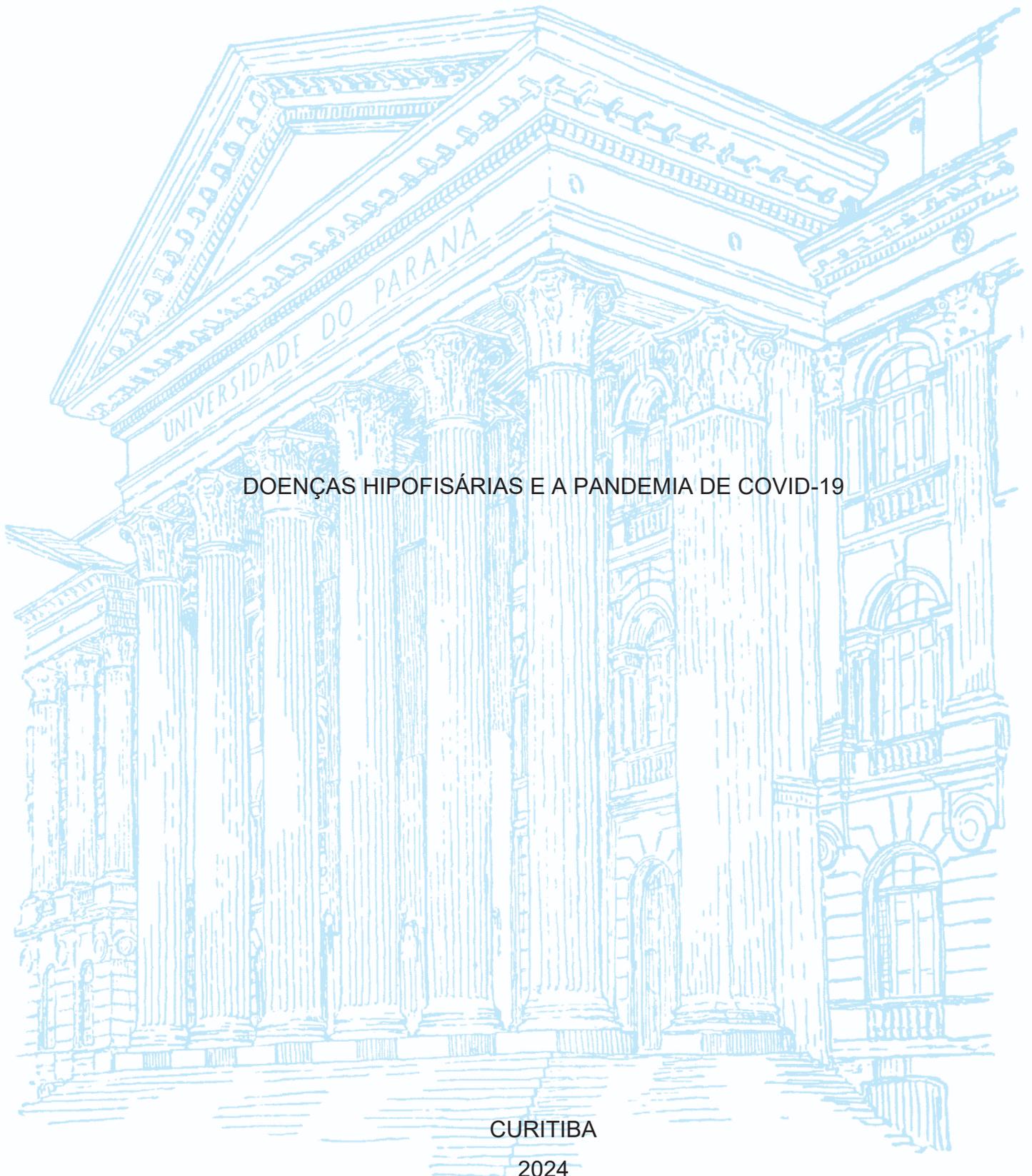


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCELA CUNHA DA SILVA



DOENÇAS HIPOFISÁRIAS E A PANDEMIA DE COVID-19

CURITIBA

2024

MARCELA CUNHA DA SILVA

DOENÇAS HIPOFISÁRIAS E A PANDEMIA DE COVID-19

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

CURITIBA

2024

S586 Silva, Marcela Cunha da  
Doenças hipofisárias e a pandemia de Covid-19  
[recurso eletrônico] / Marcela Cunha da Silva. – Curitiba, 2024.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da  
Saúde. Universidade Federal do Paraná.  
Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewsk

1. Doenças da Hipófise. 2. Covid-19. 3. Imunização.  
I. Boguszewsk, Cesar Luiz. II. Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde.  
Universidade Federal do Paraná. III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E  
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

## TERMO DE APROVADO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARCELA CUNHA DA SILVA** intitulada: **DOENÇAS HIPOFISÁRIAS E A PANDEMIA DE COVID-19**, sob orientação do Prof. Dr. CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 06 de Setembro de 2024.

CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI  
Presidente da Banca Examinadora

VIVIANE MARIA DE CARVALHO HESSEL DIAS  
Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO  
PARANÁ - PUC/PR)

VICTÓRIA ZEGHBI COCHENSKI BORBA  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

FABIOLA YUKIKO MIASAKI  
Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Dedico esta dissertação aos pacientes com doenças hipofisárias, que mesmo em um momento mundialmente delicado, em vigência da pandemia da COVID-19, aceitaram gentilmente fazer parte da pesquisa, responderam prontamente quando solicitados e, sem os quais, nada seria possível. Espero, que de alguma forma eu possa contribuir, com uma pequena ajuda à ciência e, conseqüentemente, às suas vidas.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador, Dr. Cesar Luiz Boguszewski, pelo exemplo de Médico, Professor, mas acima de tudo, Pessoa. Sempre generoso em compartilhar seu conhecimento, atento a todos os detalhes e necessidades, e disposto a ajudar. Grata pela oportunidade, por acreditar em mim há tantos anos, e por poder conviver e aprender com alguém tão ético, dedicado e sábio. Meu eterno muito obrigada!

Ao SEMPR, esse serviço de excelência, local de muito acolhimento, aprendizado sobre Endocrinologia, mas também sobre a vida, são tantos os casos de sucesso profissional, associados a lindas famílias constituídas. Sou extremamente grata ao que aprendi, cresci e vivenciei nesse lugar que levo para SEMPRE em meu coração! Essa não é uma despedida, mas apenas um ponto de partida de uma longa caminhada juntos! Obrigada a todos os SEMPR amigos!

À Dra. Solena Z. K. Fidalski, que foi fundamental na análise estatística, sempre disposta a ajudar, solícita a todas as necessidades, reanálises e reuniões.

Aos(às) Doutores(as) Adriane M. Rodrigues, Cleo O. M. Junior, Fabíola Y. Miasaki, Gisah A. Carvalho, Margaret C. S. Boguszewski, Rosangela R. Réa, Tatiana M. R. Costa, Vicente F. C. Andrade e Victória Z. C. Borba, fontes de inspiração e grandes exemplos. Obrigada por todos aprendizados, bons momentos e acolhimento.

Às minhas amigas também Pós-graduandas, Letícia M. Del Corso, Aliny W. Kuhn e Claudia P. S. Rocha, por todas as trocas, risadas e ajuda.

A todos os Mestres do Centro de Diabetes Curitiba, instituição onde me tornei endocrinologista, e que contribuíram fortemente na minha paixão, dedicação e orgulho pela minha formação e trajetória profissional. O meu muito obrigada!

Aos meus pais, Eliane e Claudio, sou imensamente grata, meus alicerces e exemplos. Símbolos de dedicação, generosidade, amor, ética e perseverança, nunca mediram esforços para me proporcionar a melhor educação e vida possíveis. À minha família, em especial à minha avó Isabel, meu maior modelo de força, integridade e sabedoria, tenho muito orgulho da minha origem e do direcionamento correto que sempre me foi demonstrado. Ao meu noivo Pedro, fonte de amor, apoio e alegria. Sempre atencioso e empático, disposto a me ouvir e ajudar, tornando os dias mais leves.

A Deus, que sempre guia e ilumina os meus caminhos, sou um espelho de todas as grandes oportunidades e pessoas boas ao meu redor.

*O que vale na vida não é o ponto de partida e  
sim a caminhada. Caminhando e semeando,  
no fim, terás o que colher.*

CORA CAROLINA

## RESUMO

**Introdução:** A pandemia da COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 trouxe diversos questionamentos globalmente. Entre os pacientes com doenças hipofisárias existem poucos dados na literatura sobre prevalência da infecção por SARS-CoV-2, vacinação e suas possíveis consequências e eventos adversos. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e características da infecção por SARS-CoV-2, e a prevalência, efetividade e segurança da vacinação nos pacientes com doenças hipofisárias. **Pacientes e Métodos:** Estudo observacional, transversal em pacientes adultos com doenças hipofisárias acompanhados em um centro de referência. Dados clínicos foram coletados e um questionário sobre infecção por SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos, foi aplicado. A gravidade da doença COVID-19 foi definida como leve, moderada e grave de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. **Resultados:** Foram avaliados consecutivamente 145 pacientes (79 mulheres; idade média  $50 \pm 15,8$  anos; média de idade no momento do diagnóstico de  $33,3 \pm 18,3$  anos; média de duração da doença hipofisária de  $16,8 \pm 11,5$  anos). A causa da doença hipofisária foi tumoral em 74,5% dos casos, e 45,9% deles estavam em reposição de glicocorticoide devido à deficiência de ACTH. A infecção por SARS-CoV-2 foi observada em 51 (35,2%) pacientes (32 mulheres; média de idade de  $53,8 \pm 14,8$  anos, 22 casos pré-vacinação), com 28 (54,9%), 17 (33,3%) e 6 (11,8%) casos de doença leve, moderada e grave, respectivamente. Um caso leve apresentou apoplexia hipofisária após a infecção por SARS-CoV-2. Idade foi um fator diretamente associado com maior risco para COVID-19. Pacientes com formas moderada e grave de COVID-19 apresentaram maior prevalência de dislipidemia e duração da doença hipofisária. Todos os participantes, com exceção de um, foram vacinados contra a COVID-19, e 60,4% apresentaram eventos adversos, os mais comuns foram dor no local da aplicação da vacina (54,0%), febre (33,3%) e cefaleia (18,4%), com um caso de alopecia e dois de fadiga persistente. **Conclusões:** A prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças hipofisárias foi de 35,2%, com 14% de casos moderados e graves com indicação de internamento hospitalar. A vacinação foi universal, e foi segura e efetiva na prevenção de casos graves.

Palavras-chave: Doenças Hipofisárias. Infecção por SARS-CoV-2. Pandemia COVID-19. Imunização.

## ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus brought several questions globally. Among patients with pituitary diseases, there are few data in the literature about prevalence of SARS-CoV-2 infection, vaccination and their possible consequences and adverse events. **Purpose:** To evaluate the prevalence and characteristics of SARS-CoV-2 infection, and the prevalence, effectiveness, and safety of vaccination in patients with pituitary diseases. **Patients and Methods:** Observational, cross-sectional study of adult patients with pituitary diseases followed in a reference center. Clinical data were collected and a questionnaire about SARS-CoV-2 infection, vaccination and its possible adverse effects was applied. COVID-19 disease severity was defined as mild, moderate, and severe according to the World Health Organization classification. **Results:** 145 consecutive patients were studied (79 women; mean age  $50 \pm 15.8$  years; mean age at diagnosis  $33.3 \pm 18.3$  years; mean duration of pituitary disease  $16.8 \pm 11.5$  years). The cause of pituitary disease was tumoral in 74.5% of cases, and 45.9% of patients were on glucocorticoid replacement due to ACTH deficiency. SARS-CoV-2 infection was observed in 51 (35.2%) patients (32 women; mean age  $53.8 \pm 14.8$  years, 22 before vaccination), with 28 (54.9%), 17 (33.3%) and 6 (11.8%) cases of mild, moderate, and severe disease, respectively. One mild case presented pituitary apoplexy after SARS-CoV-2 infection. Advanced age was a risk factor for COVID-19. Patients with moderate and severe forms of COVID-19 had higher prevalence of dyslipidemia and duration of pituitary disease. All but one of the participants were vaccinated against COVID-19, and 60.4% had adverse events, the most common were pain at the site of vaccine shot (54.0%), fever (33.3%) and headache (18.4%), with one case of alopecia and two of persistent fatigue. **Conclusions:** The prevalence of SARS-CoV-2 infection in patients with pituitary diseases was 35.2%, with 14% of moderate and severe cases requiring hospitalization. The vaccination was universal, safe and effective in preventing severe cases.

Keywords: Pituitary Diseases. SARS-CoV-2 infection. Pandemic COVID-19. Immunization.

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - GRAVIDADE DA COVID-19.....	29
GRÁFICO 2 - MÉDIA DE IDADE DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19.....	31
GRÁFICO 3 - DURAÇÃO DA DOENÇA HIPOFISÁRIA DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19.....	33
GRÁFICO 4 - PRESENÇA DE DISLIPIDEMIA DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19.....	35
GRÁFICO 5 - NÚMERO DE DOSES DA VACINA PARA COVID-19 NO GRUPO DE ESTUDO.....	36
GRÁFICO 6 - EFEITOS ADVERSOS DA VACINA PARA COVID-19 .....	37

## LISTA DE QUADRO E TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA .....	24
TABELA 2 -	DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HIPOFISÁRIA.....	26
TABELA 3 -	TAMANHO TUMORAL .....	27
TABELA 4 -	COMORBIDADES .....	28
QUADRO 1 -	CASOS GRAVES DE COVID-19.....	30
TABELA 5 -	FATORES ANTROPOMÉTRICOS E IDADE DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19 .....	31
TABELA 6 -	ETIOLOGIAS E CARACTERÍSTICAS DAS DOENÇAS HIPOFISÁRIAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19.....	32
TABELA 7 -	FATORES ANTROPOMÉTRICOS E IDADE DE ACORDO COM A INTENSIDADE DA COVID-19 .....	33
TABELA 8 -	PRESENÇA DE COMORBIDADES DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19 .....	34
TABELA 9 -	VACINAÇÃO PARA COVID-19 .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACNF	- Adenoma Clinicamente Não Funcionante
ACTH	- Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	- Hormônio Antidiurético
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
CAAE	- Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP/HC/UFPR	- Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
cm	- Centímetro
COVID -19	- Doença do Coronavírus 2019 ( <i>Coronavirus Disease 2019</i> )
DHGNA	- Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	- <i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DP	- Desvio Padrão
ECA2	- Enzima Conversora de Angiotensina Tipo 2
EG	- Evento Supostamente Atribuível à Vacinação ou Imunização Grave
ENG	- Evento Supostamente Atribuível à Vacinação ou Imunização Não Grave
ESAVI	- Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização
GH	- Hormônio do Crescimento ( <i>Growth Hormone</i> )
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	- <i>High-Density Lipoprotein</i>
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGF1	- <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IIQ	- Intervalo Interquartilico
IMC	- Índice de Massa Corporal
kg	- Quilograma
kg/m <sup>2</sup>	- Quilograma por metro quadrado
m	- Metro
mmHg	- Milímetro de Mercúrio
n	- Número de observações
NCEP-ATP III	- <i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
NHS	- <i>National Health Service</i>

OMS	- Organização Mundial da Saúde
PA	- Pressão Arterial
PAD	- Pressão Arterial Diastólica
PAS	- Pressão Arterial Sistólica
PR	- Paraná
RT-PCR	- <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
S1	- Subunidade 1
SARS-CoV-2	- <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Science</i>
TCE	- Traumatismo Cranioencefálico
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	- Hormônio Tireoestimulante
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1	OBJETIVOS .....	19
1.1.1	Objetivos primários .....	19
1.1.2	Objetivo secundário .....	19
<b>2</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	20
2.1	DESENHO DO ESTUDO .....	20
2.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	20
2.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	20
2.4	AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM .....	20
2.5	VARIÁVEIS DE ESTUDO .....	21
2.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	22
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	24
3.1	INFECÇÃO POR SARS-COV-2 NO GRUPO DE ESTUDO .....	28
3.2	VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO GRUPO DE ESTUDO .....	35
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	38
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	43
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	44
	<b>APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	50
	<b>APÊNDICE 2 - DADOS DO PRONTUÁRIO</b> .....	55
	<b>APÊNDICE 3 - QUESTIONÁRIO - DOENÇAS HIPOFISÁRIAS E A PANDEMIA DE COVID-19</b> .....	57
	<b>ANEXO 1 - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ</b> .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela “Doença do Coronavírus 2019” (COVID-19), do inglês *Coronavirus Disease*, trouxe vários questionamentos e desafios aos sistemas de saúde em todo o mundo, gerando atrasos no diagnóstico e tratamento de várias doenças, dentre elas as patologias hipofisárias (FLESERIU et al., 2020; KASUKI; GADELHA, 2020). Medidas de distanciamento social e proteção individual foram estabelecidas, como tentativa para que os serviços de saúde não fossem sobrecarregados. No entanto, com essas medidas surgiram importantes desafios para a prestação de serviços para doenças já existentes (FLESERIU et al., 2020). Os primeiros casos da infecção foram documentados em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, já no Brasil o primeiro caso foi relatado em 26 de fevereiro de 2020, e o estado de pandemia foi declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (DIAS et al., 2022).

