto para mulheres, e níveis elevados de triglicerídeos. Também nesse estudo, tornou-se evidente que os triglicerídeos dos pacientes com hipopituitarismo eram enriquecidos com partículas de VLDL. Mesmo que o colesterol LDL seja considerado a partícula mais aterogênica entre os lipídeos, o VLDL também tem a capacidade de atravessar a camada íntima vascular e atuar de forma semelhante ao colesterol LDL oxidado. Deve-se ainda lembrar que a hipertrigliceridemia promove a formação de colesterol LDL de

partículas pequenas e densas, o qual está mais predisposto à oxidação e assim torna-se fortemente associado com o desenvolvimento de doenças cardíacas coronarianas. Um grande aumento nos níveis de triglicerídeos enriquecidos em VLDL pode aumentar ainda mais a formação de partículas pequenas e densas de colesterol LDL, aumentando consideravelmente o risco cardiovascular (Kearney e col., 2001).

No estudo de Joustra e cols. (2014), constatou-se que os pacientes com hipopituitarismo após tratamento de macroadenoma não funcionante de hipófise têm um aumento de 60% no risco de síndrome metabólica, principalmente por um aumento de 59% no risco para um nível sérico de colesterol HDL reduzido e um aumento de 131% no risco de elevação dos níveis séricos de triglicerídeos, mesmo após um longo tempo de remissão e com todas as deficiências hormonais adequadamente repostas, exceto a deficiência de GH.

Outro estudo que confirma o aumento de risco cardiovascular em pacientes com hipopituitarismo é o estudo de Colao e cols. (2013), que incluiu 95 pacientes com sela túrcica vazia primária, excluindo-se pacientes que haviam sofrido trauma cranioencefálico. Nesse estudo, a resistência à insulina, os níveis séricos de colesterol total e colesterol LDL e os níveis séricos de triglicerídeos foram significativamente maiores, sendo os níveis séricos de colesterol HDL menores nos pacientes com sela túrcica vazia quando comparados ao grupo controle, constituído por indivíduos sem alterações selares. Além disso, o escore de Framingham também foi significativamente maior no grupo dos pacientes do que no grupo controle. Adicionalmente, nesse estudo foram observadas algumas características associadas a determinadas deficiências hormonais. O hipotireoidismo central foi significativamente associado com níveis maiores de colesterol total e colesterol LDL e com uma maior resistência à insulina. O hipogonadismo hipogonadotrófico, por sua vez, foi significativamente associado com níveis diminuídos de colesterol HDL e com um maior escore de Framingham. Por outro lado, o hipoadrenalismo central foi associado com menores níveis tensionais e um escore de Framingham menor (Colao e cols., 2013).

O estudo de Colao e cols. (2013) também conseguiu mostrar que os pacientes com sela túrcica vazia, mesmo os que não apresentavam deficiências hormonais hipofisárias, encontravam-se com níveis de T3 e T4 livres menores

do que os controles, achado que pode explicar uma frequência cardíaca menor nesse grupo. Isso sugere que, apesar do hipotireoidismo central ser raramente encontrado em pacientes com sela túrcica vazia, o hipotireoidismo subclínico pode ser frequente e ser o responsável pelo aumento de risco cardiovascular desses pacientes, por alterar o perfil lipídico.

Existem na literatura poucos estudos sobre o papel do hipotireoidismo central no aumento do risco cardiovascular. Com os dados disponíveis, pode-se concluir que o risco cardiovascular permanece aumentado mesmo com a reposição de levotiroxina. Esse achado pode ser explicado pelas dificuldades enfrentadas tanto para adequar a terapia de reposição quanto para identificar os pacientes que se beneficiariam da reposição de levotiroxina (Kaji e cols., 2007).

O estudo de Bhat e cols. (2014), realizado com 30 pacientes com síndrome de Sheehan, vem confirmar os achados de estudos anteriores em relação ao aumento do risco cardiovascular em pacientes com hipopituitarismo. Nesse estudo, os autores incluíram 30 pacientes com síndrome de Sheehan, todos com deficiência de GH, hipotireoidismo central e deficiência adrenal secundária. No momento da inclusão no estudo, todos os pacientes estavam recebendo terapia de reposição hormonal adequada, exceto reposição de GH, a qual não foi realizada em nenhum indivíduo. Os sujeitos do grupo com síndrome de Sheehan apresentaram níveis significativamente mais elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos quando comparados ao grupo controle, composto por indivíduos sem deficiências hormonais hipofisárias. A presença de intolerância à glicose também foi significativamente maior no grupo com síndrome de Sheehan do que no grupo controle.

Em várias publicações se observou a associação de deficiência de GH não tratada com aumento de risco para doenças cardiovasculares devido a uma frequente associação com a síndrome metabólica e seus componentes, como um aumento na concentração de colesterol total e LDL, aumento da adiposidade central, da resistência à insulina, da intolerância à glicose, aumento nos níveis séricos de triglicerídeos e diminuição dos níveis séricos de colesterol HDL e aumento da prevalência de hipertensão arterial sistêmica. Alguns estudos, mas não a totalidades deles, mostram que a reposição de GH pode melhorar a dislipidemia, os níveis tensionais e a obesidade, além de aumentar

discretamente a sensibilidade à insulina (Attanasio e cols., 2010; Claessen e cols., 2013).

Nesse sentido, Monson e cols. (2007) desenvolveram um estudo para avaliar se a reposição de GH em adultos com hipopituitarismo traria efeito benéfico adicional ao tratamento da dislipidemia quando associada ao tratamento com estatinas. O estudo envolveu dois grupos de pacientes: um grupo com 61 pacientes hipopituitários, com deficiência de GH, em terapia estável de manutenção com estatinas, e outro grupo com 1.247 pacientes com hipopituitarismo, com deficiência de GH, mas sem terapia com estatina. O perfil lipoproteico foi aferido antes e 12 meses após a terapia de reposição com GH. Observou-se no referido estudo que a dose necessária para reposição de GH foi discretamente menor no grupo que usava estatina do que no grupo sem estatina, no entanto essa diferença, apesar de pequena alcançou significância estatística. Além disso, os níveis séricos de colesterol total e colesterol LDL no início do estudo foram significativamente maiores no grupo sem estatina, enquanto os níveis de triglicerídeos foram maiores no grupo em uso de estatina. Já os níveis de colesterol HDL eram similares nos dois grupos. Em relação às mudanças no perfil lipídico durante a reposição de GH, Monson e cols. (2007) relatam que os níveis séricos de colesterol total e colesterol LDL reduziram significativamente em ambos os grupos e que essa redução foi aparentemente maior no grupo que usava estatina, mas esse dado não alcançou significância estatística. Em relação aos níveis de triglicerídeos e colesterol HDL, não foram observadas alterações significativas em nenhum dos grupos. Segundo os autores, a reposição de GH forneceria benefícios adicionais para a redução de risco cardiovascular e cerebrovascular aos pacientes dislipidêmicos em terapia hipolipemiante com estatinas. Esses achados levantam a possibilidade de que os efeitos da estatina e da reposição de GH nos níveis séricos tanto de colesterol total quanto de colesterol LDL podem ser sinérgicos e não apenas simplesmente efeitos adicionais. Entretanto, são necessários outros estudos na mesma linha para que essa teoria seja comprovada.