A infecção pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) é uma doença leve na maioria das pessoas, mas cerca de 15 a 20% precisam de hospitalização e 5% desenvolvem formas graves da doença (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2021; KASUKI; GADELHA, 2020). Durante a pandemia, fatores de risco preditores de pior prognóstico foram idade avançada e a presença de comorbidades, sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM), síndrome metabólica, doença cardiovascular, doença pulmonar, sobrepeso e obesidade (PUIG-DOMINGO; MARAZUELA; GIUSTINA, 2020; KASUKI; GADELHA, 2020; LEEUW et al., 2021; PUIG-DOMINGO et al., 2021). Deficiência de vitamina D, hipocalcemia e fraturas vertebrais também surgiram como achados frequentes na população hospitalizada por COVID-19, com potencial impacto negativo para o desfecho (PUIG-DOMINGO et al., 2021).

Os sintomas gerais são relativamente inespecíficos e semelhantes a outras infecções virais comuns que acometem o sistema respiratório e incluem febre, tosse, fadiga, anorexia, mialgia e dispneia (PUIG-DOMINGO; MARAZUELA; GIUSTINA, 2020; NICE GUIDELINE, 2020; MEHROTRA et al., 2021). O espectro clínico no período pandêmico variou desde doença leve com sinais e sintomas inespecíficos de infecção respiratória, até pneumonia grave com insuficiência respiratória e choque séptico (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2021; PUIG-DOMINGO; MARAZUELA;

GIUSTINA, 2020). Pacientes com formas grave e crítica precisavam ser internados em ambiente hospitalar, muitos necessitando de cuidados intensivos (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2021).

É conhecido que a fisiopatologia da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 inclui a interação direta da sua subunidade S1 com o receptor da enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ECA2), presente na superfície da célula hospedeira. A ECA2 é um homólogo da ECA que desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona, e é expressa pelos pneumócitos, mas também pelas células da tireoide, hipófise, adrenal, pâncreas, testículos e ovários. Nas glândulas endócrinas, a expressão da ECA2 é responsável pelo dano celular direto, devido à entrada do vírus e à sua replicação nas células desses órgãos. A expressão da ECA2 nas células hipotalâmicas e hipofisárias, e a presença de sintomas neurológicos em pacientes infectados com SARS-CoV-2, sugerem que há infecção no sistema nervoso central, e conseqüentemente, no hipotálamo e hipófise (FRARA et al., 2021; GESLOT; CHANSON; CARON, 2022).

A intersecção entre as doenças hipofisárias e a pandemia de COVID-19 ocorreu em diversos níveis. O atendimento aos pacientes com doenças hipofisárias normalmente envolve uma equipe multidisciplinar, com uma investigação que demanda exames complementares complexos, tratamentos que envolvem uso de medicamentos controlados de alto custo, frequentemente dispensados pelo Sistema Único de Saúde, muitos injetáveis que requerem profissionais de saúde especialmente treinados para sua administração, além de cirurgia e radioterapia hipofisária. A COVID-19 trouxe uma interrupção significativa nestes serviços, limitando o acesso a cuidados, exames (laboratoriais e radiológicos) e tratamentos, reduzindo substancialmente as cirurgias transesfenoidais eletivas. Com isso, ocorreram atrasos no diagnóstico e na implementação do tratamento (FLESERIU et al., 2020; GIUSTINA et al., 2021).

No estudo ACROCOVID foi aplicado um questionário aos médicos a respeito das conseqüências da pandemia no tratamento da acromegalia e a maioria dos entrevistados (85,7%) indicou a cirurgia como sua primeira linha de tratamento, com apenas 14,3% indicando o tratamento medicamentoso. Um terço (33,3%) relatou ter atrasado a cirurgia planejada devido à falta de previsão de teste da COVID-19 e apenas 21,4% negaram efeitos negativos da pandemia sobre a investigação diagnóstica (GIUSTINA et al., 2021).

Pacientes com doenças hipofisárias podem pertencer ao grupo de risco da COVID-19, devido à idade e comorbidades, sendo que isso é particularmente verdadeiro para pacientes com doença de Cushing, cujo excesso de cortisol resulta em imunossupressão, hipercoagulabilidade, DM e HAS (FLESERIU et al., 2020; NEWELL-PRICE et al., 2020; PUIG-DOMINGO et al., 2021), e para pacientes com acromegalia que frequentemente apresentam DM, HAS e podem ter comprometimento pulmonar pela própria doença (FLESERIU et al., 2020; KASUKI; GADELHA, 2020; GIUSTINA et al., 2021). Além disso, essas duas doenças hipofisárias aumentam o risco de obesidade e fraturas (PUIG-DOMINGO et al., 2021).

Os pacientes com hipopituitarismo apresentam aumento na taxa de morbidades e mortalidade, particularmente devido a doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, que são importantes fatores de risco para gravidade da doença COVID-19 (ABE et al., 2020; FLESERIU et al., 2020). Pacientes com insuficiência adrenal primária e secundária em terapia de reposição com doses altas de glicocorticoides podem ter aumento da suscetibilidade a COVID-19 como resultado dos efeitos imunossupressores do corticoide (FLESERIU et al., 2020; KAISER; MIRMIRA; STEWART, 2020; PUIG-DOMINGO; MARAZUELA; GIUSTINA, 2020). Além disso, são mais suscetíveis a crises adrenais na vigência de infecções, como a da COVID-19 (HAHNER et al., 2015; YUEN; BLEVINS; FINDLING, 2020; KNOWLES et al., 2023). Já os pacientes com Deficiência de Hormônio Antidiurético (ADH), antes denominado Diabete Insípido, apresentam dificuldade no equilíbrio de fluidos durante doenças graves, com risco de desenvolver hipernatremia que também está ligada ao aumento de mortalidade (FLESERIU et al., 2020; KAISER; MIRMIRA; STEWART, 2020).

Durante a pandemia, a cirurgia transesfenoidal aumentava o risco de contaminação pelo SARS-CoV-2 tanto para o paciente como para o cirurgião e a equipe assistente, sendo que a decisão de se realizar ou não o procedimento era balanceada com a história natural da doença hipofisária, principalmente se o atraso no tratamento pudesse resultar em aumento da morbidade, como perda visual devido à apoplexia hipofisária (FLESERIU et al., 2020; NEWELL-PRICE et al., 2020). Por este motivo, muitas vezes foi preferido o acesso transcraniano, em detrimento ao transesfenoidal, com objetivo de reduzir o risco de contaminação (CHAN et al., 2020a; FLESERIU et al., 2020).

No auge da pandemia da COVID-19, foi recomendado que os pacientes continuassem a ser operados de forma emergente se eles apresentassem apoplexia

hipofisária, perda visual aguda grave ou outro efeito de massa significativo, ou ainda se houvesse preocupação em relação à patologia maligna. Pacientes selecionados com perda visual lenta e progressiva, tumores funcionantes e aqueles com diagnóstico inconclusivo também poderiam se beneficiar de cirurgia urgente, mas não emergente, com decisões tomadas caso-a-caso (FLESERIU et al., 2020; NEWELL-PRICE et al., 2020).

Nos pacientes com tumores incidentais e assintomáticos, sabidamente não funcionantes, ou tumores funcionantes que estavam bem controlados com terapia medicamentosa, a cirurgia poderia ser agendada de forma eletiva (FLESERIU et al., 2020). Em pacientes com doença hipofisária leve, ou quando o diagnóstico era menos provável, a reavaliação clínica deveria ser repetida em 3 a 6 meses ou adiada até que a prevalência de COVID-19 tivesse diminuído (NEWELL-PRICE et al., 2020).

Vários protocolos foram redesenhados com o objetivo de otimizar a investigação e aplicar formas alternativas de tratamento, com consultas virtuais, adiamento de cirurgias e radioterapia e manutenção do tratamento medicamentoso sem seguimento laboratorial (FLESERIU et al., 2020; NEWELL-PRICE et al., 2020; GIUSTINA et al., 2021; PUIG-DOMINGO et al., 2021).

Felizmente, a vacinação levou à resolução da pandemia de COVID-19, embora os casos da doença continuem elevados em muitas regiões do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). As vacinas contra a COVID-19 começaram a ficar disponíveis em dezembro de 2020, e o Brasil iniciou a vacinação em janeiro de 2021 (DIAS et al., 2022). Sabe-se que na população geral os efeitos colaterais das vacinas contra o COVID-19 incluem dor no local da injeção, fadiga, cefaleia, mialgia, artralgia, calafrios e febre (OLIVER et al., 2020; KATZNELSON; GADELHA, 2021). Efeitos adversos graves são definidos como qualquer ocorrência médica que é fatal, requer internamento ou prolongamento da hospitalização existente, ou resulta em deficiência/incapacidade persistente (KNOLL; WONODI, 2020; OLIVER et al., 2020).

Não há contraindicação da vacinação anti-COVID-19 nos pacientes com doenças endócrinas, dentre elas, as doenças hipofisárias (PUIG-DOMINGO et al., 2021). Entretanto, existem poucos dados na literatura sobre efeitos adversos e efetividade desta vacina neste grupo de indivíduos.

A população brasileira é estimada atualmente em 203.080.756 pessoas (IBGE, 2024). Segundo dados do Ministério da Saúde, até o final de janeiro de 2024, o número de casos confirmados de infecção por COVID-19 foi de 38.338.153, dos quais 709.407 resultaram em óbito, o que resulta numa taxa de letalidade da doença de

1,9% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a). Na quarta semana de 2024, houve 34.833 novos casos confirmados da infecção no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a). Por outro lado, o número de doses de vacina aplicadas contra a COVID-19 até este período foi de 550.422.257, das quais 33.041.310 foram da vacina bivalente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024b).

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de junho de 2023, a vacinação contra a COVID-19 teve início na segunda quinzena de janeiro de 2021, com as vacinas AstraZeneca/Fiocruz e Sinovac/Butantan. Em maio do mesmo ano, foi incluída uma terceira vacina do laboratório Pfizer/Wyeth e em junho foi introduzida a vacina Janssen, sendo que atualmente estão disponíveis quatro imunobiológicos contra a doença. Em fevereiro de 2023, foi incorporada a vacina bivalente Pfizer/Wyeth. Entre 18/01/2021 e 17/03/2023, foram administradas 384.827.394 doses de vacinas contra a COVID-19 no Brasil (não computadas as aplicadas no estado de São Paulo, cujas notificações não foram registradas no sistema e-SUS, mas sim em sistema de informação próprio do estado), das quais 76.701.973 doses da vacina Sinovac/Butantan, 117.590.861 da Astrazeneca/Fiocruz, 168.017.956 da Pfizer/Wyeth e 22.513.655 da Janssen. Desde o início da campanha de vacinação contra a COVID-19 no Brasil, foram registradas 200.863 notificações no sistema de informação e-SUS no módulo ESAVI - Eventos Supostamente Atribuíveis à Vacinação ou Imunização, que corresponde a qualquer ocorrência médica indesejada temporalmente associada à vacinação, não tendo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina. Um ESAVI pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, como um sintoma, uma doença ou um achado laboratorial anormal. Quanto à classificação de gravidade, a maioria dos pares vacina/ESAVI registados foi ENG, ou seja, ESAVI não grave,  $n = 346.502$  (94,8%), com uma incidência de 93,15 eventos/100.000 doses aplicadas. Os 18.962 (5,2%) EG, ou seja, ESAVI grave, corresponderam a 13.173 notificações e apresentaram uma incidência de 5,10 EG/100.000 doses. Entre os EG, 4.458 (23,5%) evoluíram para óbito, o que correspondeu à incidência de 1,20 óbitos/100.000 doses aplicadas. Entre os pares vacina/evento, as maiores incidências de ENG foram observadas entre indivíduos de 18 a 49 anos, principalmente na faixa etária de 30 a 39 anos (128,36/100.000 doses aplicadas). As maiores incidências de EG e óbitos foram observadas na faixa etária de 80 anos ou mais (29,13/100.000 doses e 15,04/100.000 doses, respetivamente) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024c).

As pessoas podem hesitar na decisão de tomar a vacina por incerteza da eficácia ou medo de efeitos adversos (JARA et al., 2021) e, assim, pesquisas sobre possíveis efeitos adversos e eficácia da vacina COVID-19 na população com doença hipofisária são de grande importância, já que são dados escassos na literatura.

No presente estudo, apresentamos dados sobre as características da infecção pelo SARS-CoV-2 e sobre a vacinação contra a COVID-19 em uma amostra de pacientes consecutivos com doenças hipofisárias acompanhados em um centro acadêmico de referência brasileiro.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivos primários

- a) Avaliar a prevalência e características da infecção por SARS-CoV-2 em participantes com doenças hipofisárias;
- b) Avaliar a prevalência, efetividade e segurança da vacinação contra COVID-19 em participantes com doenças hipofisárias.

### 1.1.2 Objetivo secundário

Avaliar se existem diferenças nas características da infecção por SARS-CoV-2 e na vacinação contra COVID-19 entre participantes com doença hipofisária tumoral e não tumoral.

## 2 PACIENTES E MÉTODOS

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico, transversal.

### 2.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi conduzido na Unidade de Neuroendocrinologia (Ambulatório 72) do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Curitiba, Brasil. O ambulatório funciona todas as segundas-feiras entre 13-17 horas com número anual de atendimentos variando entre 800-900 consultas de pacientes portadores de doenças hipotálamo-hipofisárias de diferentes etiologias.

O início da pesquisa se deu no dia 2 de novembro de 2021, data da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CEP/HC/UFPR) registrado na Plataforma Brasil sob número CAAE 52508221.6.0000.0096 (Anexo 1) e a coleta de dados ocorreu entre março de 2022 a fevereiro de 2024. Todos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1).

### 2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com doenças hipofisárias de etiologia tumoral ou não tumoral em acompanhamento no ambulatório de Neuroendocrinologia do SEMPR, com idade igual ou superior a 18 anos, e que aceitaram participar do estudo dando consentimento através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). Pacientes com prontuários incompletos ou com informações inconsistentes, sem diagnóstico estabelecido de doença hipofisária, que não aceitaram participar ou retiraram o consentimento, foram excluídos do estudo.

### 2.4 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

Os pacientes adultos com doenças hipofisárias foram selecionados consecutivamente e convidados a participar do estudo de acordo com a ordem de

chegada ao ambulatório para suas consultas de rotina. Foram incluídos pacientes com etiologias tumorais e não tumorais, como adenoma hipofisário não funcionante, prolactinoma, acromegalia, doença de Cushing, hipopituitarismo (deficiência de um ou mais hormônios da adeno-hipófise) congênito e adquirido, deficiência de hormônio anti-diurético (ADH), craniofaringioma e outros tumores da região selar, Síndrome de Sheehan, e hipofisites.

## 2.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

### a) Dados do prontuário (Apêndice 2)

Foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes participantes do estudo: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) (calculado através da fórmula peso dividido por altura ao quadrado), pressão arterial, além de informações sobre etiologia da doença hipofisária em acompanhamento, idade ao diagnóstico, duração, tratamentos realizados previamente, tratamento atual e reposições hormonais. Foram revisados exames laboratoriais e a presença de fatores de risco conhecidos para formas graves da COVID-19.

Também foram coletadas informações sobre tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas, e dados sobre as seguintes comorbidades: HAS, sobrepeso (IMC = 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), dislipidemia, pré-diabetes ou DM2, síndrome metabólica (definida pelo NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*), coagulopatias ou evento trombótico, cirurgias prévias, doença renal crônica, doença tireoidiana, doença cardiovascular (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou aterosclerose), doença autoimune, baixa massa óssea, osteopenia ou osteoporose, fraturas, deficiência de vitamina D, hipocalcemia ou hipoparatiroidismo.

### b) Questionário sobre infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos

Um questionário elaborado pelos autores sobre a infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos foi aplicado, em consulta única e presencial, para os participantes do estudo (Apêndice 3).

As principais informações obtidas no questionário incluíram escolaridade, estado civil, local de residência, renda familiar, infecção confirmada pelo SARS-CoV-2

(gravidade, necessidade de hospitalização e complicações), e vacinação (tipo, número de doses e efeitos adversos).

A infecção pelo SARS-CoV-2 foi confirmada por critério laboratorial, através do teste RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), ou pelo critério clínico-epidemiológico, definido pelo quadro de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave, com histórico de contato próximo ou domiciliar, nos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais e sintomas com caso confirmado para COVID-19 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

#### c) Classificação de gravidade da COVID-19

De acordo com a OMS, a classificação da COVID-19 engloba quatro formas de gravidade clínica. Assim, doença leve é caracterizada por sintomas da infecção, porém sem a presença de pneumonia viral ou hipóxia; doença moderada apresenta sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia e taquipneia), mas com saturação de oxigênio igual ou superior a 90% em ar ambiente; doença grave é caracterizada por sinais clínicos de pneumonia, frequência respiratória superior a 30 respirações por minuto ou saturação de oxigênio inferior a 90% em ar ambiente; e a forma crítica que engloba quadro de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Sepsis ou Choque Séptico (NICE GUIDELINE, 2020).

## 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram digitados em planilha eletrônica *Microsoft Excel®*, conferidos e efetuada a análise estatística pelo programa computacional *Statistical Package for the Social Science - SPSS®* (IBM® *SPSS® Statistics* versão 25.0).

Na análise estatística descritiva, as medidas de tendência central e de dispersão foram expressas em médias e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para as variáveis de distribuição simétrica e em medianas e intervalo interquartil (mediana, IIQ), também denominado *InterQuartile Range*, para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa.

Para a estimativa de diferença de variáveis de distribuição contínua e simétrica foram aplicados o teste *t* de Student e ANOVA one-way. Para variáveis assimétricas foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para estimar as diferenças entre as variáveis

categóricas nominais foram aplicados o teste exato de *Fisher* e Qui-quadrado de *Pearson*. A significância estatística foi considerada para valores de  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Constituíram a amostra 145 participantes, 79 do sexo feminino (54,5%), com média de idade de  $50 \pm 15,8$  anos, sendo a maior parte (120 ou 82,8%) de raça branca. A Tabela 1 mostra as principais características do grupo estudado, incluindo perfil socioeconômico.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

continua

Características	n (%) média (DP) mediana (IIQ)
Sexo	
Feminino	79 (54,5%)
Masculino	66 (45,5%)
Idade (anos)	$50 \pm 15,8$
Raça	
Branca	120 (82,8%)
Preta	14 (9,7%)
Parda	11 (7,6%)
Amarela	0 (0,0%)
Escolaridade	
Analfabeto	3 (2,1%)
Fundamental	58 (40,0%)
Médio	47 (32,4%)
Superior	29 (20,0%)
Pós-graduação	8 (5,5%)
Estado civil	
Casado	65 (44,8%)
Solteiro	50 (34,5%)
Divorciado	22 (15,2%)
Viúvo	8 (5,5%)
Local de residência	
Curitiba	82 (56,6%)
Região Metropolitana	32 (22,1%)
Litoral do Paraná	8 (5,6%)
Outros municípios no Paraná	23 (15,7%)
Quantas pessoas residem na casa	
1	17 (11,7%)
2	39 (26,9%)
3	51 (35,2%)
4	19 (13,1%)
5	12 (8,3%)
> 5	7 (4,8%)
Renda familiar mensal <sup>(1)</sup>	2 (1-3)
Circunferência abdominal (cm)	$98,9 \pm 13,9$
Peso (kg)	$79,3 \pm 19,7$
Altura (m)	$1,65 \pm 0,11$

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Características	conclusão	
	n (%)	média (DP) mediana (IIQ)
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )		28,9 ± 5,8
Classificação IMC		
< 18,5	4 (2,8%)	
18,6-24,9	36 (24,8%)	
25,0-29,9	51 (35,2%)	
30,0-34,9	36 (24,8%)	
35,0-39,9	12 (8,3%)	
> 40	6 (4,1%)	
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)		121,0 ± 16,7
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)		72,7 ± 10,1
Classificação PA		
Normal	104 (71,7%)	
Pré-hipertensão	19 (13,1%)	
HAS estágio 1	18 (12,4%)	
HAS estágio 2	3 (2,1%)	
HAS estágio 3	1 (0,7%)	

FONTE: O autor (2024).

NOTA: DP = desvio-padrão; IIQ = intervalo interquartilício.

(1) Em salários mínimos.

A média da circunferência abdominal dos participantes foi de  $98,9 \pm 13,9$  cm. Em 59 mulheres (74,7%) e em 30 homens (47,6%) a circunferência abdominal foi superior a 88 cm e 102 cm, respectivamente, caracterizando esse subgrupo como de risco cardiovascular aumentado. A média de IMC foi de  $28,9 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup>, sendo que sobrepeso e obesidade foram observados em 35,2% e 37,2% do grupo, respectivamente. A média de pressão arterial sistólica foi de  $121,0 \pm 16,7$  mmHg e de pressão arterial diastólica de  $72,7 \pm 10,1$  mmHg, sendo que 15,2% dos pacientes foram classificados como hipertensos.

A doença hipofisária foi tumoral em 108 casos (74,5%) e não tumoral em 37 (25,5%), com a frequência das diversas etiologias sendo descrita na Tabela 2. A média de duração da doença hipofisária foi de  $16,8 \pm 11,5$  anos, e a média de idade ao diagnóstico foi de  $33,3 \pm 18,3$  anos.

TABELA 2 - DIAGNÓSTICO DA DOENÇA HIPOFISÁRIA

<b>Doença hipofisária</b>	<b>n (%)</b>
Acromegalia	36 (24,8%)
Prolactinoma	34 (23,4%)
Adenoma clinicamente não funcionante	18 (12,4%)
Hipopituitarismo idiopático	13 (8,9%)
Doença de Cushing	10 (6,9%)
Hipogonadismo hipogonadotrófico	9 (6,2%)
Craniofaringioma	8 (5,5%)
Deficiência de ADH isolada	4 (2,8%)
Hipopituitarismo pós TCE	4 (2,8%)
Síndrome de Sheehan	3 (2,1%)
Outros tumores selares	3 (2,1%)
Hipofisite autoimune	2 (1,4%)
Síndrome da sela vazia	1 (0,7%)

FONTE: O autor (2024).

NOTA: ADH = hormônio antidiurético; TCE = traumatismo cranioencefálico.

Em relação aos casos de etiologia tumoral, a maior parte dos pacientes com acromegalia e adenomas não funcionantes apresentavam macroadenomas ao diagnóstico, que também foram levemente mais prevalentes nos casos de prolactinomas, enquanto microadenomas foram mais prevalentes nos casos de doença de Cushing (Tabela 3). Nos casos de doença de Cushing, 6 pacientes (60,0%) estavam em remissão, dois em atividade de doença, e em dois casos o quadro estava em investigação e indefinido. Dos pacientes com acromegalia, dezessete (47,2%) estavam com doença controlada (IGF1 normal), quinze (41,7%) estavam com doença ativa e, em quatro pacientes o quadro ainda era indefinido. Sessenta e oito pacientes (46,9%) haviam sido submetidos à cirurgia hipofisária, 21 (14,5%) a tratamento radioterápico e 101 (69,6%) estavam em tratamento medicamentoso (101 ou 69,6%) da doença hipofisária tumoral.

Entre os tratamentos realizados previamente para as doenças hipofisárias de origem tumoral (n = 108), sessenta e sete realizaram cirurgia hipofisária (62%) e 19 realizaram radioterapia (17,6%). Entre os medicamentos utilizados a cabergolina foi a mais frequente (n = 42; 38,9%), seguida pelo octreotida (n = 15; 13,9%), bromocriptina (n = 13; 12,0%), lanreotida (n = 8; 7,4%), cetoconazol (n = 3; 2,7%) e pegvisomanto (n = 2; 1,8%). Seis dos pacientes (5,5%) não haviam realizado tratamento prévio.

TABELA 3 - TAMANHO TUMORAL

<b>Doença hipofisária tumoral</b>	<b>n (%)</b>
Acromegalia	36 (100,0%)
Microadenoma	1 (2,8%)
Macroadenoma	30 (83,3%)
Sem informação ao diagnóstico	5 (13,9%)
Prolactinoma	34 (100,0%)
Microadenoma	16 (47,1%)
Macroadenoma	18 (52,9%)
Adenoma clinicamente não funcionante	18 (100,0%)
Microadenoma	1 (5,6%)
Macroadenoma	17 (94,4%)
Doença de Cushing	10 (100,0%)
Microadenoma	5 (50,0%)
Macroadenoma	2 (20,0%)
Sem informação ao diagnóstico	3 (30,0%)

FONTE: O autor (2024).

Entre as medicações atualmente utilizadas para o tratamento das doenças hipofisárias tumorais, a cabergolina foi a mais frequente (27,8%), seguida da lanreotida (9,3%), octreotida (8,3%), pegvisomanto (3,7%), cetoconazol (0,9%) e bromocriptina (0,9%). 56 pacientes (51,8%) não estavam em uso de tratamento medicamentoso.

Oitenta e cinco (58,6%) pacientes apresentavam diagnóstico de hipopituitarismo, sendo que em 53 (62,4%) era secundário à doença hipofisária tumoral ou ao seu tratamento e em 32 (37,6%) era decorrente de doença hipofisária não tumoral ou idiopático. Já entre os pacientes com hipopituitarismo de etiologia não tumoral ou idiopática, a maioria (n = 22) apresentava hipopituitarismo idiopático (destes 9 possuíam hipogonadismo hipogonadotrófico isolado), enquanto em quatro a causa do hipopituitarismo foi traumatismo cranioencefálico, em três Síndrome de Sheehan, em dois hipofisite autoimune, e em um sela vazia.

Entre os eixos hipofisários hormonais deficientes, trinta e nove (45,9%) apresentavam insuficiência adrenal secundária por deficiência de ACTH, e todos estavam em reposição de glicocorticoide, 59 (69,4%) apresentavam hipotireoidismo central por deficiência de TSH e todos, exceto um, faziam reposição com levotiroxina, 54 (63,5%) apresentavam hipogonadismo hipogonadotrófico e 38 homens e 14 mulheres estavam em reposição com esteroides sexuais, e 30 (35,3%) tinham confirmado diagnóstico de deficiência de GH, mas apenas 9 estavam fazendo tratamento de reposição. A deficiência de ADH foi observada em 16 pacientes (11%), todos em uso de desmopressina.

As comorbidades presentes estão sumarizadas na Tabela 4 e as mais frequentemente observadas foram dislipidemia, síndrome metabólica, obesidade, deficiência de vitamina D, hipertensão arterial sistêmica e sobrepeso (Tabela 4).

TABELA 4 - COMORBIDADES

Comorbidades	n (%)	Comorbidades	n (%)
Dislipidemia	80 (55,2%)	Outras neoplasias	7 (4,8%)
Síndrome metabólica	60 (41,4%)	Amaurose	7 (4,8%)
Obesidade	54 (37,2%)	Epilepsia	6 (4,1%)
Deficiência de vitamina D	53 (36,6%)	Anemia	6 (4,1%)
Hipertensão arterial sistêmica	52 (35,9%)	Acidente vascular cerebral	5 (3,4%)
Sobrepeso	51 (35,2%)	Infarto agudo do miocárdio	5 (3,4%)
<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2	25 (17,2%)	Etilismo atual/pregresso	4 (2,8%)
Transtorno psiquiátrico	23 (15,9%)	Insuficiência cardíaca	4 (2,8%)
Menopausa	20 (13,8%)	Evento trombótico	3 (2,1%)
Baixa massa óssea	17 (11,7%)	Cirurgia bariátrica prévia	3 (2,1%)
Tabagismo atual/pregresso	17 (11,7%)	Doença renal crônica	3 (2,1%)
Osteopenia	14 (9,7%)	Nenhuma	3 (2,1%)
Pré-diabetes	14 (9,7%)	Hipertireoidismo	2 (1,4%)
Hipotireoidismo primário	12 (8,3%)	Artrite reumatoide	1 (0,7%)
Doença nodular da tireoide	11 (7,6%)	Doença Celíaca	1 (0,7%)
Osteoporose	11 (7,6%)	Hiperparatireoidismo	1 (0,7%)
Osteoartrite	10 (6,9%)	Carcinoma de tireoide	1 (0,7%)
DHGNA	10 (6,9%)	Psoríase	1 (0,7%)
Fibromialgia	9 (6,2%)		

FONTE: O autor (2024).

NOTA: DHGNA = Doença hepática gordurosa não alcoólica.

Setenta e cinco (51,7%) pacientes relataram algum tipo de dificuldade de acompanhamento da doença hipofisária por causa da pandemia de COVID-19. Em 53 casos (36,5%) houve prolongamento do intervalo entre as consultas, em 14 (9,7%) cancelamento de consultas, 5 pacientes (3,4%) faltaram a consulta devido ao medo pela pandemia, em 1 caso (0,7%) houve dificuldade no deslocamento devido à pandemia, um paciente (0,7%) relatou lotação do ambulatório após melhora da pandemia, e outro paciente (0,7%) relatou adiamento de cirurgia e exames. Enquanto 70 pacientes (48,3%) não relataram nenhuma dificuldade no acompanhamento, e dez pacientes (6,9%) fizeram consulta por telemedicina.

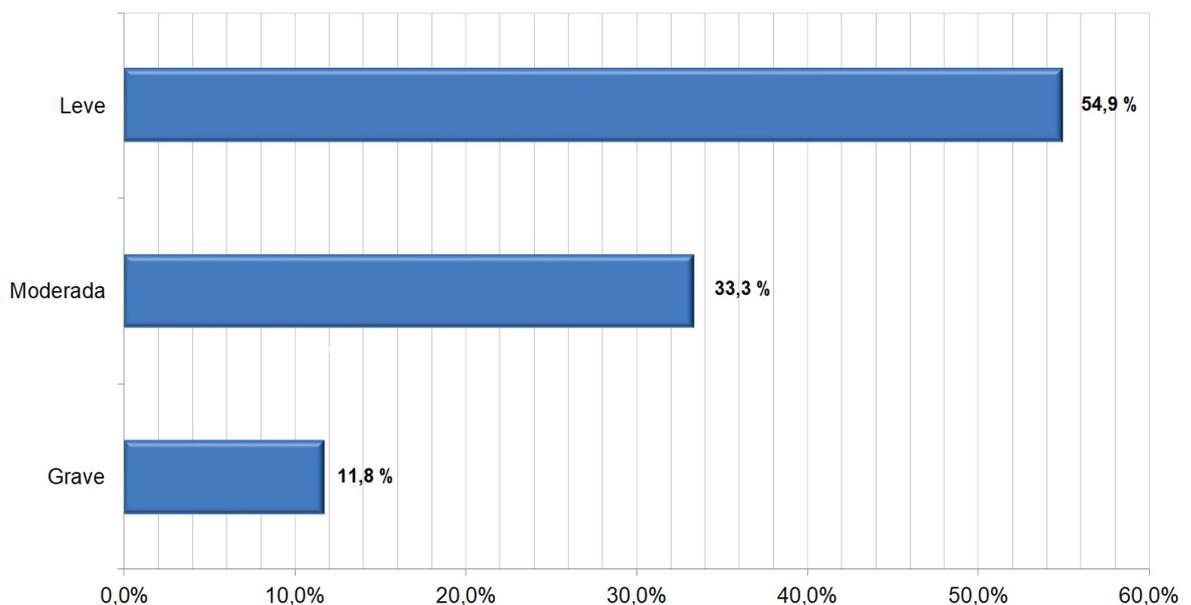
### 3.1 INFECÇÃO POR SARS-COV-2 NO GRUPO DE ESTUDO

Infecção pelo SARS-CoV-2 foi observada em 51 pacientes (35,2%), dos quais 32 eram mulheres, em todos, exceto dois casos, confirmada por RT-PCR, sendo que nestes dois casos a infecção foi confirmada pelo critério clínico-epidemiológico. Em 22

pacientes (43,1%) a infecção ocorreu antes da vacinação e em 29 após vacinação. A média de idade dos pacientes infectados foi de  $53,8 \pm 14,8$  anos. Em 28 casos (54,9%) a infecção foi leve, em 17 (33,3%) moderada, e em 6 pacientes (11,8%) ela foi grave (Gráfico 1). Entre os 13 pacientes que tiveram COVID-19 e apresentavam insuficiência adrenal secundária, a dose de reposição foi aumentada em 4 (30,8%) pacientes e permaneceu a mesma em 9 (69,2%) casos.

Uma das pacientes com infecção leve evoluiu com um quadro de apoplexia hipofisária. Tratava-se de uma mulher de 60 anos, raça negra, proveniente de Piraquara (PR), obesa (IMC =  $33,3 \text{ kg/m}^2$ ) e com síndrome metabólica, em acompanhamento com diagnóstico de macroadenoma clinicamente não funcionante há dois anos, tratada com cirurgia transesfenoidal previamente. Apresentou COVID-19 após duas doses da vacina, e um mês após a infecção, iniciou com cefaleia de forte intensidade, fotofobia, vômitos e amaurose bilateral, tendo diagnóstico de apoplexia hipofisária, permanecendo 15 dias internada em Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo com hipopituitarismo e amaurose em olho esquerdo.