1.4 Referências Bibliográficas

Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:74-81.

Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3779-85.

Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1169-73.

Bhat MA, Laway BA, Shah ZA, Wani AI, Mubarik I. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. *Pituitary.* 2015;18:312-18.

Biermasz NR, Joustra SD, Donga E, Pereira AM, van Duinem N. Patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas have disturbed sleep characteristics, circadian movement rhythm, and subjective sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1524-32.

Cardoso APZ, Nogueira MS, Hayashida M, Souza L, Cesarino EJ. Aspectos clínicos e socioeconômicos das dislipidemias em portadores de doenças cardiovasculares. *Physis.* 2011;21(2):417-36.

Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, Roelfsema F, Smit JW. Metabolic profile in growth hormone deficient adults after long-term recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:352-61.

Colao A, Cotta OR, Ferone D, Torre ML, Ferraù F, di Somma C, et al. Role of pituitary dysfunction on cardiovascular risk in primary empty sella patients. *Clin Endocrinol.* 2013;79:211-16.

Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004;101:613-9.

Fernandes RA, Christofaro DGD, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, et al. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(4):317-23.

Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cardoso-Suarez C, Casanueva FF, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol.* 2013;78:278-84.

Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, Bengtsson BA, Cara J, Feldt-Rasmussen U, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:1069-77.

Gigante DP, Moura EC, Sardinha LMV. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(Supl 2):83-9.

Grundey SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2014;232:410-13.

Guedes DP, Gonçalves LA. Impact of the habitual physical activity on lipid profile in adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(1):72-8.

Hsueh WA, Wyne K. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens*. 2011;13:224-37.

Irie M, Itoh Y, Miyashita Y, Tsushima T, Shirai K. Complications in adults with growth hormone deficiency – a survey study in Japan. *Endocr J*. 2004;51:479-85.

Joustra SD, Claessen KM, Dekkers OM, van Beek AP, Wolffenbuttel BHR, Pereira AM. High prevalence of metabolic syndrome features in patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90602.

Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Hormone replacement therapy and vascular risk disorders in adult hypopituitarism. *Endocr J*. 2007;54(2):239-45.

Kaji H, Sakurai T, Iguchi G, Murata M, Kishimoto M, Yoshioka S, et al. Adult growth hormone deficiency in Japan: results of investigation by questionnaire. *Endocr J*. 2002;49:597-604.

Keraney T, Gallegos CN, Chrisoullidou A, Gray R, Bannister P, Venkatesan S, et al. Hypopituitarism is associated with triglyceride enrichment of very low-density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3900-06.

Klose M, Watt T, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3861-68.

Knutson KL. Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *Am J Hum Biol*. 2012;24:361-71.

Lin P. Identifying and bridging treatments gaps in the management of dyslipidemia. *Can J Diagnosis*. 2010;27:30-42.

Linchtenstein AH, Appel LJ, Brands M. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from The American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;114:82-96.

Martinez Z. Campanha nacional de alerta sobre o colesterol elevado. Determinação do nível de colesterol de 81262 brasileiros. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(6):635-8.

Melmed S, Kleinberg; Ho K. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.p.175-228.

Mennickent SC. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. Rev Med Chil. 2008;136(6):775-82.

Monson JP, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, Kourides I. Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. Clin Endocrinol. 2007;67:623-28.

Mueller S, Fullerton HJ, Stratton K, Leisenring W, Weathers RE, Stovall M, et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:649-55.

Murakami Y, Kato Y. Hypercholesterolemia and obesity in adults patients with hypopituitarism: a report of a nation-wide survey in Japan. Endocr J. 2003;50(6):759-65.

Naves LA; Junior ARO; Vilar L. Hipopituitarismo – Diagnóstico e tratamento. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Bruno OD. Endocrinologia Clínica. 4^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.p.23-36.

Prodam F, Gasco V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Marzullo P, et al. Metabolic alterations in patients Who develop traumatic brain injury (TBI)-induced hypopituitarism. Growth Horm IGF Res. 2013;23:109-13.

Regal M, Paramo C, Sierra SM. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol. 2001;55:735-40.

Rim CH, Yang DS, Park YJ, Yoon WS, Lee JA, Kim CY. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications. Radiat Oncol J. 2011;29:156-63.

Roger VI, Co AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 Update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:188-97.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I. Hypopituitarism. Lancet. 2007;369:1461-70.

Semenkovich CF; Goldberg AC; Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.p.1633-74.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007;88(Supl.1):1-19.

Stewart PM, Toogood AA, Tomlinson JW. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle. *Horm Res*. 2001;56(Supl 1):1-6.

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013:1-85.

Svensson J, Bengtson BA, Rosén T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3306-12.

Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Whetley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet*. 2001;357:425-31.

Verhelst J, Mattson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Haggstrom M. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:881-89.

Xavier HT, Izar MC, Neto JRF, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4Supl.1):1-22.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

Zaros PR, Pires CE, Bacci MJ, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2009;9:17.

Zhao S, Wang Y, Mu Y, Yu B, Ye P, Xiaowei Y, et al. On behalf of the DYSIS-China Study Investigators. Prevalence of dyslipidemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Atherosclerosis*. 2014;235(2):463-9.

2. Objetivos

Conforme exposto anteriormente, diversos estudos têm evidenciado maior morbidade e mortalidade associadas a causas cardiovasculares e cerebrovasculares em pacientes com hipopituitarismo, principalmente naqueles com deficiência de GH. Sabe-se que esses eventos estão associados, dentre outros fatores, ao aumento do colesterol total, colesterol LDL e triglicerídeos, além de uma diminuição nos níveis de colesterol HDL.

Alguns autores mostram uma melhora do perfil lipídico nos indivíduos deficitários de GH com a reposição desse hormônio. No entanto, são raros os estudos que avaliaram a resposta do perfil lipídico ao tratamento convencional da dislipidemia nos pacientes que fazem reposição hormonal dos eixos deficientes, porém não usam GH por não apresentarem déficit do mesmo ou, sendo ele necessário, devido às barreiras socioeconômicas encontradas para o uso da medicação ou por peculiaridades de sua administração.

A falta dessas informações motivou o presente estudo, cujo objetivo geral foi avaliar o perfil lipídico de pacientes com hipopituitarismo de diferentes etiologias e, naqueles dislipidêmicos, a dose média de Sinvastatina necessária para normalizar os índices lipídicos, comparando-a à dose média de Sinvastatina necessária para normalizar os índices lipídicos em pacientes dislipidêmicos sem hipopituitarismo.

Os objetivos específicos do estudo foram os seguintes:

- Avaliar a frequência da alteração do perfil lipídico nos pacientes com hipopituitarismo
- Avaliar os tipos de dislipidemia e sua distribuição nos pacientes com hipopituitarismo e comparar esses dados com os de pacientes sem hipopituitarismo
- Avaliar a dose média de Sinvastatina necessária para controlar os níveis lipídicos em pacientes com hipopituitarismo
- Avaliar a existência de diferenças no perfil lipídico e na dose média de Sinvastatina para adequado controle lipídico em pacientes com hipopituitarismo de diferentes causas

- Avaliar a existência de diferenças no perfil lipídico e na dose média de Sinvastatina para adequado controle lipídico em pacientes com e sem deficiência de GH
- Avaliar a possível correlação entre o número de eixos hipofisários deficitários e a presença de dislipidemia
- Avaliar a existência de diferenças na dose média de Sinvastatina para adequado controle lipídico em relação ao número de eixos hormonais deficitários.
- Avaliar os fatores associados à dislipidemia nos pacientes com hipopituitarismo.