GRÁFICO 1 - GRAVIDADE DA COVID-19



FONTE: O autor (2024).

Entre os seis casos de COVID-19 grave, três apresentaram o quadro antes da vacinação e três após uma ou duas doses da vacina (Quadro 1).

QUADRO 1 - CASOS GRAVES DE COVID-19

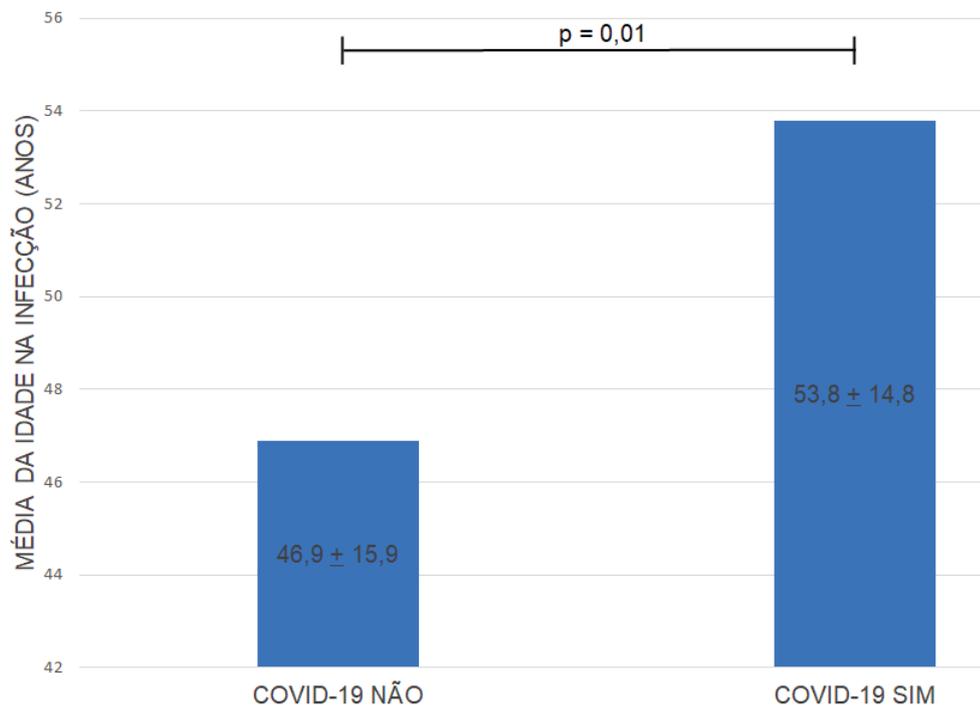
Sexo/Idade	Doses de vacina antes da COVID-19	Comorbidades
Mulher, 41 anos	Nenhuma	Prolactinoma Sem outras comorbidades
Homem, 53 anos	Nenhuma	Acromegalia Síndrome metabólica, sobrepeso, DM2, HAS, dislipidemia
Mulher, 56 anos	Nenhuma	Prolactinoma Sobrepeso, dislipidemia, neoplasia de colo de útero
Homem, 71 anos	1 dose	Hipopituitarismo pós TCE Dislipidemia, osteopenia, em reposição de glicocorticoide
Homem, 41 anos	2 doses	Hipopituitarismo idiopático Síndrome metabólica, obesidade (IMC 38,66 kg/m <sup>2</sup> ), DM2, HAS, dislipidemia, deficiência de vitamina D, flutter atrial, em reposição de glicocorticoide
Mulher, 78 anos	2 doses	Acromegalia Síndrome metabólica, obesidade (IMC 31,39 kg/m <sup>2</sup> ), DM2, dislipidemia

FONTE: O autor (2024).

Em 7 casos (13,7%) houve indicação de internamento hospitalar devido ao COVID-19, porém dois pacientes recusaram, um com quadro moderado e outro grave. Os 5 pacientes que internaram apresentaram COVID-19 grave, e destes três internamentos foram em enfermaria e dois em UTI. A média de duração do internamento foi de  $6,0 \pm 1,6$  dias.

A média de idade dos pacientes que apresentaram infecção por SARS-CoV-2 foi de  $53,8 \pm 14,8$  anos, significativamente maior do que  $46,9 \pm 15,9$  anos observada no grupo que não teve COVID-19 ( $p = 0,01$ ) (Gráfico 2). Não se observaram diferenças em relação a sexo, IMC, e circunferência abdominal (Tabela 5). Houve tendência a uma maior prevalência de hipopituitarismo nos pacientes que não apresentaram infecção por SARS-CoV-2 ( $p = 0,05$ ), porém entre os pacientes com deficiência de ACTH e reposição de corticoide, não houve maior frequência da infecção. Também não foram observadas diferenças entre os grupos com e sem COVID-19 com relação à etiologia tumoral ou não tumoral da doença hipofisária (Tabela 6).

GRÁFICO 2 - MÉDIA DE IDADE DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19



FONTE: O autor (2024).

TABELA 5 - FATORES ANTROPOMÉTRICOS E IDADE DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19

Fatores	COVID-19 – Sim (n = 51)	COVID-19 – Não (n = 94)	p
Sexo			
Feminino	32 (62,7%)	47 (50,0%)	0,16 <sup>(1)</sup>
Masculino	19 (37,3%)	47 (50,0%)	
IMC	29,4 ± 5,9	28,6 ± 5,7	0,42 <sup>(2)</sup>
Classificação nutricional			
Baixo Peso	0 (0,0%)	4 (4,3%)	0,69 <sup>(3)</sup>
Peso Normal	14 (27,5%)	22 (23,4%)	
Sobrepeso	18 (35,3%)	33 (35,1%)	
Obesidade grau I	12 (23,5%)	24 (25,5%)	
Obesidade grau II	4 (7,8%)	8 (8,5%)	
Obesidade grau III	3 (5,9%)	3 (3,2%)	
Idade na entrevista (anos)	53,8 ± 14,8	46,9 ± 15,9	<b>0,01</b> <sup>(2)</sup>
Circunferência abdominal <sup>(4)</sup>	99,3 ± 15,6	98,6 ± 13,0	0,77 <sup>(2)</sup>
Feminino			
≤ 88 cm	8 (25,0%)	12 (25,5%)	1,00 <sup>(1)</sup>
> 88 cm	24 (75,0%)	35 (74,5%)	
Masculino <sup>(5)</sup>			
≤ 102 cm	10 (55,6%)	23 (51,1%)	0,78 <sup>(1)</sup>
> 102 cm	8 (44,4%)	22 (48,9%)	

FONTE: O autor (2024).

NOTA: IMC = Índice de massa corporal.

(1) Teste exato de Fisher.

(2) Teste t de Student.

(3) Teste qui-quadrado de Pearson.

(4) n = 142.

(5) n = 63.

TABELA 6 - ETIOLOGIAS E CARACTERÍSTICAS DAS DOENÇAS HIPOFISÁRIAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DA COVID-19

Características das doenças hipofisárias	COVID-19 – Sim (n = 51)	COVID-19 – Não (n = 94)	p
Etiologia			
Acromegalia	13 (25,5%)	23 (24,5%)	
Prolactinoma	16 (31,4%)	18 (19,1%)	
ACNF	7 (13,7%)	11 (11,7%)	
Hipopituitarismo Idiopático	2 (3,9%)	11 (11,7%)	
Doença de Cushing	3 (5,9%)	7 (7,5%)	
Hipogonadismo Hipogonadotrófico	3 (5,9%)	6 (6,4%)	0,51 <sup>(1)</sup>
Craniofaringioma	1 (2,0%)	7 (7,4%)	
Deficiência de ADH isolada	2 (3,9%)	2 (2,1%)	
Hipopituitarismo pós TCE	2 (3,9%)	2 (2,1%)	
Síndrome de Sheehan	2 (3,9%)	1 (1,1%)	
Outros tumores selares	0 (0,0%)	3 (3,2%)	
Hipofisite autoimune	0 (0,0%)	2 (2,1%)	
Síndrome da sela vazia	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Etiologia Tumoral e Não Tumoral			
Doença Hipofisária Tumoral	40 (78,4%)	68 (72,3%)	0,55 <sup>(2)</sup>
Doença Hipofisária Não Tumoral	11 (21,6%)	26 (27,7%)	
Hipopituitarismo			
Presente	24 (47,1%)	61 (64,9%)	0,05 <sup>(2)</sup>
Ausente	27 (52,9%)	33 (35,1%)	
Insuficiência adrenal secundária			
Presente	13 (25,5%)	26 (27,7%)	0,84 <sup>(2)</sup>
Ausente	38 (74,5%)	68 (72,3%)	
Acromegalia <sup>(3)</sup>			
Microadenoma	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1,00 <sup>(2)</sup>
Macroadenoma	10 (100,0%)	20 (95,2%)	
Prolactinoma			
Microadenoma	7 (43,7%)	9 (50,0%)	0,74 <sup>(2)</sup>
Macroadenoma	9 (56,3%)	9 (50,0%)	
ACNF			
Microadenoma	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0,38 <sup>(2)</sup>
Macroadenoma	6 (85,7%)	11 (100,0%)	
Doença de Cushing <sup>(4)</sup>			
Microadenoma	2 (100,0%)	3 (60,0%)	1,00 <sup>(2)</sup>
Macroadenoma	0 (0,0%)	2 (40,0%)	

FONTE: O autor (2024).

NOTA: ACNF = Adenoma Clinicamente Não Funcionante; ADH = hormônio antidiurético; TCE = traumatismo cranioencefálico; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

(1) Teste qui-quadrado de Pearson.

(2) Teste exato de Fisher.

(3) n = 31.

(4) n = 7.

Em relação à gravidade do quadro de COVID-19, a duração da doença hipofisária foi maior entre os grupos com COVID-19 moderado e grave ( $p = 0,01$ ) (Tabela 7 e Gráfico 3). Adicionalmente, dislipidemia foi mais frequente nos pacientes com infecção moderada e grave ( $p = 0,04$ ) (Tabela 8 e Gráfico 4). Não houve diferença significativa em relação a idade, sexo, IMC e outras comorbidades (Tabelas 7 e 8).

TABELA 7 - FATORES ANTROPOMÉTRICOS E IDADE DE ACORDO COM A INTENSIDADE DA COVID-19

Fatores	Leve (n = 28)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 6)	p
Sexo				
Feminino	15 (53,6%)	14 (82,4%)	3 (50,0%)	0,12 <sup>(1)</sup>
Masculino	13 (46,4%)	3 (17,6%)	3 (50,0%)	
Idade na entrevista (anos)	55,7 ± 14,6	49,2 ± 15,7	57,7 ± 11,8	0,29 <sup>(2)</sup>
IMC	29,8 ± 5,5	29,1 ± 7,0	28,7 ± 6,0	0,88 <sup>(2)</sup>
Classificação nutricional				
Peso normal	8 (28,6%)	4 (23,5%)	2 (33,3%)	
Sobrepeso	7 (25,0%)	9 (52,9%)	2 (33,3%)	
Obesidade grau 1	9 (32,1%)	2 (11,8%)	1 (16,7%)	0,39 <sup>(1)</sup>
Obesidade grau 2	3 (10,7%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	
Obesidade grau 3	1 (3,6%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	
Pressão Arterial				
Sistólica (mmHg)	120,3 ± 14,3	122,3 ± 17,6	113,7 ± 11,1	0,49 <sup>(2)</sup>
< 130	21 (75,0%)	11 (64,7%)	6 (100,0%)	
130-139	3 (10,7%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0,61 <sup>(1)</sup>
140-159	4 (14,3%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)	
160-179	0 (0,0%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)	
Diastólica (mmHg)	72,7 ± 10,5	72,5 ± 7,4	65,5 ± 7,3	0,21 <sup>(2)</sup>
< 85	24 (85,7%)	17 (100,0%)	6 (100,0%)	0,16 <sup>(1)</sup>
90-99	4 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Duração da Doença Hipofisária (anos)	11,0 ± 8,6	20,4 ± 12,3	19,2 ± 12,5	<b>0,01<sup>(2)</sup></b>

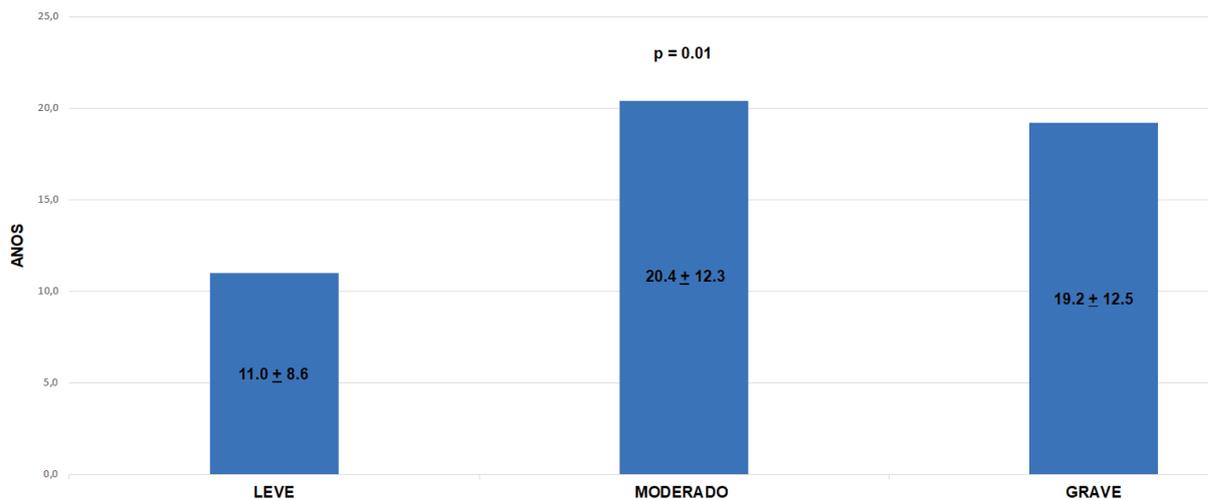
FONTE: O autor (2024).

NOTA: IMC = Índice de massa corporal.

(1) Teste qui-quadrado de Pearson.

(2) Anova one-way.

GRÁFICO 3 - DURAÇÃO DA DOENÇA HIPOFISÁRIA DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19



FONTE: O autor (2024).

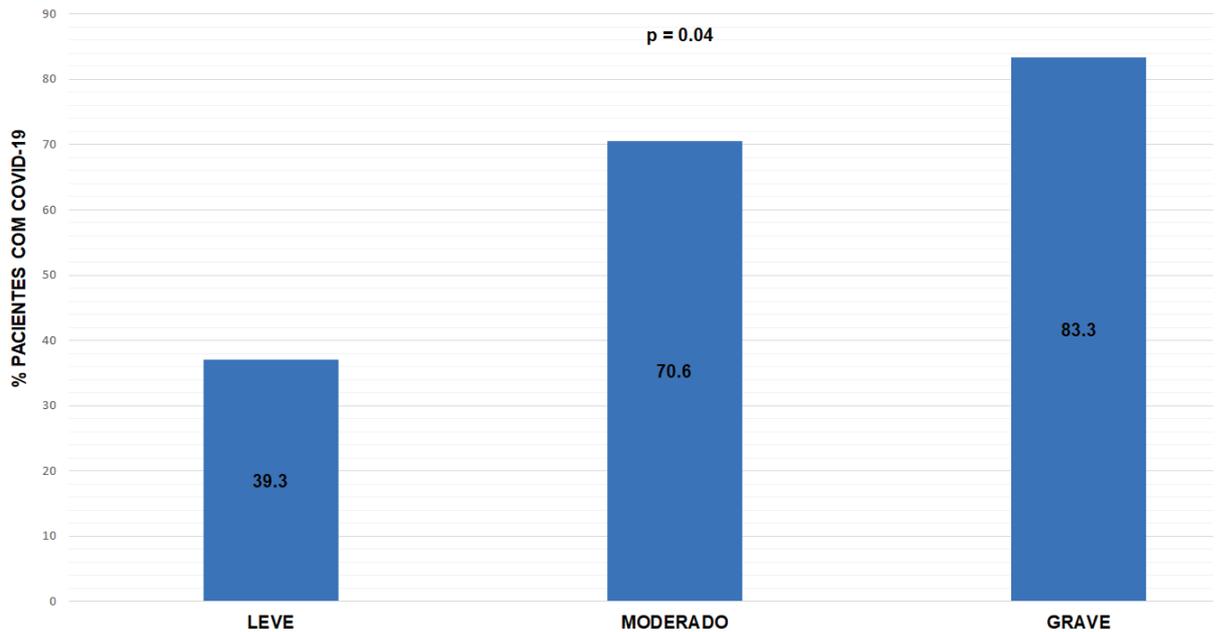
TABELA 8 - PRESENÇA DE COMORBIDADES DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19

Comorbidades	Leve (n = 28)	Moderada (n = 17)	Grave (n = 6)	p
Síndrome Metabólica				
Presente	10 (35,7%)	8 (47,1%)	3 (50,0%)	0,67 <sup>(1)</sup>
Ausente	18 (64,3%)	9 (52,9%)	3 (50,0%)	
Pré-diabetes				
Presente	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,42 <sup>(1)</sup>
Ausente	26 (92,9%)	17 (100,0%)	6 (100,0%)	
<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2				
Presente	3 (10,7%)	3 (17,6%)	3 (50,0%)	0,07 <sup>(1)</sup>
Ausente	25 (89,3%)	14 (82,4%)	3 (50,0%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica				
Presente	9 (32,1%)	6 (35,3%)	2 (33,3%)	0,97 <sup>(1)</sup>
Ausente	19 (67,9%)	11 (64,7%)	4 (66,7%)	
Dislipidemia				
Presente	11 (39,3%)	12 (70,6%)	5 (83,3%)	<b>0,04<sup>(1)</sup></b>
Ausente	17 (60,7%)	5 (29,4%)	1 (16,7%)	
Sobrepeso e Obesidade				
Presente	20 (71,4%)	13 (76,5%)	4 (66,7%)	0,88 <sup>(1)</sup>
Ausente	8 (28,6%)	4 (23,5%)	2 (33,3%)	
Doença Cardiovascular				
Presente	3 (10,7%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0,68 <sup>(1)</sup>
Ausente	25 (89,3%)	15 (88,2%)	6 (100,0%)	
Deficiência de Vitamina D				
Presente	12 (42,9%)	4 (23,5%)	1 (16,7%)	0,26 <sup>(1)</sup>
Ausente	16 (57,1%)	13 (76,5%)	5 (83,3%)	
Doenças Osteometabólicas				
Presente	9 (32,1%)	3 (17,6%)	1 (16,7%)	0,48 <sup>(1)</sup>
Ausente	19 (67,9%)	14 (82,4%)	5 (83,3%)	
Histórico de tabagismo / etilismo				
Presente	2 (7,1%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)	0,64 <sup>(1)</sup>
Ausente	26 (92,9%)	15 (88,2%)	6 (100,0%)	
Doença Psiquiátrica				
Presente	4 (14,3%)	4 (23,5%)	1 (16,7%)	0,73 <sup>(1)</sup>
Ausente	24 (85,7%)	13 (76,5%)	5 (83,3%)	

FONTE: O autor (2024).

(1) Teste qui-quadrado de Pearson.

GRÁFICO 4 - PRESENÇA DE DISLIPIDEMIA DE ACORDO COM A GRAVIDADE DA COVID-19



FONTE: O autor (2024).

### 3.2 VACINAÇÃO CONTRA COVID-19 NO GRUPO DE ESTUDO

Todos os participantes receberam a vacina para COVID-19, com exceção de um, que optou por não aplicar, devido à insegurança com a vacina. A Tabela 9 apresenta as vacinas utilizadas, totalizando 204 aplicações. O Gráfico 5 mostra o número de doses que foram aplicadas da vacina no grupo de estudos.

TABELA 9 - VACINAÇÃO PARA COVID-19

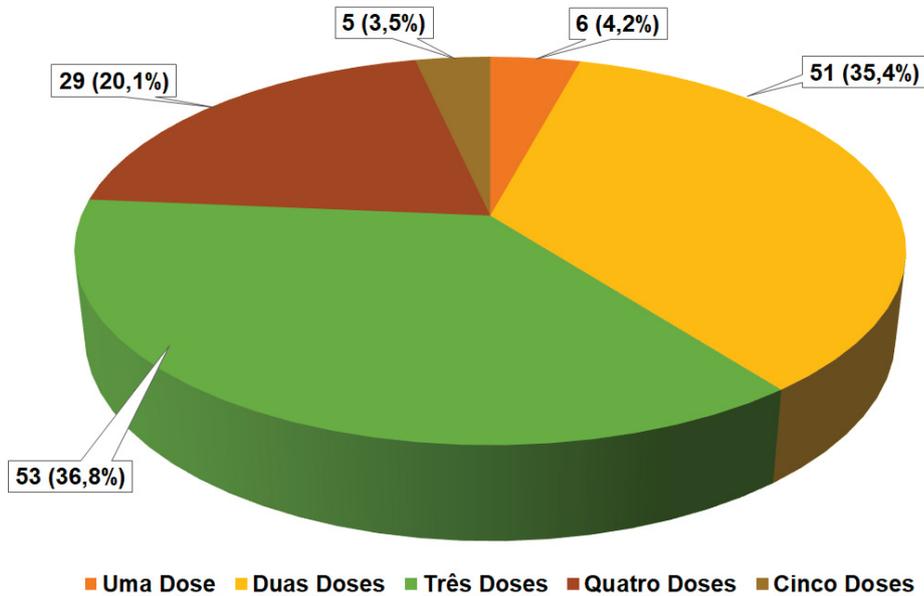
Vacinação	n (%)
Vacina COVID-19	
<i>Oxford/Covishield</i>	77 (37,7%)
<i>Comirnaty/Pfizer</i>	75 (36,8%)
<i>CoronaVac</i>	28 (13,7%)
<i>Janssen Vaccine</i>	15 (7,4%)
Não sabe informar	9 (4,4%)

FONTE: O autor (2024).

A média de idade na primeira dose foi de  $48 \pm 15,8$  anos, na segunda de  $48,4 \pm 15,7$  anos e na terceira de  $52 \pm 15,9$  anos.

A maior parte dos participantes recebeu 3 doses da vacina (36,8%) (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 - NÚMERO DE DOSES DA VACINA PARA COVID-19 NO GRUPO DE ESTUDO

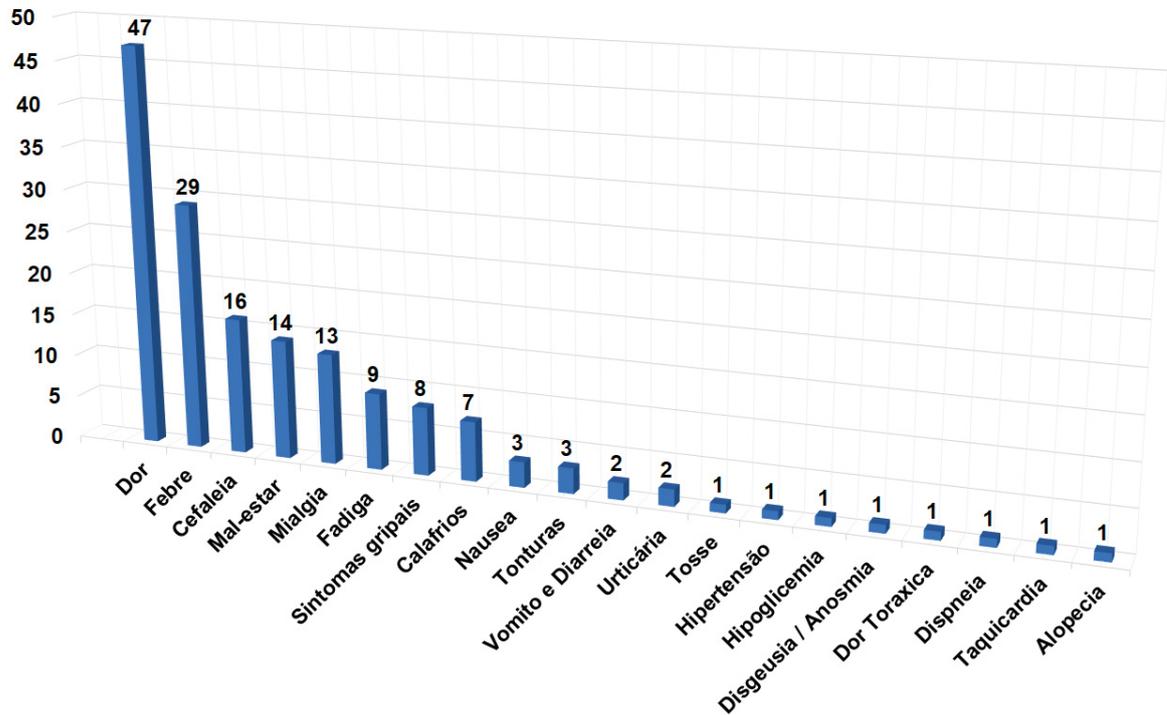


FONTE: O autor (2024).

Em relação à dose do glicocorticoide durante a vacinação, entre os 39 pacientes com insuficiência adrenal secundária, 33 (84,6%) permaneceram com a mesma dose de reposição de glicocorticoide, 3 relataram ter aumentado a dose, um não aplicou a vacina e, em dois pacientes não foi possível obter essa informação.

O Gráfico 6 apresenta os efeitos adversos relatados pelos pacientes após vacinação. Oitenta e sete (60,4%) pacientes apresentaram algum efeito adverso, totalizando 161 eventos, sendo os mais comuns, dor no local da aplicação da vacina (n = 47; 54,0%), febre (n = 29; 33,3%), cefaleia (n = 16; 18,4%) e mal-estar (n = 14; 16,1%).

GRÁFICO 6 - EFEITOS ADVERSOS DA VACINA PARA COVID-19



FONTE: O autor (2024).

A duração dos efeitos adversos foi de 2 dias (variando entre 1 – 730 dias). Em 82 casos (94,3%) a reversão dos sintomas foi espontânea, em 3 pacientes houve necessidade de atendimento ambulatorial (um caso devido a tosse por 5 dias, um caso com dispneia por 7 dias e um caso de fadiga persistente), além de um caso de alopecia e um caso de fadiga persistentes que não buscaram atendimento médico. Em nenhum caso houve necessidade de internamento hospitalar.

## 4 DISCUSSÃO

A pandemia da COVID-19 trouxe diversos questionamentos a respeito do impacto da infecção por SARS-CoV-2, além da segurança e efetividade da vacinação anti-COVID-19, em diferentes grupos de patologias. Entre as doenças hipofisárias, permanecem diversas lacunas, e poucos dados na literatura, o que motivou a realização do presente estudo. Até o momento, pelo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo brasileiro que avaliou prevalência da COVID-19 entre os pacientes com doenças hipofisárias.

A prevalência de COVID-19 na população estudada foi de 35,2%, com metade destes pacientes tendo quadros moderados ou graves, com sete casos (13,7%) com indicação de internamento hospitalar. Considerando dados do IBGE e do Ministério da Saúde (IBGE, 2024; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024a) que mostram uma prevalência de infecção pelo SARS-CoV-2 na população brasileira ao redor de 19%, podemos auferir que nossa coorte de pacientes com doenças hipofisárias apresentou uma prevalência alta de COVID-19. Nossa prevalência também foi maior do que a observada em um estudo realizado em Londres com 412 pacientes com doenças hipofisárias, em que 16% deles relataram sintomas da infecção e 10,6% necessitaram avaliação ou admissão hospitalar (GRAF; MARCUS; BALDEWEG, 2021). Já com relação à gravidade da doença, nossos achados foram similares ao estudo inglês e também comparáveis com os de um estudo retrospectivo chinês que avaliou 1590 pacientes com COVID-19, com 16% dos casos considerados graves (GUAN et al., 2020). Porém, é importante destacar que a gravidade da COVID-19 tem relação com a doença subjacente, conforme demonstrado em um grande estudo com 1626 pacientes de 20 países com neoplasias sólidas ou hematológicas, em atividade ou em remissão, em que 64% dos pacientes necessitaram internamento hospitalar devido a COVID-19 (CASTELO-BRANCO et al., 2022), enquanto esse percentual de internamento foi de 10% entre 1394 casos possíveis/confirmados de COVID-19 em portadores de esclerose múltipla (MOGHADASI et al., 2021).

Setenta e cinco (51,7%) dos nossos pacientes relataram algum tipo de dificuldade de acompanhamento da doença hipofisária devido à pandemia. Isso é condizente com outros estudos da literatura, tanto em pacientes com doenças hipofisárias como em outras populações. No estudo inglês, 64,8% deles relataram atraso ou alteração nos

cuidados devido à pandemia (GRAF; MARCUS; BALDEWEG, 2021). No estudo ACROCOVID, uma pesquisa online internacional com endocrinologistas, para avaliar os efeitos da pandemia da COVID-19 em pacientes com acromegalia, apenas 19,1% não relataram nenhum efeito negativo no acompanhamento destes pacientes durante este período (GIUSTINA et al., 2021). A pandemia gerou um grave comprometimento nos serviços de saúde, comprometendo assistência às diversas patologias, com redução do número de consultas, exames e cuidados de rotina. Uma pesquisa do Reino Unido avaliou uma coorte de 14.929.251 pacientes entre março a dezembro de 2020 e sugere que havia quase 60.000 diagnósticos perdidos ou atrasados de diabetes tipo 2 neste período (CARR et al., 2021). Outro estudo do sistema de saúde da Inglaterra (NHS) avaliou a variação da atividade clínica e de exames complementares em 23,8 milhões de pacientes registrados, no período entre janeiro de 2019 e setembro de 2020, sendo identificada redução substancial na maioria dos exames complementares neste intervalo de tempo, com recuperação na sua maioria a partir de setembro de 2020 (CURTIS et al., 2022).

Em nossa pesquisa, houve um caso de apoplexia hipofisária, um mês após infecção leve por SARS-CoV-2, em paciente com macroadenoma hipofisário. É descrito na literatura que a apoplexia hipofisária é uma emergência clínica, e um evento raro, com incidência de 0,17/100.000/ano, ocorrendo em 2-12% dos pacientes com todos os tipos de adenoma. Há uma possível relação entre doenças infecciosas virais e apoplexia hipofisária, e o COVID-19 pode ser um fator indutor desta complicação, pois o SARS-CoV-2 pode induzir trombocitopenia, coagulopatia e disfunção plaquetária (FRARA et al., 2021). Há três casos relatados na literatura de pacientes com macroadenoma hipofisário e apoplexia após COVID-19 agudo e sintomático: o de uma gestante de 28 anos, que apresentava adenoma hipofisário não detectado anteriormente, uma lesão sólido-cística de 2,2 cm x 2,5 cm x 2 cm, com diagnóstico de COVID-19 agudo que precipitou a apoplexia hipofisária (CHAN et al., 2020b), o de uma mulher de 44 anos, que também apresentava adenoma hipofisário não conhecido, lesão sólido-cística heterogênea de 2,4 cm x 2,5 cm x 3,1 cm, e a infecção aguda desencadeou a apoplexia (GHOSH et al., 2021), e o de um homem de 27 anos, que desconhecia seu diagnóstico de macroadenoma não funcionante (5,9 cm x 5,2 cm x 6,8 cm), apresentou COVID-19 agudo e grave, complicou com apoplexia hipofisária e faleceu 12 horas após admissão hospitalar devido à hipoxemia refratária (SOLORIO-PINEDA et al., 2020). Um caso descrito de homem de 47 anos, que

desconhecia o seu diagnóstico de macroadenoma hipofisário de 1,9 cm x 2,8 x 2 cm, e apresentou infecção por SARS-CoV-2 assintomática, porém com teste RT-PCR positivo, e na ocasião complicou com apoplexia hipofisária (SANTOS et al., 2020). Outro caso relatado de um homem de 35 anos, com apoplexia associada a microadenoma hipofisário de 0,7 cm x 0,8 cm x 0,8 cm, sem diagnóstico prévio, e desencadeada por COVID-19 sintomático e agudo (LARROY; MCGUIRE, 2021). Há ainda um caso descrito de uma mulher de 65 anos, sem lesão hipofisária subjacente, que evoluiu para apoplexia hipofisária após um mês de COVID-19 leve (BORDES et al., 2021).

É conhecido que comorbidades subjacentes potencializam o risco da infecção pelo SARS-CoV-2. Em um estudo chinês foi demonstrado que 25,1% dos infectados apresentavam pelo menos uma comorbidade (ZHANG et al., 2023). Os fatores de risco mais aceitos para pior prognóstico da COVID-19 são idade avançada e presença de comorbidades, sendo as mais frequentes HAS, DM, doença cardiovascular e doença pulmonar prévia (KASUKI; GADELHA, 2020; MARAZUELA; GIUSTINA; PUIG-DOMINGO, 2020; PUIG-DOMINGO; MARAZUELA; GIUSTINA, 2020; PUIG-DOMINGO et al., 2021). Sobrepeso e obesidade se mostraram como um dos principais fatores de risco para doença grave (LEEuw et al., 2021), inclusive em pacientes com idade menor que 60 anos (LIGHTER et al., 2020). Um estudo retrospectivo francês demonstrou que a proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva aumentou conforme as categorias de IMC, e foi maior em pacientes com IMC maior que 35 kg/m<sup>2</sup> (85,7%) (SIMONNET et al., 2020).