3. Artigo Científico Redigido em Inglês

“LIPID PROFILE AND STATIN THERAPY RESPONSE IN HYPOPITUITARY PATIENTS”

Graziela Rissetti, Débora Zeni, Júlia Fernanda Semmelmann Pereira Lima, Carolina Garcia Soares Leães, Miriam da Costa Oliveira

Artigo submetido para publicação na revista *Endocrine – International Journal of Basic and Clinical Endocrinology*

LIPID PROFILE AND STATIN THERAPY RESPONSE IN HYPOPITUITARY PATIENTS

G. Rissetti ^{1,2}, D. Zeni ^{1,2}, J.F.S. Pereira-Lima ^{1,2},

C.G.S. Leães ^{1,2}, M.C. Oliveira ^{1,2}

¹ Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciencias da Saude de Porto Alegre (UFCSPA), Brazil

² Neuroendocrinology Center, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, Brazil.

Conflicts of Interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Corresponding Author:

Graziela Rissetti

Graduate Program in Pathology

Universidade Federal de Ciencias da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmento Leite, 245

CEP 90050-170, Porto Alegre, Brazil

Phone: + 55 51 32137420

E-mail: grazirissetti@gmail.com

ABSTRACT

Aim: prospective cohort study carried out at the Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre, aiming to evaluate simvastatin treatment response for dyslipidemia in patients with hypopituitarism compared to patients with normal pituitary function.

Patients and methods: the study included 113 patients with hypopituitarism who consulted over a period of 12 consecutive months between 2013 and 2014, and 57 patients with dyslipidemia and normal pituitary function. Both groups had a similar distribution of gender, age, obesity and dyslipidemia type, and underwent treatment with simvastatin at doses adjusted to obtain normal range lipid levels.

Results: On hypopituitary patients, dyslipidemia frequency was 64%. Dyslipidemic hypopituitary patients showed a similar frequency of pituitary axis deficit in relation to non-dyslipidemic hypopituitary patients. Dyslipidemic patients presented in descending order TSH deficiency (69%), gonadotropins (69%), ACTH (64%), and GH (55%). All dyslipidemic, hypopituitary or not, had their lipid levels controlled with simvastatin doses ranging from 20 to 40 mg per day. The mean daily dose of simvastatin in hypopituitary (26.7 mg) did not differ significantly in relation to patients with normal pituitary function. The dose did not vary significantly between the different causes of hypopituitarism, presence or absence of GH deficiency, the number of deficient pituitary axis, submission or not to pituitary radiotherapy and presence or absence of obesity.

Conclusions: the presence of dyslipidemia reaches 64% of patients with hypopituitarism, and these individuals, regardless of deficiency or not of GH, respond well to treatment with simvastatin, in mean doses equivalent to those used in dyslipidemic with normal pituitary function.

Keywords: hypopituitarism, pituitary adenoma, lipid profile, statins response

INTRODUCTION

Hypopituitarism is a rare condition that has an incidence of 2.07 to 4.21 new cases per hundred thousand inhabitants per year [1; 2]. It may have as causes hypothalamic diseases or diseases of the pituitary itself, especially pituitary adenomas or consequences of their treatment [3]. Hypopituitarism is associated with increased morbidity and mortality, usually secondary to cardiovascular and cerebrovascular diseases, in parallel to the presence of metabolic syndrome, change in body composition, insulin resistance, systemic arterial hypertension, atherosclerosis and/or an unfavorable lipid profile, characterized by increased levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides [4; 5; 6; 7].

Dyslipidemia prevalence in hypopituitary patients is elevated, reaching around 30% of the men and 40% of the women [8]. However, there is no available literature data regarding dyslipidemia treatment with statin and the dose needed for patients with hypopituitarism. This information is important, especially in a scenario of impossible growth hormone replacement - a condition in itself related to cardiovascular disease risk and motivated the current prospective study to evaluate simvastatin treatment response for dyslipidemia in patients with hypopituitarism compared to patients with normal pituitary function.

PATIENTS AND METHODS

This prospective cohort study was conducted at the outpatient clinic unit, Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil, after being submitted to the Research Ethics Committee of the institution. All patients were informed about the study objectives and signed the free and informed consent form.

The study included patients with hypopituitarism, defined by a deficiency of one or more of the anterior pituitary hormones, which consulted over a period of 12 consecutive months between 2013 and 2014.

In this period, 113 hypopituitary patients were attended, of which 72 presented dyslipidemia (64%) and 25 had associated to it type 2 diabetes mellitus (22%). The average age of this group was 49 years, ranging between 16 and 87 years, 52% female and 50% obese. Of the 72 patients with hypopituitarism and

dyslipidemia, 39 used Simvastatin alone to control lipid levels and were included in the research. Dyslipidemia was diagnosed in the presence of LDL cholesterol (low-density lipoprotein) higher than 130 mg/dL, HDL cholesterol (high-density lipoprotein) lower than 40 mg/dL, triglycerides (TG) higher than 150 mg/dL and/or total cholesterol (TC) higher than 200 mg/dL. These values were also goals for lipid control. Diabetic patients were excluded because this is one of the secondary causes of dyslipidemia and may turn out as a study bias.

Patients presented hypopituitarism in association with pituitary adenomas (63%) or other causes (37%) such as sellar region tumors, Sheehan's syndrome and Kallmann syndrome, and all of them subjected to treatment of their condition, being surgery in 69% and radiotherapy in 22% of the cases. All hypopituitary patients were receiving adequate hormone replacement therapy for pituitary deficit axis depending on the age group and gender, stable for at least 6 months, excepting growth hormone replacement.

As control group were included 57 subjects who consulted in the endocrinology clinics in the same hospital, all with normal pituitary function and dyslipidemia diagnosis in treatment with Simvastatin and without diabetes to be matched with the dyslipidemic pituitary patients. The control group mean age was 53 years old, ranging between 20 and 86 years, being equally the majority of women (54%) and high obese prevalence (46%).

Part of the initial evaluation of patients and controls was to verify lipid profile, dyslipidemia characterization, time of diagnosis, current record about the use of statin, including the type used, the dose, use duration and adherence to treatment, and laboratory tests relevant to the control treatment of pituitary axes in the hypopituitary group, glycemic evaluation and other comorbidities. For the evaluation of practice of physical activity, dietary habits and adherence to treatment, were considered the reports and the information of the subjects.

The follow-up of the two groups was to check the lipid profile, current use of Simvastatin, current dose of medication and adherence to its use and hormone replacement verification for patients with hypopituitarism.

To achieve the goals of lipid control, Simvastatin doses were adjusted in both groups every eight to twelve weeks, being administered always at night.

Figure 1 illustrates sample composition.

STATISTICAL ANALYSIS

Data collected was stored in Excel database and analyzed by statistical software SPSS. Quantitative data described by mean. Asymmetry considered when the standard deviation was more than half of the mean value. Analysis of Variance (ANOVA) used for intra-group comparisons for repeated measures. In the intra-group difference comparison evaluation, *Student's t* test performed for independent paired samples. In turn, comparisons between categorical data took effect by the Chi-square test and, when necessary, the Fisher exact test. The adopted level of statistical significance was 5%.