Sabe-se que indivíduos com diabetes apresentaram risco aumentado de hospitalização e mortalidade quando infectados pelo SARS-CoV-2 (KHUNTI et al., 2023). Em um estudo retrospectivo da Arábia Saudita que incluiu 412 pacientes com COVID-19, foi demonstrado que a duração da doença, risco de internamento em unidade de terapia intensiva e mortalidade foram maiores em quem apresentava DM2, comparados aos pacientes sem DM2 (BADEDI et al., 2022). Uma pesquisa transversal online com 580 participantes com suspeita ou confirmação da COVID-19, também demonstrou que DM2 esteve associado a maior duração da infecção (ABO ELNAGA et al., 2021).

Entre os nossos pacientes, 72,4% apresentavam sobrepeso e obesidade, 41,4% síndrome metabólica, 35,9% HAS, 26,9% pré-diabetes e DM2, 9,7% doença

cardiovascular, porém as taxas de prevalência foram semelhantes entre os grupos com e sem COVID-19.

Em nosso estudo, a dislipidemia foi significativamente mais frequente nos grupos com infecção moderada e grave, o que converge com a literatura. Em um estudo observacional da Arábia Saudita, com 341 casos de COVID-19, os casos críticos foram mais frequentes em pacientes com dislipidemia (AL DOSSARY et al., 2021). Já em outro estudo transversal, que foram incluídos 1411 pacientes hospitalizados por COVID-19, detectou-se associação entre evolução grave da doença com níveis mais baixos de HDL e elevados de triglicérides. Essas modificações no perfil lipídico não são justificadas apenas como marcadores de gravidade e inflamação da COVID-19, mas também sugerem um papel patogênico, já que lipoproteínas ricas em triglicérides podem ser associadas à imunidade inata e que níveis baixos de HDL podem causar disfunção na imunidade inata (MASANA et al., 2021).

A idade é um conhecido fator de risco para gravidade de várias doenças infecciosas, e também foi na pandemia de COVID-19. Uma meta-análise demonstrou que os pacientes com mais de 70 anos têm um risco 65% maior de contrair a infecção por SARS-CoV-2 (PIJLS et al., 2021; ZHANG et al., 2023). Em nossa casuística, idade foi significativamente mais alta nos pacientes que apresentaram COVID-19, e em uma faixa etária inferior à da população da meta-análise. Evidências mundiais sugerem que a idade é o fator mais significativo de risco para gravidade da COVID-19 (CHEN et al., 2021). Em um estudo retrospectivo chinês que analisou 201 pacientes hospitalizados por COVID-19, foi demonstrado que o grupo que apresentou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo tinha 12 anos de idade a mais que o grupo sem esta complicação (WU et al., 2020). No estudo observacional com 341 casos de COVID-19 na Arábia Saudita, foi detectado que os casos críticos foram mais comuns em idosos maiores de 65 anos (AL DOSSARY et al., 2021). Adicionalmente, em nossa casuística, as formas moderada e grave de COVID-19 apresentaram maior duração da doença hipofisária, o que pode ser justificado devido à sua associação com idade avançada.

Em nossa casuística, não foi observado maior gravidade ou frequência da COVID-19 nos diferentes tipos de etiologia da doença hipofisária. Inicialmente havia uma preocupação com essas etiologias, já que estão relacionadas a outras comorbidades, como no hipopituitarismo que apresenta maior risco de doença cerebrovascular e cardiovascular (FLESERIU et al., 2020), além de DM, HAS,

obesidade e síndrome metabólica (FRARA et al., 2022). Enquanto a doença de Cushing cursa com possível imunossupressão (FLESERIU et al., 2020), assim como é frequente DM e obesidade (PUIG-DOMINGO et al., 2021). É conhecido que a acromegalia apresenta associação com DM, HAS, obesidade e pneumopatia da própria doença (KASUKI; GADELHA, 2020; GIUSTINA et al., 2021).

Não há contraindicação específica relacionada à vacinação anti-COVID-19 nos pacientes com doenças hipofisárias. Além de haver um questionamento entre os próprios especialistas se há necessidade de aumentar a dose do glicocorticoide em pacientes em uso, devido à insuficiência adrenal primária ou secundária (FRARA et al., 2021). Em nosso estudo, a vacinação foi universal, com exceção de um paciente, que não realizou devido à insegurança com a vacina. Entre os vacinados, 60,4% relataram algum efeito adverso, porém em nenhum caso houve a necessidade de internamento hospitalar. Não houve complicações mais sérias nos nossos pacientes com insuficiência adrenal secundária, embora isso tenha sido uma preocupação no início da pandemia (FLESERIU; DEKKERS; KARAVITAKI, 2020; KAISER; MIRMIRA; STEWART, 2020; KATZNELSON; GADELHA, 2021).

As principais limitações do presente estudo são inerentes à própria pandemia da COVID-19, como reduzida literatura em doenças hipofisárias, questionamentos que foram acrescentados durante a evolução da pesquisa, incluindo ajuste de dose do glicocorticoide na infecção e vacinação, e, em dois pacientes, não houve a confirmação da infecção pelo RT-PCR, devido à escassez dos testes naquele período. Apesar das limitações, acreditamos que nossos resultados têm grande importância na caracterização e entendimento da infecção por SARS-CoV-2 no grupo de pacientes com doenças hipofisárias, assim como em relação à segurança da vacinação.

## 5 CONCLUSÕES

1. A prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doenças hipofisárias foi de 35,2%, com 14% de casos moderados e graves com indicação de internamento hospitalar. Idade avançada foi um fator de risco para COVID-19, enquanto a presença de dislipidemia e maior tempo de duração da doença hipofisária foram fatores associados com formas moderada e grave da doença.
2. A vacinação contra COVID-19 foi universal, segura e efetiva na prevenção de casos graves de infecção por SARS-CoV-2.
3. Não foi observada diferença na prevalência de COVID-19 e na sua gravidade em relação à etiologia da doença hipofisária.

## REFERÊNCIAS

- ABE, S. Y.; SANTOS, K. S.; BARBOSA, B. F. B.; BIONDO, C. M. P.; TAKITO, D.; HAYASHI, S. K.; AMARILLA, V. G. V.; ULBRICH, A. Z.; BOGUSZEWSKI, C. L. Metabolic syndrome and its components in adult hypopituitary patients. **Pituitary**, v. 23, n. 4, p. 409-416, 2020.
- ABO ELNAGA, H. H.; ABDELHALIM, H. A.; ABDELLATIF, M.; BG, H.; ELNAGDY, B.; ASHRAF, T.; ELNAGGAR, B.; S ELDIN, P.; TA, I.; MOSAAD, B.; ISMAIL, T.; BOULES, R.; METHUSELAH, S.; RAFAAT, P. Wallop of Symptoms and Co-morbidities on COVID-19 Outcome. **Open Respiratory Medicine Journal**, v. 15, p. 46-51, 2021.
- AL DOSSARY, R.; ALNIMR, A.; ALJINDAN, R.; ALKHARSAH, K. R.; AL-QURAYN, A. K.; ELTREIFI, O.; ALKUWAITI, F. A.; ALMASHOUF, A. B.; ALSAHLAWI, A. M.; ALSHAMMARI, A.; HUDHAIHAH, D.; ALSHAHRANI, M. S.; BUKHARI, H. Predictors of Illness Severity in COVID-19 Cases in Saudi Arabia. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 4097-4105, 2021.
- BADEDI, M.; MUHAJIR, A.; ALNAMI, A.; DARRAJ, H.; ALAMOUDI, A.; AGDI, Y.; MUJAYRI, A.; AGEEB, A. The severity and clinical characteristics of COVID-19 among patients with type 2 diabetes mellitus in Jazan, Saudi Arabia. **Medicine (Baltimore)**, v. 101, n. 18, p. 1-5, 2022.
- BORDES, S. J.; PHANG-LYN, S.; NAJERA, E.; BORGHEI-RAZAVI, H.; ADADA, B. Pituitary Apoplexy Attributed to COVID-19 Infection in the Absence of an Underlying Macroadenoma or Other Identifiable Cause. **Cureus**, v. 12, n. 2, p. 1-4, 2021.
- CARR, M. J.; WRIGHT, A. K.; LEELARATHNA, L.; THABIT, H.; MILNE, N.; KANUMILLI, N.; ASHCROFT, D. M.; RUTTER, M. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring, and mortality in people with type 2 diabetes in the UK. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 9, n. 7, p. 413-415, 2021.
- CASTELO-BRANCO, L.; TSOURTI, Z.; GENNATAS, S.; ROGADO, J.; SEKACHEVA, M.; VIÑAL, D.; LEE, R.; CROITORU, A.; VITORINO, M.; KHALLAF, S.; ŠUŠNJAR, S.; SOEWOTO, W.; CARDEÑA, A.; DJEROUNI, M.; ROSSI, M.; ALONSO-GORDOA, T.; NGELANGEL, C.; WHISENANT, J. G.; CHOUËIRI, T. K.; DIMOPOULOU, G.; PRADERVAND, S.; ARNOLD, D.; HARRINGTON, K.; MICHIELIN, O.; DAFNI, U.; PENTHEROUDAKIS, G.; PETERS, S.; ROMANO, E. COVID-19 in patients with cancer: first report of the ESMO international, registry-based, cohort study (ESMO-CoCARE). **ESMO Open**, v. 7, n. 3, p. 1-12, 2022.
- CHAN, D. Y. C.; CHAN, D. T. M.; MAK, W. K.; WONG, G. K. C.; POON, W. S. Letter: Rongeurs, Neurosurgeons, and COVID-19: How DO We Protect Health Care Personnel During Neurosurgical Operations in The Midst of Aerosol-Generation From High-Speed Drills?. **Neurosurgery**, v. 87, n. 2, p. E164-E165, 2020a.
- CHAN, J. L.; GREGORY, K. D.; SMITHSON, S. S.; NAQVI, M.; MAMELAK, A. N. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. **Pituitary**, v. 23, n. 6, p. 716-720, 2020b.

CHEN, Y.; KLEIN S. L.; GARIBALDI, B. T.; LI, H.; WU, C.; OSEVALA, N. M.; LI, T.; MARGOLICK, J. B.; PAWELEC, G.; LENG, S. X. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. **Ageing Research Reviews**, v. 65, p. 1-11, 2021.

CURTIS, H. J.; MACKENNA, B.; CROKER, R.; INGLESBY, P.; WALKER, A. J.; MORLEY, J.; MEHRKAR, A.; MORTON, C. E.; BACON, S.; HICKMAN, G.; BATES, C.; EVANS, D.; WARD, T.; COCKBURN, J.; DAVY, S.; BHASKARAN, K.; SCHULTZE, A.; RENTSCH, C. T.; WILLIAMSON, E. J.; HULME, W. J.; MCDONALD, H. I.; TOMLINSON, L.; MATHUR, R.; DRYSDALE, H.; EGGO, R. M.; WING, K.; WONG, A. YS; FORBES, H.; PARRY, J.; HESTER, F.; HARPER, S.; EVANS, S. J. W; DOUGLAS, I. J.; SMEETH, L.; GOLDACRE, B.; THE OPENSsafELY COLLABORATIVE. OpenSAFELY NHS Service Restoration Observatory 1: primary care clinical activity in England during the first wave of COVID-19. **British Journal of General Practice**, v. 72, n. 714, p. e63-e74, 2022.

DIAS, V. M. C. H.; OLIVEIRA, A. F.; MARINHO, A. K. B. B.; FERREIRA, C. E. S.; DOMINGUES, C. E. F.; FORTALEZA, C. M. C. B.; VIDAL, C. F. L.; CARRILHO, C. M. D. M.; PINHEIRO, D. O. B. P.; ASSIS, D. B.; MEDEIROS, E. A.; MOREJÓN, K. M., L.; WEISSMANN, L.; MICHELIN, L.; CARNEIRO, M.; NOGUEIRA, M. D. S. P.; OLIVEIRA, P. R. D.; BURALLI, R. J.; STUCCHI, R. S. B.; LINS, R. S.; COSTA, S. F.; CHEBABO, A. COVID-19 and isolation: Risks and implications in the scenario of new variants. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 5, p. 1-11, 2022.

FLESERIU, M.; BUCHFELDER, M.; CETAS, J. S.; FAZELI, P. K.; MALLEA-GIL, S. M.; GURNELL, M.; MCCORMACK, A.; PINEYRO, M. M.; SYRO, L. V.; TRITOS, N. A.; MARCUS, H. J. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic - an international perspective. **Pituitary**, v. 23, n. 4, p. 327-337, 2020.

FLESERIU, M.; DEKKERS, O. M.; KARAVITAKI, N. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of pituitary tumours. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 1. p. G17-G23, 2020.

FRARA, S.; ALLORA, A.; CASTELLINO, L.; FILIPPO, L. D.; LOLI, P.; GIUSTINA, A. COVID-19 and the pituitary. **Pituitary**, v. 24, n. 3, p. 465-481, 2021.

FRARA, S.; LOLI, P.; ALLORA, A.; SANTINI, C.; FILIPPO, L. D.; MORTINI, P.; FLESERIU, M.; GIUSTINA, A. COVID-19 and hypopituitarism. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 23, n. 2, p. 215-231, 2022.

GESLOT, A.; CHANSON, P.; CARON, P. Covid-19, the thyroid and the pituitary – The real state of play. **Annales d'Endocrinologie**, v. 83, n. 2, p. 103-108, 2022.

GHOSH, R.; ROY, D.; ROY, D.; MANDAL, A.; DUTTA, A.; NAGA, D.; BENITO-LEÓN, J. A Rare Case of SARS-CoV-2 Infection Associated With Pituitary Apoplexy Without Comorbidities. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. 3, p. 1-6, 2021.

GIUSTINA, A.; LEGG, E.; CESANA, B. M.; FRARA, S.; MORTINI, P.; FLESERIU, M. Results from ACROCOVID: an international survey on the care of acromegaly during the COVID-19 era. **Endocrine**, v. 71, n. 2, p. 273-280, 2021.

GRAF, A.; MARCUS, H. J.; BALDEWEG, S. E. The direct and indirect impact of the COVID-19 pandemic on the care of patients with pituitary disease: a cross sectional study. **Pituitary**, v. 24, n. 2, p. 262-268, 2021.

GUAN, W. J.; LIANG, W. H.; ZHAO, Y.; LIANG, H. R.; CHEN, Z. S.; LI, Y. M.; LIU, X. Q.; CHEN, R. C.; TANG, C. L.; WANG, T.; OU, C. Q.; LI, L.; CHEN, P. Y.; SANG, L.; WANG, W.; LI, J. F.; LI, C. C.; OU, L. M.; CHENG, B.; XIONG, S.; NI, Z. Y.; XIANG, J.; HU, Y.; LIU, L.; SHAN, H.; LEI, C. L.; PENG, Y. X.; WEI, L.; LIU, Y.; HU, Y. H.; PENG, P.; WANG, J. M.; LIU, J. Y.; CHEN, Z.; LI, G.; ZHENG, Z. J.; QIU, S. Q.; LUO, J.; YE, C. J.; ZHU, S. Y.; CHENG, L. L.; YE, F.; LI, S. Y.; ZHENG, J. P.; ZHANG, N. F.; ZHONG, N. S.; HE, J. X.; CHINA MEDICAL TREATMENT EXPERT GROUP FOR COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **European Respiratory Journal**, v. 55, n. 5, p. 1-14, 2020.

HAHNER, S.; SPINNLER, C.; FASSNACHT, M.; LANG, S. B. K.; MILOVANOVIC, D.; BEUSCHLEIN, F.; WILLENBERG, H. S.; QUINKLER, M.; ALLOLIO, B. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 100, n. 2, p. 407-416, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo 2022 – Panorama**. Disponível em: [https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/?utm\\_source=ibge&utm\\_medium=home&utm\\_campaign=portal](https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/?utm_source=ibge&utm_medium=home&utm_campaign=portal). Acesso em: 03 fev. 2024.

JARA, A.; UNDURRAGA, E. A.; GONZÁLEZ, C.; PAREDES, F.; FONTECILLA, T.; JARA, G.; PIZARRO, A.; ACEVEDO, J.; LEO, K.; LEON, F.; SANS, C.; LEIGHTON, P.; SUÁREZ, P.; GARCÍA-ESCORZA, H.; ARAOS, R. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 10, p. 875-884, 2021.