RESULTS

The studied sample description is on Table 1.

Among patients with hypopituitarism, prevalence of dyslipidemia, obesity and diabetes mellitus type 2 were respectively of 64%, 50% and 22%.

Regarding the distribution of the types of dyslipidemia, the two groups showed no significant difference, $p=0.15$ (Table 2).

The occurrence of dyslipidemia was not statistically different among patients who underwent radiotherapy compared to those who did not require this therapeutic approach (72% versus 61%, respectively, $p=0.35$). The difference between the prevalence of dyslipidemia among obese and non-obese patients was also not statistically significant (69% versus 58%, respectively, $p=0.24$).

Analyzing the frequency of deficiencies of pituitary axis among hypopituitary patients using Simvastatin we found a higher prevalence of TSH deficiency (82%), followed by deficiencies of ACTH (77%), gonadotropin (74%) and GH (52%).

Lipid levels normalized in all cases, both in hypopituitary patients as in patients with normal pituitary function, by using doses of Simvastatin that ranged from 20 mg to 40 mg a day. The mean dose of Simvastatin used in both groups did not differ statistically, being 26.7 mg for hypopituitary patients and 23.5 mg in patients with normal pituitary function, $p=0.10$.

Considering only the group of patients with hypopituitarism ($n=39$), in relation to the mean dose of Simvastatin, there was no significant difference between the causes of hypopituitarism (25 mg for adenomas versus 28 mg for other causes, $p=0.27$) between patients with or without GH deficiency (21.7 mg

versus 29.1 mg, $p=0.054$), among patients that underwent or not radiotherapy (23.1 mg versus 28.5 mg, $p=0.07$) and between obese and nonobese patients (25.6 mg versus 24.2 mg, $p=0.46$).

Comparing all patients with hypopituitarism and dyslipidemia ($n=72$) to patients with hypopituitarism and without dyslipidemia ($n=41$), there was no significant difference between the frequency of deficient pituitary axis (Table 3).

Analyzing the number of axes affected on the same two groups, patients with hypopituitarism and dyslipidemia versus patients with hypopituitarism without dyslipidemia we also found no significant difference, $p=0.15$ (Table 4).

When we evaluated only the hypopituitary group in use of Simvastatin, we observed that the mean dose of Simvastatin did not differ significantly according to the number of deficient pituitary axes, $p=0.89$ (Table 5).

DISCUSSION

In view of the unusual incidence of hypopituitarism in the general population, which ranges in literature from 2.07 to 4.21 new cases per hundred thousand inhabitants [1; 2], 113 patients with the disease constitute a relevant sample size.

The proportion between men and women affected by hypopituitarism in this sample is similar to most studies [6; 7; 9; 10], although in some series there is a slight preponderance of the disease in males, reaching 62% in the study of Bülow et al. (1997) [11; 12]. Hypopituitarism frequency is similar between the genders, with women accounting for 52% of the studied population. The mean age of 49 years old also meets available literature data, in which the mean age of hypopituitary individuals ranges between 43 and 59 years [6; 7; 9; 10; 11; 12].

Some researchers show that the prevalence of overweight and obesity is elevated in patients with hypopituitarism, with controversial variations, from 10%, in the study by Murakami et al. (2003) who considers the body mass index to define obesity [8], reaching up to 53% in the study by Joustra et al. (2014) which uses the measurement of waist circumference to define this entity [13]. Others do not evidence increased prevalence of obesity among hypopituitary [5]. Here, by using the body mass index greater than 30 kg/m² to characterize obesity, a high prevalence of this condition was found, 50% of the sample. However, obesity

prevalence in our study was not different between patients with hypopituitarism and subjects in the control group.

Among the causes of hypopituitarism found here, as expected, the frequency of hypopituitarism caused by pituitary adenomas and its treatment is greater [1; 11].

Data regarding the prevalence of glycemic alterations in populations of hypopituitary patients show, in studies that evaluate glucose tolerance or insulin resistance, a prevalence of about 30% [5; 13], while in a study that evaluated the established diagnosis of diabetes, a prevalence of around 3% was found [14]. Diabetes mellitus was present in 22% of this sample, consistent with literature.

According to Murakami et al. (2003), dyslipidemia affects approximately 36% of patients with hypopituitarism [8], a percentage lower than the one found here, 64%. This distinction can be explained by the different values of lipid levels used in each study as cutoff point for the diagnosis of dyslipidemia. It is worth mentioning that the values that we considered, for both the diagnosis and the therapeutic target for dyslipidemia were the levels set by the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Atherosclerosis Prevention [15]. There is no available data on the distribution of types of dyslipidemia in patients with hypopituitarism, which in this study were similar to those of non-hypopituitary patients.

The number of affected pituitary axes did not determine a significant difference between patients with and without dyslipidemia. This data draws attention, once Kaji et al. (2007) showed that some associations of pituitary hormone deficiencies were responsible for the increased prevalence of dyslipidemia, being the main associations the treated TSH deficiency with untreated GH deficient and treated TSH deficiencies and gonadotropin, and that, even with the proper hormonal replacement, excepting growth hormone, the prevalence of vascular disease was elevated in the presence of two or more pituitary hormone deficiencies compared with patients with isolated hormone deficiencies [16].

Although statins continue to be the most studied lipid-lowering agent in literature, we found no studies reflecting the results of its use in dyslipidemic patients with hypopituitarism. The specific choice for Simvastatin was based on the extensive use of the drug for the treatment of dyslipidemia, being one of the

most used in clinical practice for this disease. In addition, it is a low cost and easy accessible medication for the population, since Simvastatin is distributed free of charge by Brazil's Health System.

Several studies have addressed the relationship between growth hormone deficiency and dyslipidemia in hypopituitarism. However, these data are still contradictory. Some authors observed an association of untreated GH deficiency with an increase in the risk of cardiovascular disease secondary to a higher frequency of metabolic syndrome and its components, such as increase in total cholesterol and LDL cholesterol, central adiposity, insulin resistance and triglyceride levels and a decrease in HDL cholesterol levels [17; 18]. For some researchers, the replacement of growth hormone is of fundamental importance in the treatment of hypopituitary and dyslipidemic patients. Verhelst et al. (2009) evidenced in their study that treatment with GH replacement can improve the lipid profile and obesity in GH deficient patients [19], being also suggested that this replacement is able to slightly increase insulin sensitivity [18]. Also in this sense, Monson et al. (2007), in a study conducted to assess whether GH replacement in hypopituitary patients would have an additional beneficial effect for the treatment of dyslipidemia when associated with statin treatment, showed that the required dose of GH replacement was slightly lower, but statistically significant, in the group of patients that used statin than in the group of individuals who did not use. They also observed that the total cholesterol and LDL cholesterol levels were significantly reduced both in the group using GH replacement associated with statin as in the group that only used the GH replacement.

There are description in the literature that the GH replacement is able to bring additional benefits to the reduction of cardiovascular and cerebrovascular risk to dyslipidemic patients on lipid-lowering therapy with statin (20). Moreover, Kaji et al. (2007) have shown that the prevalence of cardiovascular risk factors do not show significant difference between patients with untreated GH deficiency and patients with normal GH secretion (16). In our study, even in the absence of growth hormone replacement, we obtained good results in controlling lipid profile of patients with hypopituitarism, with the same dose of simvastatin used by dyslipidemic patients without hypopituitarism.

Radiation therapy of the sellar region, which is a therapeutic option for pituitary adenomas, can lead to hypopituitarism, with an incidence of up to 65%

when the dose of radiation administered is of 50 Gy [21]. Some studies show that patients undergoing cranial radiotherapy are at higher risk of mortality, by atherosclerosis and stroke, secondary events to injury to intracranial structures, such as vascular disease caused by irradiation, and for a greater degree of deficiency of pituitary hormones, increasing both the risk for the appearance of metabolic syndrome as to its components [6; 10; 22; 23]. Taking into account the high incidence of hypopituitarism following radiotherapy and the fact that hypopituitary patients present an unfavorable lipid profile, one could question the role of radiotherapy as a contributing factor to the development of dyslipidemia and atherosclerosis, although there is no data on literature linking radiotherapy of the sellar region to a higher incidence of lipid abnormalities. However, in this series it was evidenced that exposure to radiation did not increase the frequency of dyslipidemia and did not interfere with the mean dose of Simvastatin needed to control lipid levels.

Several studies show that the prevalence of dyslipidemia is elevated in obese patients and that obesity per se is a secondary cause of dyslipidemia [24; 25]. However, the presence of obesity was not associated, in this series, to a higher incidence of dyslipidemia or significant difference in the mean dose of Simvastatin necessary to control lipid levels in hypopituitary patients.

The current study allows us to conclude that the presence of dyslipidemia affects 64% of patients diagnosed with hypopituitarism and that these individuals, regardless of GH deficiency or not respond adequately to treatment with Simvastatin, in mean doses equivalent to those used in dyslipidemic subjects with normal pituitary function. This data is encouraging for conducting and following up of hypopituitary patients, especially those without access to GH replacement.

DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ETHICAL APPROVAL

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee.

REFERENCES

1. Fernandez-Rodrigues E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cardoso-Suarez C, Casanueva FF, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol*. 2013;78:278-84.
2. Regal M, Paramo C, Sierra SM. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol*. 2001;55:735-40.
3. Naves LA; Junior ARO; Vilar L. Hipopituitarismo – Diagnóstico e tratamento. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Bruno OD. *Endocrinologia Clínica*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.p.23-36.
4. Verhelst J, Mattson AF, Luger A, Thunander M, Góth MI, Koltowska-Haggstrom M. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in 2479 hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency before GH replacement: a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:881-89.
5. Prodam F, Gasco V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Marzullo P, et al. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)-induced hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res*. 2013;23:109-13.
6. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Whetley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet*. 2001;357:425-31.
7. Svensson J, Bengtson BA, Rosén T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3306-12.
8. Murakami Y, Kato Y. Hypercholesterolemia and obesity in adults patients with hypopituitarism: a report of a nation-wide survey in Japan. *Endocr J*. 2003;50(6):759-65.
9. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Arwert LI, Heymans ME, Franken AA, Koppeschaar HP, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3151-9.

10. Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC, Bengtsson BÅ, Cara J, Feldt-Rasmussen U, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:1069-77.
11. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-73.
12. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol*. 1997;46:75-81.
13. Joustra SD, Claessen KM, Dekkers OM, van Beek AP, Wolffenbuttel BHR, Pereira AM. High prevalence of metabolic syndrome features in patients previously treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90602.
14. Bhat MA, Laway BA, Shah ZA, Wani AI, Mubarik I. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. *Pituitary*. 2015;18:312-18.
15. Xavier HT, Izar MC, Neto JRF, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101 (4Supl.1):1-22.
16. Kaji H, Iida K, Takahashi Y, Okimura Y, Chihara K. Hormone replacement therapy and vascular risk disorders in adult hypopituitarism. *Endocr J*. 2007;54(2):239-45.
17. Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:74-81.
18. Claessen KM, Appelman-Dijkstra NM, Adoptie DM, Roelfsema F, Smit JW. Metabolic profile in growth hormone deficient adults after long-term recombinant human growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:352-61.
19. Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(suppl1):S41-S49.
20. Monson JP, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, Kourides I. Growth hormone (GH) replacement decreases serum total and LDL-cholesterol in hypopituitary patients on maintenance HMG CoA reductase inhibitor (statin) therapy. *Clin Endocrinol*. 2007;67:623-28.
21. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, et al. Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3779-3785.

22. Mueller S, Fullerton HJ, Stratton K, Leisenring W, Weathers RE, Stovall M, et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:649-55.
23. Rim CH, Yang DS, Park YJ, Yoon WS, Lee JA, Kim CY. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications. *Radiat Oncol J*. 2011;29:156-63.
24. Gigante DP, Moura EC, Sardinha LMV. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(Supl2):83-9.
25. Fernandes RA, Christofaro DGD, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, et al. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(4):317-23.

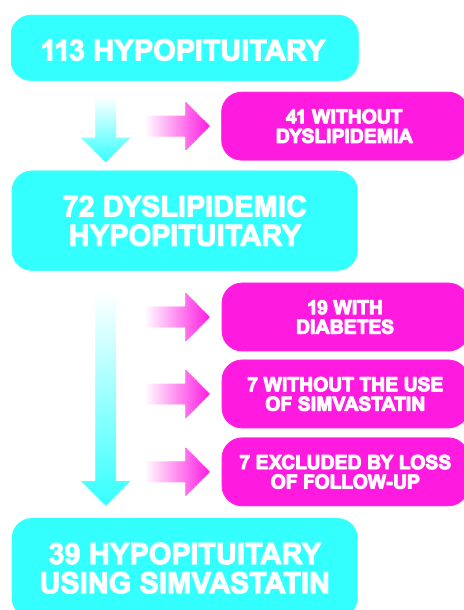


Figure 1: Sample Composition

Table 1. Sample profile

	Hypopituitary (n= 113)	Non hypopituitary (n= 57)
Gender		
Female	59	31
Male	54	26
Mean age (years)	49 (16-87)	53 (20-86)
Nutritional Status*		
Malnourished	3	2
Eutrophic	17	14
Overweight	37	15
Obese	56	26
Dyslipidemia	72	57
Diabetes Mellitus	25	0

* Nutritional status assessed by calculating the BMI (Body Mass Index), based on height and weight measured by the researcher.

Table 2. Distribution of dyslipidemia types between the groups

	Hypopituitary (%) n=39	Non-hypopituitary (%) n=57
Dyslipidemia type 1	20	35
Dyslipidemia type 2	23	10
Dyslipidemia type 3	36	26
Dyslipidemia type 4	20	28

$p=0.15$. *Chi-square test.*

Table 3. Frequency of pituitary axis deficiencies among patients with hypopituitarism and dyslipidemia versus patients with hypopituitarism without dyslipidemia

	Hypopituitary with dyslipidemia (%) n=72	Hypopituitary without dyslipidemia (%) n=41	<i>P</i>
TSH deficiency	69	58	0.30
ACTH deficiency	64	49	0.16
Gnd* deficiency	69	83	0.12
GH deficiency	55	58	1.0

*Gnd = gonadotropins. *Chi-square test.*

Table 4. Number of pituitary axes affected among patients with hypopituitarism and dyslipidemia versus patients with hypopituitarism without dyslipidemia

	Hypopituitary with dyslipidemia (%) n=72	Hypopituitary without dyslipidemia (%) n=41
1 deficient axis	24	34
2 deficient axes	28	24
3 deficient axes	39	22
4 deficient axes	10	19

$p=0.15$. *Chi-square test.*

Table 5. Simvastatin mean dose in relation to number of pituitary axes affected in hypopituitary patients

	Simvastatin mean dose (mg)
1 deficient axis	26.7
2 deficient axes	26.2
3 deficient axes	27.8
4 deficient axes	24.0

$p=0.89$. ANOVA.