KAISER, U. B.; MIRMIRA, R. G.; STEWART, P. M. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. **Journal of Clinical and Endocrinology and Metabolism**, v. 105, n. 5, p. 1299-1301, 2020.

KASUKI, L.; GADELHA, M. R. Letter to the Editor: “Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists”. **Journal of Clinical and Endocrinology and Metabolism**, v. 105, n. 7, p. e2661-e2662, 2020.

KATZNELSON, L.; GADELHA, M. Glucocorticoid use in patients with adrenal insufficiency following administration of the COVID-19 vaccine: a pituitary Society statement. **Pituitary**, v. 24, n. 2, p. 143-145, 2021.

KHUNTI, K.; VALABHJI, J.; MISRA, S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. **Diabetologia**, v. 66, n. 2, p. 255-266, 2023.

KNOLL, M. D.; WONODI, C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. **Lancet**, v. 397, n. 10269, p. 72-74, 2020.

KNOWLES, G.; WARMINGTON, E.; SHEPHERD, L. M. HAZLEHURST, J. M.; BRAY, A.; GLEESON, H.; GLEESON, H.; ARLT, W.; PRETE, A. Impact of coronavirus disease 2019 on patients with primary adrenal insufficiency: a cross-sectional study. **Endocrine Connections**, v. 12, n. 8, p. e230122, 2023.

LAROY, M.; MCGUIRE, M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 47, n. 329, p. 1-2, 2021.

LEEuw, A. J. M. D.; LUTTIKHUIS, M. A. M. O; WELLEN, A. C.; MÜLLER, C.; CALKHOVEN, C. F. Obesity and its impact on COVID-19. **Journal of Molecular Medicine**, v. 99, n. 7, p. 899-915, 2021.

LIGHTER, J.; PHILLIPS, M.; HOCHMAN, S.; STERLING, S.; JOHNSON, D.; FRANCOIS, F.; STACHEL, A. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 896-897, 2020.

MARAZUELA, M.; GIUSTINA, A.; PUIG-DOMINGO, M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 21, n. 4, p. 495-507, 2020.

MASANA, L.; CORREIG, E.; IBARRETXE, D.; ANORO, E.; ARROYO, J. A.; JERICÓ, C.; GUERRERO, C.; MIRET, M.; NÄF, S.; PARDO, A.; PEREA, V.; PÉREZ-BERNALTE, R.; PLANA, N.; RAMÍREZ-MONTESINOS, R.; ROYUELA, M.; SOLER, C.; URQUIZU-PADILLA, M.; ZAMORA, A.; PEDRO-BOTET, J.; STACOV-XULA RESEARCH GROUP. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2021.

MEHROTRA, D. V.; JANES, H. E.; FLEMING, T. R.; ANNUNZIATO, P. W.; NEUZIL, K. M.; CARPP, L. N.; BENKESER, D.; BROWN, E. R.; CARONE, M.; CHO, I.; DONNELL, D.; FAY, M. P.; FONG, Y.; HAN, S.; HIRSCH, I.; HUANG, Y.; HUANG, Y.; HYRIEN, O.; JURASKA, M.; LUEDTKE, A.; NASON, M.; VANDEBOSCH, A.; ZHOU, H.; COHEN, M. S.; COREY, L.; HARTZEL, J.; FOLLMANN, D.; GILBERT, P. B. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 174, n. 2, p. 221-228, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância Epidemiológica (05 de agosto de 2020)**. Disponível em: [https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/08/af\\_gvs\\_coronavirus\\_6ago20\\_ajustes-finais-2.pdf](https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/08/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf). Acesso em: 18 dez. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 03 fev. 2024a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vacinometro COVID-19**. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19/SEIDIGI\\_DEMAS\\_Vacina\\_C19.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19/SEIDIGI_DEMAS_Vacina_C19.html). Acesso em: 03 fev. 2024b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico 10 (Volume 54 / 19 jun. 2023)**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/monitoramento-dos-eventos/2023/boletim-epidemiologico-10-vol-54-19-de-junho-2023/view>. Acesso em: 03 fev 2024c.

MOGHADASI, A. N.; MIRMOSAYYEB, O.; BARZEGAR, M.; SAHRAIAN, M. A.; GHAJARZADEH, M. The prevalence of COVID-19 infection in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 8, p. 3093-3099, 2021.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. 2021. p. 1-358. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em: 09 jul. 2021.

NEWELL-PRICE, J.; NIEMAN, L. K.; REINCKE, M.; TABARIN, A. Endocrinology in the time of COVID-19 - Management of Cushing's syndrome. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 1, p. G1-G7, 2020.

NICE GUIDELINE. **COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19**, 2020. p. 1-81. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>. Acesso em: 10 jul. 2021.

OLIVER, S. E.; GARGANO, J. W.; MARIN, M.; WALLACE, M.; CURRAN, K. G.; CHAMBERLAND, M.; MCCLUNG, N.; CAMPOS-OUTCALT, D.; MORGAN, R. L.; MBAEYI, S.; ROMERO, J. R.; TALBOT, H. K.; LEE, G. M.; BELL, B. P.; DOOLING, K. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 50, p. 1922-1924, 2020.

PIJLS, B. G.; JOLANI, S.; ATHERLEY, A.; DERCKX, R. T.; DIJKSTRA, J. I. R.; FRANSSSEN, G. H. L.; HENDRIKS, S.; RICHTERS, A.; VENEMANS-JELLEMA, A.; ZALPURI, S.; ZEEGERS, M. P. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. **BMJ Open**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.

PUIG-DOMINGO, M.; MARAZUELA, M.; GIUSTINA, A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. **Endocrine**, v. 68, n. 1, p. 2-5, 2020.

PUIG-DOMINGO, M.; MARAZUELA, M.; YILDIZ, B. O.; GIUSTINA, A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. **Endocrine**, v. 72, n. 2, p. 301-316, 2021.

SANTOS, C. S.; FILHO, L. M. C. L.; SANTOS, C. A. T.; NEILL, J. S.; VALE, H. F.; KURNUTALA, L. N. Pituitary tumor resection in a patient with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. A case report and suggested airway management guidelines. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 70, n. 2, p. 165-170, 2020.

SIMONNET, A.; CHETBOUN, M.; POISSY, J.; RAVERDY, V.; NOULETTE, J.; DUHAMEL, A.; LABREUCHE, J.; MATHIEU, D.; PATTOU, F.; JOURDAIN, M.; LICORN AND THE LILLE COVID-19 AND OBESITY STUDY GROUP. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity (Silver Spring)**, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, 2020.

SOLORIO-PINEDA, S.; ALMENDÁREZ-SÁNCHEZ, C. A.; TAFUR-GRANDETT, A. A.; RAMOS-MARTÍNEZ, G. A.; HUATO-REYES, R.; RUIZ-FLORES, M. I.; SOSA-NAJERA, A. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? **Surgical Neurology International**, v. 11, n. 304, p. 1-4, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 epidemiological update – 19 January 2024**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---19-january-2024>. Acesso em: 30 jan. 2024.

WU, C.; CHEN, X.; CAI, Y.; XIA, J.; ZHOU, X.; XU, S.; HUANG, H.; ZHANG, L.; ZHOU, X.; DU, C.; ZHANG, Y.; SONG, J.; WANG, S.; CHAO, Y.; YANG, Z.; XU, J.; ZHOU, X.; CHEN, D.; XIONG, W.; XU, L.; ZHOU, F.; JIANG, J.; BAI, C.; ZHENG, J.; SONG, Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Internal Medicine**, v. 180, n. 7, p. 1-10, 2020.

YUEN, K. C. J.; BLEVINS, L. S.; FINDLING, J. W. Important Management Considerations in Patients with Pituitary Disorders During the Time of the COVID-19 Pandemic. **Endocrine Practice**, v. 26, n. 8, p. 915-922, 2020.

ZHANG, J.; DONG, X.; LIU, G.; GAO, Y. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 64, n. 1, p. 90-107, 2023.

## APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski (Professor de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica) e Marcela Cunha da Silva (Médica Endocrinologista e aluna do programa de pós-graduação) pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando (o Senhor, a Senhora) com diagnóstico de doença hipofisária, com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) a participar de um estudo intitulado “Doenças Hipofisárias e a Pandemia de COVID-19”. Essa pesquisa é importante para obter dados a respeito da infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos em pacientes com doenças hipofisárias, visto que não há dados na literatura sobre vacina do COVID-19 nestes pacientes.

O objetivo desta pesquisa é obter dados a respeito da infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos em pacientes com doenças hipofisárias em acompanhamento no SEMPR. Contribuindo assim para o desenvolvimento de futuras ações de promoção de saúde e prevenção da infecção pelo COVID-19, visto que ainda não há dados disponíveis na literatura a respeito das características da vacinação anti-COVID em pacientes com doenças hipofisárias.

Caso (o Senhor, a Senhora) concorde em participar da pesquisa, será necessário que através da assinatura deste termo autorize o acesso ao seu prontuário, onde serão recolhidos dados clínicos de diagnóstico e tratamento. Além disso, o(a) senhor(a) precisará responder a um questionário que será de extrema importância para a nossa pesquisa. O questionário fará perguntas sobre infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos. Não haverá realização de exames ou intervenção medicamentosa.

Para tanto (o Senhor, a Senhora) deverá permanecer após a sua consulta no SEMPR para responder o questionário, que levará aproximadamente 15 minutos.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

É possível que (o Senhor, a Senhora) experimente algum desconforto ou constrangimento, principalmente relacionado a responder o questionário. Porém, o(a) senhor(a) poderá escolher a qualquer momento não responder a alguma questão.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: os dados presentes em seu prontuário podem ser expostos para demais pessoas que não façam parte da pesquisa, pode haver perda de documentos ao longo do estudo e risco de constrangimento nas respostas do questionário.

Os riscos serão evitados ou minimizados: garantindo pela equipe de pesquisa um local reservado para responder o questionário solicitado pelo protocolo da pesquisa, liberdade para não responder questões constrangedoras e limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa. Os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados.

O benefício da pesquisa será conhecer dados sobre vacina anti-COVID em pacientes com doenças hipofisárias, assim poderão ser desenvolvidas ações de prevenção da infecção pelo COVID-19 para pessoas com doença semelhante ou igual a do(a) Senhor(a). Embora nem sempre (o Senhor, a Senhora) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

Os pesquisadores Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski (Orientador e Pesquisador Principal) e Dra. Marcela Cunha da Silva (médica endocrinologista e aluna do mestrado), responsáveis por este estudo, poderão ser localizados na Avenida Agostinho Leão Júnior, número 285; telefone (41) 2141-1730; e-mails: [cesar.boguszewski@hc.ufpr.br](mailto:cesar.boguszewski@hc.ufpr.br), [dra.marcelacunhasilva@outlook.com](mailto:dra.marcelacunhasilva@outlook.com) para esclarecer eventuais dúvidas que (o Senhor, a Senhora) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo por e-mail, telefone em horário comercial, das 9h às 18h. Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone (41) 99918-0636 (Dra. Marcela).

Se (o Senhor, a Senhora) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:30 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP é de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se (o Senhor, a Senhora) não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e/ou tratamento está garantido e não será interrompido caso (o Senhor, a Senhora) desista de participar.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski (Orientador e Pesquisador Principal) e Dra. Marcela Cunha da Silva (médica endocrinologista e aluna do mestrado). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.**

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

O material obtido (questionários e dados dos prontuários) será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído 1 ano após a confecção da planilha e análise dos resultados.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (custos de impressão, tinta, papel e confecção do material) não são de sua responsabilidade e (o Senhor, a Senhora) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, \_\_\_\_\_ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

---

Nome por extenso, legível do Participante e/ou Responsável Legal

---

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

---

Nome extenso do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

---

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2 - DADOS DO PRONTUÁRIO

- 1) Peso (kg):
- 2) Altura (m):
- 3) Índice de massa corporal (IMC):
  - a) Valor calculado (em  $\text{kg}/\text{m}^2$ ):
  - b) Classificação:
    1.  $< 18,5$
    2. 18,6 a 24,9
    3. 25 a 29,9
    4. 30 a 34,9
    5. 35 a 39,9
    6.  $> 40$
- 4) Pressão Arterial (PA):
  - a) Valor (em mmHg):
  - b) PAS (classificação):
    1.  $< 130$
    2. 130-139
    3. 140-159
    4. 160-179
    5.  $\geq 180$
  - c) PAD (classificação):
    1.  $< 85$
    2. 85-89
    3. 90-99
    4. 100-109
    5.  $\geq 110$
- 5) Etiologia da doença hipofisária em acompanhamento:
- 6) Diagnóstico da doença hipofisária:
  - a) Data ao diagnóstico:
  - b) Idade ao diagnóstico:

- 7) Tratamentos:
- a) Realizados previamente:
  - b) Tratamento atual:
  - c) Reposições hormonais:
- 8) Outras comorbidades conhecidas:
- 1. Síndrome Metabólica
  - 2. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)
  - 3. Obesidade ou Obesidade visceral
  - 4. Sobrepeso
  - 5. Dislipidemia (A) ou Hipertrigliceridemia (B)
  - 6. Pré-diabetes (A) ou Resistência Insulínica (B)
  - 7. *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2)
  - 8. Coagulopatia (A), Evento trombótico (B) ou Hipercoagulabilidade (C)
  - 9. Doença Renal Crônica
  - 10. Histórico de cirurgia bariátrica
  - 11. Doença Tireoidiana
  - 12. Doença Pulmonar
  - 13. Doença Cardiovascular - Acidente Vascular Cerebral (A), Infarto Agudo do Miocárdio (B), Insuficiência Cardíaca (C) ou Aterosclerose (D)
  - 14. Doença Autoimune - Doença Celíaca (A), Artrite Reumatoide (B), Sarcoidose (C), Lúpus Eritematoso Sistêmico (D), *Diabetes mellitus* tipo 1 (E) ou Psoríase (F)
  - 15. Osteopenia (A), Osteoporose (B), Fratura Vertebral (C) ou Baixa Massa Óssea (D)
  - 16. Deficiência de vitamina D
  - 17. Hipocalcemia ou Hipoparatiroidismo
  - 18. Histórico atual ou progresso de tabagismo (A), etilismo (B) ou uso de drogas ilícitas (C)
  - 19. Outro – especifique:

### APÊNDICE 3 - QUESTIONÁRIO - DOENÇAS HIPOFISÁRIAS E A PANDEMIA DE COVID-19

- 1) RG HC:
- 2) a) Data de nascimento:  
b) Idade:
- 3) Gênero:
  1. Feminino
  2. Masculino
  3. Outro – descreva:
- 4) Raça:
  1. Branca
  2. Preta
  3. Parda
  4. Amarela
  5. Outro – descreva:
- 5) Escolaridade:
  1. Analfabeto
  2. Fundamental Incompleto
  3. Fundamental Completo
  4. Médio Incompleto
  5. Médio Completo
  6. Superior Incompleto
  7. Superior Completo
  8. Pós-graduação
- 6) Estado civil:
  1. Solteiro
  2. Casado
  3. Separado / Divorciado
  4. Viúvo
- 7) Local de residência (cidade e estado):
- 8) Quantas pessoas residem na mesma casa (em número de pessoas):

- 9) Renda familiar mensal (em número de salários mínimos):
- 10) Diagnóstico da doença hipofisária:
- 11) Tempo de doença hipofisária (em número de anos):
- 12) Doença hipofisária tumoral ou não tumoral:
  1. Tumoral
  2. Não tumoral
- 13) Tratamentos realizados para doença hipofisária:
  1. Cirurgia
  2. Radioterapia
  3. Tratamento medicamentoso – especifique:
  4. Não iniciou
- 14) Circunferência Abdominal:
  - a) Valor (em cm):
  - b) Se mulher:
    1. Até 88
    2. Maior que 88
  - c) Se homem:
    1. Até 102
    2. Maior que 102
- 15) Realizou vacina COVID-19?
  1. Sim
  2. Não
- 16) Se resposta “Não” na questão “15”, descrever o motivo de não ter realizado a vacina:
  1. Medo da agulha
  2. Insegurança com a vacina
  3. Questões políticas
  4. Perdeu data da vacina
  5. Outro – especifique:

- 17) Se resposta “Sim” na questão “15”, qual vacina?
1. *Comirnaty (Pfizer/Wyeth)*
  2. *CoronaVac (Butantan)*
  3. *Janssen Vaccine (Janssen-Cilag)*
  4. *Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca)*
  5. Não sabe informar
- 18) Data da aplicação da vacina:
- a) Data da aplicação da 1ª vacina:
    1. Idade na data de aplicação da 1ª vacina:
  - b) Data da aplicação da 2ª vacina:
    1. Idade na data de aplicação da 2ª vacina:
  - c) Data da aplicação da 3ª vacina:
    1. Idade na data de aplicação da 3ª vacina:
- 19) Quantas doses da vacina?
1. Uma
  2. Duas
  3. Três
  4. Outro – especifique:
- 20) Apresentou efeito adverso?
1. Sim
  2. Não
- 21) Na questão 20, se “Sim”, qual foi o efeito adverso?
1. Quadro clínico no local da aplicação
    - a) Dor / edema / endurecimento / hiperemia / prurido / hematoma / hipoestesia
  2. Distúrbios gerais
    - a) Mal-estar / fadiga / astenia
    - b) Febre / calafrios / hipotermia
    - c) Edema facial
    - d) Sintomas gripais: rinorreia / congestão nasal / odinofagia / espirros
  3. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo
    - a) Mialgia / artralgia / dor nas extremidades
  4. Distúrbios gastrointestinais
    - a) Náusea / vômito / diarreia

- b) Dor abdominal / distensão abdominal
- 5. Distúrbios do metabolismo e nutricionais
  - a) Hiporexia
- 6. Distúrbio do tecido cutâneo e subcutâneo
  - a) Urticária / erupção cutânea / prurido difuso / angioedema
  - b) Hiperidrose / suor noturno
- 7. Distúrbios do sistema imunitário
  - a) Reação de hipersensibilidade / anafilaxia
- 8. Distúrbio psiquiátrico
  - a) Insônia
- 9. Distúrbios respiratórios
  - a) Dispneia / tosse
- 10. Distúrbios do sangue e do sistema linfático
  - a) Linfadenopatia
  - b) Trombocitopenia
- 11. Síndrome de Trombose com Trombocitopenia
  - a) Tromboembolismo Pulmonar / Trombose venosa profunda / Trombose do seio venoso cerebral / Trombose da veia esplâncnica / Trombose arterial
- 12. Distúrbios cardíacos
  - a) Pressão arterial elevada
  - b) Dor torácica
  - c) Miocardite / pericardite
- 13. Distúrbios neurológicos
  - a) Cefaleia
  - b) Tontura / síncope / vertigem
  - c) Sonolência / letargia
  - d) Paralisia Facial Periférica Aguda / Acidente Vascular Cerebral (AVC) / Síndrome de Guillain-Barré
- 14. Distúrbios oculares
- 15. Distúrbios vasculares
- 16. Doença autoimune

- a) Doença de Graves / Hipotireoidismo / Doença Celíaca / Artrite Reumatoide / Sarcoidose / Lúpus Eritematoso Sistêmico / *Diabetes mellitus* tipo 1 / Púrpura Trombocitopênica Trombótica

17. Outro – especifique:

22) Tempo de duração do efeito adverso (em dias):

23) Conduta em relação ao efeito adverso:

1. Reverteu espontaneamente
2. Necessitou atendimento médico ambulatorial
3. Necessitou internamento hospitalar
4. Necessitou internamento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)
5. Não reverteu, porém não procurou atendimento médico

24) Na questão 23, se houve internamento, total de dias internado:

25) Apresentou infecção pelo SARS-CoV-2?

1. Sim
2. Não

26) Se “Sim” na questão 25:

- a) Qual a data da infecção:
- b) Qual a idade na infecção:
- c) A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorreu antes ou após a vacina?
  1. Antes
  2. Após

27) Quadro de COVID-19 confirmado por teste RT-PCR?

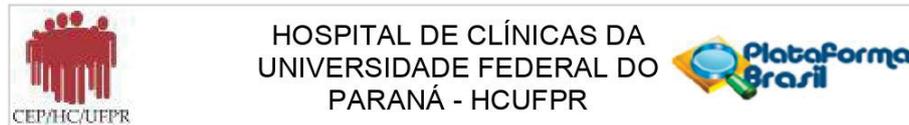
1. Sim
2. Não

28) Intensidade do quadro de infecção pelo SARS-CoV-2:

1. Leve: sintomas da infecção, porém sem a presença de pneumonia viral ou hipóxia
2. Moderada: sinais clínicos de pneumonia (febre, tosse, dispneia e taquipneia), mas sem sinais de pneumonia grave, portanto, saturação de oxigênio se mantém igual ou superior a 90% em ar ambiente

3. Grave: sinais clínicos de pneumonia além de frequência respiratória superior a 30 respirações por minuto ou saturação de oxigênio inferior a 90% em ar ambiente
  4. Crítica: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, Sepse ou Choque Séptico
- 29) Apresentou internamento hospitalar pelo quadro de COVID-19?
1. Sim
  2. Não
- 30) Se “Sim” na questão 29, quantos dias esteve internado?
- 31) Se “Sim” na questão 29, internamento em qual setor hospitalar?
1. Pronto-Socorro
  2. Enfermaria
  3. UTI
- 32) A pandemia COVID-19 tornou mais difícil o acompanhamento da doença hipofisária?
1. Sim – justifique:
  2. Não
- 33) Apresentou atrasos em exames complementares da doença hipofisária?
1. Sim
  2. Não
- 34) Foi adiado sua cirurgia para tratamento da doença hipofisária?
1. Sim
  2. Não
- 35) Apresentou dificuldade de acesso ao tratamento medicamentoso da doença hipofisária?
1. Sim
  2. Não
- 36) Teve consulta por telemedicina?
1. Sim
  2. Não

# ANEXO 1 - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Doenças Hipofisárias e a Pandemia de COVID-19

**Pesquisador:** CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 52508221.6.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.075.307

#### **Apresentação do Projeto:**

Doenças Hipofisárias e a Pandemia de COVID-19

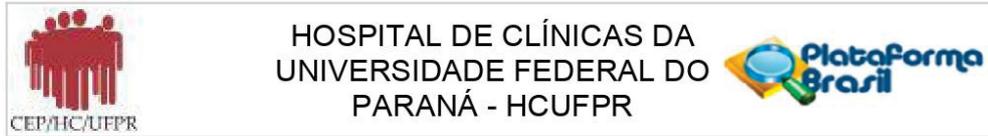
Pesquisador Principal e Orientador Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski

Pesquisador: Dra. Marcela Cunha da Silva

Estudo observacional transversal, incluindo participantes com doenças hipofisárias, com idade igual ou superior a 18 anos, em acompanhamento no ambulatório de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Será realizada análise de prontuários, para obtenção de dados clínicos de diagnóstico e tratamento da doença hipofisária subjacente, e aplicação de um questionário, visando obter dados a respeito da infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação contra COVID-19 e seus possíveis efeitos adversos nesta população. Não haverá realização de exames ou intervenção medicamentosa. Como grupo controle serão analisados dados sobre a pandemia COVID-19 na população brasileira através do site do Ministério da Saúde.

- Critérios de Inclusão: Os critérios de inclusão nesta pesquisa são participantes com diagnóstico de doença hipofisária em acompanhamento no ambulatório de Neuroendocrinologia do SEMPR, com idade igual ou superior a 18 anos, e que autorizarem sua participação e assinarem

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.075.307

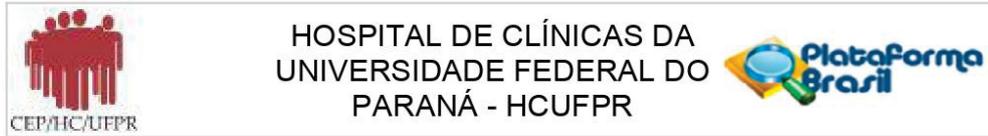
o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), garantindo assim, a ética e sigilo aos participantes da pesquisa.

- Critérios de Exclusão: pacientes que não concordarem em participar do estudo e/ou idade menor que 18 anos.

Como grupo controle serão analisados dados sobre a pandemia COVID-19 na população brasileira através do site do Ministério da Saúde. No ambulatório citado são atendidos semanalmente cerca de 24 pacientes com doenças hipofisárias. A coleta dos dados será realizada durante o acompanhamento do ambulatório, por um período de 6 a 12 meses, sendo que os pacientes que consentirem participar da pesquisa, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), receberão instrução dos pesquisadores sobre como completar as informações do questionário e terão a oportunidade de fazê-lo com privacidade, após suas consultas já agendadas no serviço, sem que isso prejudique seu acompanhamento. Além disso, após a consulta, será realizada análise do prontuário dos participantes. Os critérios de inclusão nesta pesquisa são participantes com diagnóstico de doenças hipofisárias em acompanhamento no ambulatório de Neuroendocrinologia do SEMPR, com idade igual ou superior a 18 anos, e que autorizarem sua participação e assinarem o TCLE. Os critérios de exclusão serão os pacientes que não concordarem em participar do estudo e/ou idade menor que 18 anos. Como grupo controle serão analisados dados sobre a pandemia COVID-19 na população brasileira através do site do Ministério da Saúde. Dados clínicos coletados dos prontuários serão: gênero, raça, grau de educação, peso, altura, índice de massa corporal (calculado através da fórmula peso dividido por altura ao quadrado), circunferência abdominal e nível pressórico. Além de informações sobre etiologia da doença hipofisária em acompanhamento, idade ao diagnóstico, atual e na vacina COVID-19, tratamentos realizados previamente, tratamento atual e reposições hormonais.

Também serão obtidos dados sobre outras comorbidades conhecidas: síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade ou obesidade visceral ou sobrepeso, dislipidemia ou hipertrigliceridemia, Pré-diabetes ou resistência Insulínica ou Diabetes mellitus tipo 2, coagulopatia ou evento trombótico ou hipercoagulabilidade ou tromboembolismo venoso, doença renal crônica, histórico de cirurgia bariátrica, doença tireoidiana, doença cardiovascular (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca ou aterosclerose), doença autoimune (doença celíaca, artrite reumatoide, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico ou Diabetes mellitus tipo 1), osteopenia ou osteoporose, hipocalcemia ou

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.075.307

hipoparatiroidismo, além de histórico atual ou progresso de tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas. Esses dados serão avaliados e tabelados

para posterior análise. Além disso, será aplicado um questionário realizado pelos próprios autores da pesquisa, visando obter dados a respeito da infecção pelo SARS-CoV-2, vacinação e seus possíveis efeitos adversos nesta população. Não há dados na literatura a respeito da vacinação antiCOVID na população com doença hipofisária.

Após a coleta, serão compilados os dados em planilhas no programa Excel® e para comparação de dados será utilizado o teste de qui-quadrado ou o teste de Fischer (se alguma categoria apresentar número inferior a 5). Será realizada análise estatística dos dados obtidos. O material obtido (questionários e dados dos prontuários) será de uso específico para esta pesquisa, sendo armazenados sob sigilo ético e serão destruídos 1 ano após confecção da planilha e análise dos resultados.

**Objetivo da Pesquisa:**

– Objetivos Primários

- 1) avaliar a prevalência e características da infecção por SARS-CoV-2
- 2) avaliar a prevalência, eficácia e segurança da vacinação contra COVID-19 em participantes com doenças hipofisárias comparados à população geral brasileira.

– Objetivo Secundário:

- 1) avaliar diferenças nas características da infecção por SARS-CoV-2 e na vacinação contra COVID-19 entre participantes com doença hipofisária tumoral e não tumoral.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

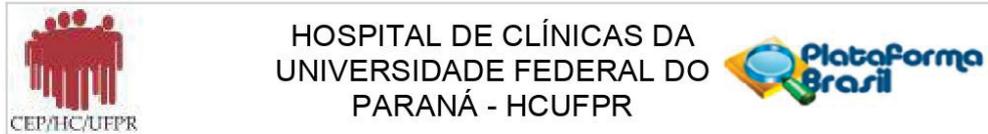
Riscos:

Será um estudo de risco mínimo, pois serão avaliados dados através dos prontuários e aplicação de questionário, sem exposição dos participantes da pesquisa a nenhum tipo de exame ou tratamento que possa trazer alguma injúria física.

Alguns riscos relacionados a esta pesquisa podem ser: a possibilidade da divulgação indevida dos dados, perda de confidencialidade, extravios de dados e documentos e desconforto ou constrangimento dos participantes em responder o questionário.

No entanto, os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados durante todas as etapas do processo. Serão cumpridos o sigilo e a

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.075.307

confidencialidade dos participantes, preservando a privacidade de informação em saúde, além do respeito aos participantes em sua dignidade e autonomia, defendendo-os em suas vulnerabilidades, assegurando sua vontade, sob forma de manifestação expressa, livre e esclarecida, de contribuir e permanecer ou não na pesquisa, conforme rege a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012. Serão obedecidas as disposições éticas e legais brasileiras que regulam o uso de prontuário em pesquisa. Os riscos serão evitados ou minimizados: garantindo pela equipe de pesquisa um local reservado para responder o questionário solicitado pelo protocolo da pesquisa, liberdade para não responder questões constrangedoras e limitar o acesso aos prontuários apenas pelo tempo, quantidade e qualidade das informações específicas para a pesquisa. Todos os dados coletados serão de responsabilidade total dos pesquisadores. Os participantes que consentirem responder o questionário, após assinarem o TCLE, receberão instrução dos pesquisadores sobre como completar as informações e terão a oportunidade de fazê-lo com privacidade, após suas consultas já agendadas no Serviço, sem que isso prejudique seu acompanhamento.

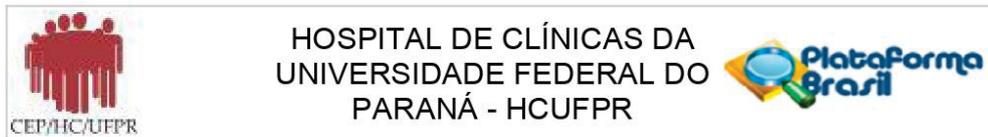
**Benefícios:**

O benefício da pesquisa será a análise de dados que ainda não estão presentes na literatura sobre infecção pelo SARS-CoV-2 e a vacinação anti-COVID nos pacientes com doenças hipofisárias, contribuindo assim para o desenvolvimento de futuras ações de promoção de saúde e prevenção da infecção pelo COVID-19 nesta população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa apresenta como relevância as diversas questões relacionadas ao impacto da infecção e à pandemia causada pelo COVID-19, potenciais efeitos adversos e efetividade da vacina nas diversas patologias já existentes. Não há dados na literatura sobre vacina do COVID-19 em pacientes com doença hipofisária, sendo, portanto, de fundamental importância analisar neste grupo as características, potenciais efeitos adversos e eficácia da vacina. Dessa forma, este estudo irá contribuir para a Ciência e a literatura disponível. O objetivo do nosso estudo é comparar potenciais efeitos adversos da vacina anti-COVID em participantes com doenças hipofisárias e a população geral, identificando dessa forma se há alguma diferença no grupo com doença hipofisária que possa gerar uma precaução adicional. Demonstrando e contribuindo assim, para a Sociedade, dados dessa parcela da população ainda não estudada a respeito das características da vacinação anti-COVID.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.075.307

Para os Participantes da pesquisa, não haverá nenhuma intervenção direta, porém a partir da análise dos resultados, a pesquisa contribuirá para avaliação sobre a segurança da vacina, e se necessário, a realização de pesquisas adicionais em relação à vacina anti-COVID e doenças hipofisárias.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os Termos de apresentação obrigatória.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

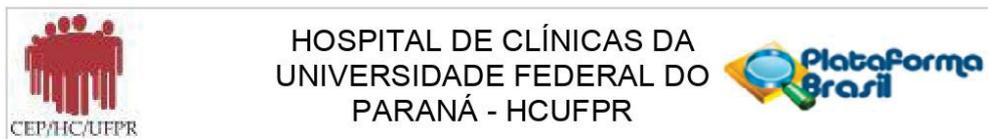
Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e a Norma Operacional No 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do Projeto de Pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1838310.pdf	08/10/2021 19:15:51		Aceito
Outros	CHECKLIST_DOCUMENTAL_DE_PROJETO_DE_PESQUISA_CHC.pdf	08/10/2021 19:03:28	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_TCLE_ADULTO.pdf	08/10/2021 19:01:41	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_TCLE_ADULTO.doc	08/10/2021 19:01:15	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	QUALIFICAO_DE_PESQUISADORES_LATTES.pdf	08/10/2021 19:00:49	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.pdf	08/10/2021 19:00:21	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA.doc	08/10/2021 18:59:54	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_AUSENCIA_DE_CUSTOS.pdf	08/10/2021 18:59:24	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_COMPROMISSOS_DA_EQUIPE_DA_PESQUISA.pdf	08/10/2021 18:58:53	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.075.307

Declaração de concordância	CONCORDANCIA_DA_UNIDADE_E_S ERVICO_ENVOLVIDO.pdf	08/10/2021 18:58:27	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DO_ORIENTADOR_D O_ALUNO.pdf	08/10/2021 18:57:51	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	08/10/2021 18:56:43	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	08/10/2021 18:55:24	CESAR LUIZ BOGUSZEWSKI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 02 de Novembro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Niazy Ramos Filho**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br