4. Considerações Finais

Apesar de o hipopituitarismo ser uma condição rara, seu impacto clínico não é desprezível, uma vez que está associado a um considerável aumento na morbidade e mortalidade, principalmente devido a causas cardiovasculares e cerebrovasculares. Também já é conhecida a relação do hipopituitarismo com a presença de síndrome metabólica, alteração na composição corporal, aterosclerose e alterações nos níveis lipídicos, sendo as mais comuns a elevação do colesterol total, juntamente com o colesterol LDL e os triglicerídeos. Uma das deficiências hormonais mais associadas a alterações lipídicas nas pesquisas é a deficiência de hormônio do crescimento e existe ainda muita controversa em relação aos benefícios da reposição de hormônio de crescimento para melhora do perfil lipídico e diminuição do risco cardiovascular.

Tendo em vista que a prevalência de dislipidemia em pacientes hipopituitários é aumentada e que não estão disponíveis na literatura muitos dados em relação ao tratamento da dislipidemia com estatina, que é a droga mais utilizada na prática clínica para o controle lipídico, nessa população de pacientes, é importante estudar se esses pacientes em específico respondem a essa medicação de forma similar aos pacientes com função hipofisária normal, especialmente num contexto de impossibilidade de reposição do hormônio de crescimento - condição por si só relacionada ao risco de doenças cardiovasculares.

Com este trabalho, mesmo considerando que o pequeno número de pacientes com hipopituitarismo em uso apenas de Sinvastatina para controle de perfil lipídico pode ter sido um viés, conseguimos responder às questões levantadas no projeto, sendo elas:

- A frequência de alterações de perfil lipídico em pacientes com hipopituitarismo foi de 64%
- A distribuição dos tipos de dislipidemia não diferiu entre os pacientes com e sem hipopituitarismo
- A dose média de Sinvastatina necessária para controlar os níveis lipídicos nos pacientes com hipopituitarismo não foi diferente da dose utilizada com o mesmo objetivo em pacientes com função hipofisária normal

- As diferentes causas de hipopituitarismo não interferiram na dose média de Sinvastatina necessária para normalizar o perfil lipídico dos pacientes hipopituitários
- A dose média de Sinvastatina necessária para o adequado controle da dislipidemia não foi alterada pela presença ou não de deficiência de GH
- Não houve associação entre o número de eixos hipofisários deficitários e a ocorrência de dislipidemia
- A dose média de Sinvastatina não diferiu de acordo com o número de eixos hipofisários deficientes

Assim, ficou evidente que os pacientes com hipopituitarismo, independentemente de deficiência ou não de GH respondem adequadamente ao tratamento com Sinvastatina, em doses médias equivalentes às utilizadas nos sujeitos dislipidêmicos com função hipofisária normal. Esse dado é alentador para a condução e o seguimento de pacientes hipopituitários, especialmente aqueles sem acesso à reposição de GH.

5. Anexos

Nas páginas seguintes encontram-se os anexos, onde estão incluídos documentos como a ficha utilizada para a coleta de dados realizada pelo pesquisador principal, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por cada sujeito que participou do estudo, os documentos de aprovação do estudo pelos comitês de Ética e Pesquisa das instituições onde o estudo foi realizado (Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), além dos certificados de trabalhos referentes ao estudo apresentados em Congressos e Eventos. Consta ainda nos anexos, o comprovante de envio do artigo produzido para publicação em revista (International Journal of Basic and Clinical Endocrinology).

5.1 Ficha de Coleta de Dados

Ficha elaborada para coleta de dados dos sujeitos da pesquisa. Para cada paciente estudado o pesquisador principal preencheu uma ficha, coletando informações no momento de inclusão do paciente e após, a cada consulta do mesmo até o encerramento da coleta de dados.

PRIMEIRA CONSULTA

Nome:

Número do paciente no estudo:

Sexo:

Data Nascimento:

Prontuário:

Idade:

Telefone:

Hipopituitarismo: (0) não (1) sim

Causa: (1) tumor recém diagn. (2) pós adenomectomia (3) pós RT

(4) pós adenomectomia + RT (5) Sínd. Sheehan (6) pós TCE

(7) idiopático (8) Sínd. Kallmann (9) outro _____

Tipo de tumor: _____ N° de cirurgias: _____

Deficiências hormonais hipofisárias: _____

Reposição hormonal atual: _____

Perfil metabólico e risco CV:

Peso:

Altura:

IMC:

C:

Q:

RCQ:

Obesidade: (0) não (1) grau I (2) grau II (3) grau III

Tabagismo: (0) não (1) sim. Quanto: _____ Tempo: _____

Etilismo: (0) não (1) sim. Quanto: _____ Freq: _____ Tempo: _____

Cuidados alimentares:

(0) Não segue orientações.

(1) Cuidados parciais com alimentação por conta própria.

(2) Segue orientações fornecidas durante a consulta com Endocrinologista.

(3) Segue orientações fornecidas por nutricionista.

Atividade física: (0) não (1) sim. Tempo (min/semana): _____

HAS: (0) não (1) sim. Tempo diag: _____ PA na consulta: _____

PA < 120/80 (0) não (1) sim

Medicamentos:

DM2: (0) não (1) sim. Tempo diag: _____

HbA1c <7 (0) não (1) sim

Medicamentos:

Hipotireoidismo: (0) não (1) sim

Compensado: (0) não (1) sim

Dislipidemia: (0) não (1) sim.

Tipo: (1) A (2) B (3) C (4) D

Medicamento:

Dose: _____ Tempo de uso: _____

Uso regular (0) não (1) sim

Novo medicamento introduzido:

Nome: _____

Data de início: _____ Dose inicial: _____

EVOLUÇÕES: Número do paciente no estudo: _____

CONSULTA Nº: _____ Data: _____

Medicamentos em uso com dose usual:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____
- 4) _____
- 5) _____

PA: _____ Peso: _____ IMC: _____ RCQ: _____

Resposta à terapia com estatina:

(0) Sem resposta (1) Resposta parcial (2) Resposta completa

Mudança de terapia para dislipidemia:

Droga nova: _____

Dose utilizada: _____

Efeitos colaterais: (0) não (1) sim Quais: _____

Número do paciente: _____

Fluxo de exames laboratoriais

Data					
T4l					
Cortisol basal					
IGF-1					
Prolactina					
Testosterona total					
FSH					
LH					
Colesterol total					
HDL					
LDL					
TG					
Glic					
TGO					
TGP					
CPK					
Dose estatina					

5.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por cada sujeito que participou do estudo após a leitura do termo e esclarecimento de dúvidas. O presente termo passou pela aprovação dos comitês de Ética e Pesquisa das instituições onde o estudo foi conduzido.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, intitulada: **“Perfil lipídico e resposta à terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diversas causas comparados a pacientes sem hipopituitarismo”**, que tem como objetivo principal avaliar pessoas com e sem hipopituitarismo (falta de hormônio da glândula hipófise) em relação ao perfil lipídico (níveis de colesterol e gorduras no sangue) e a melhora ou não do mesmo com o tratamento com Sinvastatina (medicamento convencional usado para tratar o aumento de colesterol no sangue).

O trabalho será realizado pela Médica Endocrinologista Graziela Rissetti, sob a supervisão e orientação da Prof^a. Dra. Miriam da Costa Oliveira.

Neste estudo revisaremos o seu prontuário médico, faremos uma entrevista para preenchimento de uma ficha e veremos os exames de sangue que trouxer em suas consultas de rotina. O estudo será realizado no Ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre, durante as consultas normais dos pacientes. Os seus dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados.

A pesquisa não confere risco ao paciente, uma vez que se trata de um estudo de observação (não será feito nenhum procedimento) e tem como benefícios esclarecer dados ainda pouco estudados para melhorar o tratamento dos problemas de colesterol em pacientes com hipopituitarismo.

Os dados obtidos serão utilizados apenas para este estudo, sendo os mesmos armazenados pela pesquisadora principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Eu recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e para o atendimento prestado a mim.

- De que não receberei nenhuma remuneração para participar do estudo.
- Da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos de pesquisa.
- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com a pesquisadora Graziela Rissetti, pelo telefone 32148033.
- **Também que, se houver dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelo telefone 3214.8571, endereço Rua Prof. Annes Dias, Centro, Porto Alegre, RS e Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, Rua Sarmento Leite, 245, Centro, Porto Alegre, RS pelo telefone 33038804.**

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Porto Alegre, ____, de _____ de 2013.

Assinatura do sujeito de pesquisa

Assinatura da pesquisadora

5.3 Comprovantes de Aprovação nos Comitês de Ética e Pesquisa das Instituições

O presente estudo foi aprovado pelo Comitês de Ética e Pesquisa tanto da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre quanto da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, instituições nas quais do estudo foi conduzido.

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil lipídico e resposta à terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diversas causas comparados a pacientes sem hipopituitarismo

Pesquisador: Miriam da Costa Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15459713.3.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 293.742

Data da Relatoria: 04/06/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de mestrado em patologia pela UFCSPA, realizado por médica endocrinologista sob a orientação da Dra. Miriam da Costa Oliveira e co-orientação da Dra. Carolina Garcia Soares Leães, no Ambulatório de Endocrinologia da Policlínica Santa Clara, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, recepção A. Estudo observacional de caso-controle pareado por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). Será investigado o perfil lipídico de aproximadamente 50 pacientes com hipopituitarismo e 50 pacientes sem hipopituitarismo sob a resposta à terapia com estatina para tratamento de dislipidemia.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil lipídico e, nos dislipidêmicos, a resposta ao uso de terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diversas causas, que se encontram em reposição hormonal adequada, exceto GH, em comparação à resposta às estatinas em pacientes dislipidêmicos sem hipopituitarismo.

Objetivo Secundário:

Avaliar a frequência da alteração do perfil lipídico e suas características nos pacientes com hipopituitarismo de diferentes etiologias. Avaliar a resposta à terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo. Avaliar a existência de diferenças no perfil lipídico e na resposta à terapia

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: 5132-1485

Fax: 5132-1485

E-mail: cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 293.742

com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diferentes causas. Avaliar a existência de diferenças no perfil lipídico e na resposta à terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo com níveis de IGF-1 baixo versus normal. Avaliar a existência de diferenças na dose necessária de estatina para melhora dos níveis lipídicos entre os pacientes com hipopituitarismo e sem hipopituitarismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são minimizados pelo termo de confidencialidade que os autores assinam. Não existe riscos adicionais aos pacientes já que nenhum procedimento será realizado adicionalmente. Os benefícios segundo os autores são que os pacientes terão seus tratamentos monitorados e os dados do estudo beneficiarão o tratamento dos próprios pacientes e outros pacientes hipopituitários que apresentarem dislipidemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta coerência nos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes com um tema relevante para pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trabalho realizado em parceria com a UFCSPA e Santa Casa, apresentando autorizações das chefias dos setores pertinentes. Apresenta um TCLE claro e objetivo.

Recomendações:

No TCLE sugiro colocar no rodapé página 1 de 2.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses),

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 293.742

Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 05 de Junho de 2013

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil lipídico e resposta à terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diversas causas comparados a pacientes sem hipopituitarismo

Pesquisador: Miriam da Costa Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15459713.3.3001.5345

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 600.754-0

Data da Relatoria: 11/07/2013

Apresentação do Projeto:

Hipopituitarismo é definido pela redução ou ausência da ação de pelo menos um dos hormônios produzidos pela hipófise anterior. Essa deficiência hormonal pode resultar de doenças da própria glândula hipófise ou de doenças do hipotálamo, que causam secreção diminuída dos hormônios liberadores hipotalâmicos, reduzindo dessa forma a secreção dos hormônios hipofisários correspondentes. A causa mais comum de hipopituitarismo é o adenoma de hipófise, mas outras causas possíveis são acidente vascular cerebral e trauma crânio-encefálico.

Muitos estudos retrospectivos têm demonstrado que o hipopituitarismo está associado a um aumento significativo no risco de morbidade e mortalidade. Esse aumento da mortalidade parece estar particularmente relacionado a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, pois o hipopituitarismo pode ocasionar alterações metabólicas e na composição corporal. A reposição hormonal hipofisária é um tratamento com potencial de normalizar ou minimizar as alterações observadas nos indivíduos com hipopituitarismo.

Na grande maioria das publicações, uma característica comum aos pacientes é a alta prevalência de deficiência de hormônio do crescimento (DGH) não tratada, com outras deficiências tratadas convencionalmente. As anormalidades metabólicas são significativamente

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

UF: RS

Telefone: (51)303 -8804

Município: PORTO ALEGRE

CEP: 90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 600.754-0

reduzidas pela terapia de reposição de hormônio de crescimento (GH).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do atual estudo é avaliar o perfil lipídico e, nos casos com dislipidemia, a resposta ao uso de terapia com estatina em pacientes com hipopituitarismo de diversas causas, que se encontram em reposição hormonal adequada, exceto GH, em comparação a pacientes com dislipidemia e sem hipopituitarismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são minimizados pelo termo de confidencialidade que os autores assinam. Não existe riscos adicionais aos pacientes já que nenhum procedimento será realizado adicionalmente. Os benefícios segundo os autores são que os pacientes terão seus tratamento monitorados e os dados do estudo beneficiarão o tratamento dos próprios pacientes e outros pacientes hipopituitários que apresentarem dislipidemia.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Caso o desfecho do estudo for dislipidemia, então não é um caso controle, é um exposto-controle. A análise que deve ser realizada é como um transversal ou coorte, dependendo do seguimento no tempo. No entanto o estudo proposto não é um caso controle.

A proposta do delineamento não está claro, considerando que se caracteriza um misto - estudo transversal com uma intervenção. Inicialmente serão detectados pacientes com dislipidemia, em dois grupos: com e sem hipo. Depois se os pacientes não estiverem sendo tratados será oferecido simvastatina. No entanto os critérios para a indicação do tratamento não foram especificados (incluir as diretrizes clínicas sobre esse tema).

O estudo apresenta dois desfechos:

- o perfil lipídico

- resposta ao uso de terapia

Para o primeiro desfecho caracteriza-se como um exposto-controle.

Para o segundo desfecho, como esta sendo introduzido um tratamento (ver pg 17 - "Será iniciado tratamento para dislipidemia para os pacientes que forem diagnosticados durante o estudo e mantido o tratamento para os pacientes com diagnóstico prévio de dislipidemia. Se constatado o uso de outra droga para o tratamento da dislipidemia de modo isolado ou combinado à estatina,

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

UF: RS

Telefone: (513)303 -8804

Município: PORTO ALEGRE

CEP: 90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

5.4 Trabalhos apresentados em Congressos e Eventos

Dois trabalhos relativos ao estudo foram apresentados em Eventos, sendo um deles apresentado na III semana acadêmica da UFCSPA e outro apresentado como poster na IX Jornada do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA.

**III SEMANA
ACADÊMICA
DA UFCSPA**
22 a 25 de setembro de 2014



um evento da
SEMANA NACIONAL DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA 2014



UFCSPA
universidade federal de ciências da saúde
de porto alegre



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho intitulado "PERFIL LIPÍDICO E RESPOSTA AO USO
DE TERAPIA COM ESTATINA EM PACIENTES COM HIPOPITUITARISMO DE DIVERSAS
CAUSAS COMPARADOS A PACIENTES SEM HIPOPITUITARISMO" de autoria de TAINÁ
RAMOS ATHAYDE, GRAZIELA RISSETTI, FERNANDA MARI FAGUNDES FUJIHARA, MATHEUS
VANZIN FERNANDES, MARIA CAROLINA DA ROSA BOEIRA, MARIANA PINHEIRO, DRA MIRIAM
DA COSTA OLIVEIRA, DRA CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES, DRA JULIA FERNANDA
SEMMELMANN PEREIRA LIMA, foi apresentado por TAINÁ RAMOS ATHAYDE na III
Semana Acadêmica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, ocorrida de 22 a 25 de setembro de 2014 na cidade de Porto Alegre
- RS, entre os trabalhos da categoria Trabalhos Relacionados à Pesquisa

Deise Cristina Gollo Marques Vidor

Deise Cristina Gollo Marques Vidor
Pró-Reitora de Extensão da UFCSPA

Maria Teresinha Antunes

Maria Teresinha Antunes
Pró-Reitora de Graduação da UFCSPA

Rodrigo Deise Mea Plentz

Rodrigo Deise Mea Plentz
Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da UFCSPA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

CERTIFICADO

Certificamos que

GRAZIELA RISSETTI

participou do evento de extensão "**IX JORNADA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFCSPA: "CÂNCER - PERSPECTIVAS EM PESQUISA E APLICAÇÕES CLÍNICAS" E II JORNADA DO SERVIÇO DE GENÉTICA CLÍNICA DA UFCSPA**", promovido pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e organizado pelo Programa de Pós-Graduação de Patologia da UFCSPA, no período de 22 a 24 de agosto de 2013, na Cidade de Porto Alegre-RS, na qualidade de **APRESENTADOR(A) DO PÔSTER VIRTUAL DO TRABALHO** intitulado(a) "**PERFIL LIPÍDICO E RESPOSTA À TERAPIA COM ESTATINA EM PACIENTES COM HIPOPITUITARISMO DE DIVERSAS CAUSAS COMPARADOS A PACIENTES SEM HIPOPITUITARISMO**" de autoria de: GRAZIELA RISSETTI, CAROLINA GARCIA SOARES LEÃES, JULIA FERNANDA SEMMELMANN PEREIRA LIMA E MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA, tendo como orientador(a)(es): MIRIAM DA COSTA OLIVEIRA.

Porto Alegre, 12 de novembro de 2013.



Deise Cristina G. M. Vitor
Deise Cristina Gollo Marques Vitor
Pró-Reitora de Extensão e Assuntos
Comunitários da UFCSPA

Giorgio Adriano Paskulin
Giorgio Adriano Paskulin
Coordenador do evento



5.5 Comprovante de Submissão do Artigo

O artigo produzido foi submetido para publicação na revista International Journal of Basic and Clinical Endocrinology. O artigo está sendo avaliado pela revista.



Graziela Riseti <grazirisetti@gmail.com>

ENDO - Submission Confirmation

1 mensagem

Endocrine (ENDO) <em@editorialmanager.com>

28 de junho de 2015 19:49

Responder a: "Endocrine (ENDO)" <selvarani.gnanadurai@springer.com>

Para: Graziela Riseti <grazirisetti@gmail.com>

Dear Mrs Riseti,

Thank you for submitting your manuscript, Lipid profile and statin therapy response in hypopituitary patients, to Endocrine.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://endo.edmgr.com/>

Your username is: grazirisetti

Your password is: risetti7382

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen.

With kind regards,
Springer Journals Editorial Office
Endocrine

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding.

Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.

Endocrine

Lipid profile and statin therapy response in hypopituitary patients

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Lipid profile and statin therapy response in hypopituitary patients
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Graziela Rissetti Universidade Federal de Ciencias da Saude de Porto Alegre BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Ciencias da Saude de Porto Alegre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Graziela Rissetti
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Graziela Rissetti Débora Zeni Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima Carolina Garcia Soares Leães Miriam da Costa Oliveira
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	Purpose: prospective cohort study carried out at the Neuroendocrinology Center of Santa Casa of Porto Alegre, aiming to evaluate simvastatin treatment response for dyslipidemia in patients with hypopituitarism compared to patients with normal pituitary function. Patients and methods: the study included 113 patients with hypopituitarism who consulted over a period of 12 consecutive months between 2013 and 2014, and 57 patients with dyslipidemia and normal pituitary function. Both groups had a similar distribution of gender, age, obesity and dyslipidemia type, and were treated with simvastatin at doses adjusted to obtain normal range lipid levels. Results: On hypopituitary patients, dyslipidemia frequency was 64%. Dyslipidemic hypopituitary patients showed a similar pituitary axis deficit frequency in relation to non dyslipidemic hypopituitary patients. Dyslipidemic patients presented in descending order TSH deficiency (69.4%), gonadotropins (69.4%), ACTH (63.9%), and GH (54.8%). All dyslipidemic, hypopituitary or not, had their lipid levels controlled with simvastatin doses ranging from 20 to 40 mg per day. The mean daily dose of simvastatin in hypopituitary (26.7 mg) did not differ significantly in relation to others. The dose did not vary significantly between the different causes of hypopituitarism, presence or absence of GH deficiency, the number of deficient pituitary axis, submission or not to pituitary radiotherapy and presence or absence of obesity. Conclusions: the presence of dyslipidemia reaches 64% of patients with hypopituitarism and these individuals, regardless of deficiency or not of GH, respond well to treatment with simvastatin, in mean doses equivalent to those used in dyslipidemic with normal pituitary function.
Suggested Reviewers:	