

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**GIULIA BONI SESSINO
PAULA BINDA GOUVÊA
PEDRO HENRIQUE COMÉRIO SILVA**

**SÍNDROME DE CUSHING POR ADENOMA NA SUPRARRENAL: UM RELATO
DE CASO**

**VITÓRIA
2024**

GIULIA BONI SESSINO
PAULA BINDA GOUVÊA
PEDRO HENRIQUE COMÉRIO SILVA

**SÍNDROME DE CUSHING POR ADENOMA NA SUPRARRENAL: UM RELATO
DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Mariana Furieri Guzzo

VITÓRIA

2024

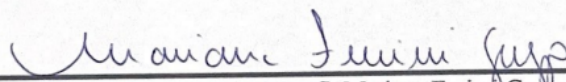
**GIULIA BONI SESSINO
PAULA BINDA GOUVÊA
PEDRO HENRIQUE COMÉRIO SILVA**

**SÍNDROME DE CUSHING POR ADENOMA NA SUPRARRENAL: UM RELATO DE
CASO**

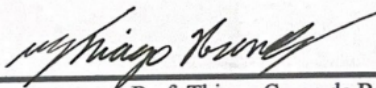
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 04 de Novembro de 2024.

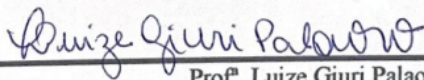
BANCA EXAMINADORA



Profª. Mariana Furieri Guzzo
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof. Thiago Croce de Brito Resende
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Banca interna



Profª. Luíze Giuri Palaoro
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Banca interna

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Cushing (SC) é uma condição grave resultante da exposição crônica a níveis elevados de cortisol. A SC pode ter origem exógena, frequentemente causada pela administração de glicocorticoides, ou endógena, sendo esta uma condição menos frequente. Os quadros clínicos incluem estrias violáceas, ganho de peso, irritabilidade, acne e hirsutismo em mulheres. O diagnóstico envolve dosagens de cortisol e ACTH, além de testes dinâmicos para avaliação do eixo hormonal e exames de imagem para localização de possíveis tumores. O tratamento consiste no gerenciamento das comorbidades associadas e na terapêutica direcionada à causa base. Dentre as complicações relacionadas à adrenalectomia, destaca-se a insuficiência adrenal (IA) que, por se tratar de uma emergência médica, deve ser tratada com reposição de corticóide imediatamente. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma adrenal suspeitado durante o pré-operatório de cirurgia bariátrica. **Método:** Trata-se de um relato de caso cuja coleta de dados foi efetuada a partir da análise do prontuário eletrônico da paciente, entrevista ambulatorial, realização de exame físico e utilização de exames laboratoriais e de imagem. **Resultados:** Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 42 anos, doméstica, portadora de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 insulino-dependente, complicada com neuropatia, retinopatia e nefropatia. Estava em programação para uma cirurgia bariátrica e, durante a realização dos exames pré-operatórios, suspeitou-se de possível Síndrome de Cushing. Prosseguiu-se a investigação de hipercortisolismo, quando foi evidenciado adenoma funcionante na suprarrenal à esquerda, sendo submetida a adrenalectomia unilateral. No pós-operatório, evoluiu com quadro compatível com insuficiência adrenal, que foi prontamente tratado durante consulta ambulatorial. Após a cirurgia, a paciente apresentou perda de peso importante, além de não necessitar mais de tratamento medicamentoso para controle das comorbidades prévias. **Conclusão:** O diagnóstico etiológico de SC por adenoma funcionante de adrenal é pouco usual, o que destaca a importância da abordagem ao paciente deve abranger investigação diagnóstica detalhada, tratamento e seguimento adequado.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing. Adenoma Adrenocortical. Síndrome Metabólica. Adrenalectomia. Insuficiência adrenal.

ABSTRACT

Introduction: Cushing's syndrome (CS) is a serious condition resulting from chronic exposure to high levels of cortisol. The CS may be exogenous in origin, often caused by the administration of glucocorticoids, or endogenous, which is a less frequent condition. Clinical features include purplish striae, weight gain, irritability, acne, and hirsutism in women. Diagnosis involves cortisol and ACTH levels, as well as dynamic tests to assess the hormonal axis and imaging tests to locate possible tumors. Treatment consists of managing associated comorbidities and targeting the underlying cause. Among the complications related to adrenalectomy, adrenal insufficiency (AI) stands out, which, as it is a medical emergency, should be treated with immediate corticosteroid replacement. **Objective:** Report the case of a patient with Cushing's syndrome secondary to an adrenal adenoma suspected during the preoperative period of bariatric surgery. **Method:** This is a case report whose data collection was performed based on the analysis of the patient's electronic medical record, outpatient interview, physical examination and use of laboratory and imaging tests. **Results:** This is a 42-year-old female patient, a housewife, with systemic arterial hypertension, dyslipidemia and insulin-dependent type 2 diabetes mellitus, complicated by neuropathy, retinopathy and nephropathy. She was scheduled for bariatric surgery and, during the preoperative exams, a possible Cushing's syndrome was suspected. The investigation of hypercortisolism was continued, when a functioning adenoma in the left adrenal gland was evidenced, and she underwent unilateral adrenalectomy. In the postoperative period, she developed a condition compatible with adrenal insufficiency, which was promptly treated during an outpatient consultation. After surgery, the patient experienced significant weight loss and no longer required drug treatment to control previous comorbidities. **Conclusion:** The etiological diagnosis of CS due to functioning adrenal adenoma is uncommon, which highlights the importance of a detailed approach to the patient, including diagnostic investigation, treatment and appropriate follow-up.

Keywords: Cushing Syndrome. Adrenocortical adenoma. Metabolic syndrome. Adrenalectomy. Adrenal insufficiency.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema utilizado para avaliação laboratorial da síndrome de Cushing.....	12
Figuras 2 e 3 - Tomografia computadorizada evidenciando lesão em glândula adrenal esquerda.	16
Figura 4 - Escore de Weiss para caracterização de malignidade de tumores adrenais.....	17
Figura 5, 6 e 7 - Paciente com 3 meses de pós-operatório.	19
Figura 8 - Tomografia computadorizada sem contraste evidenciando lesão em adrenal esquerda com densidade média de 36 UH.	21

LISTA DE SIGLAS

AVE	Acidente Vascular Encefálico
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DC	Doença de Cushing
EMESCAM	Escola Superior de Ensino da Santa Casa de Misericórdia de Vitória
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
IA	Insuficiência adrenal
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	Índice de Massa Corporal
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SC	Síndrome de Cushing
SM	Síndrome Metabólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC	Tomografia Computadorizada
UH	Unidades Hounsfield

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	14
3 MÉTODO	15
4 RESULTADOS	16
5 DISCUSSÃO	20
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS.....	24
ANEXOS.....	25
ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA.....	25
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	27
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	31

1 INTRODUÇÃO

A SC é uma condição grave resultante da exposição crônica a níveis elevados de cortisol circulante, levando a uma série de manifestações sistêmicas, como hipertensão arterial, síndrome metabólica, osteopenia e comprometimento cognitivo (BARBOT et al., 2020).

A causa mais comum consiste na administração exógena de glicocorticoides, mas a SC de causa endógena é uma condição rara com uma incidência anual estimada de 2-3 casos/1.000.000 (BARBOT et al., 2020). A SC endógena pode ser ACTH dependente (tumor hipofisário ou outro tumor ectópico) ou ACTH independente (por tumores benignos ou malignos na adrenal ou hiperplasia adrenocortical) (BARBOT et al., 2020). O adenoma hipofisário produtor de ACTH é causa de 70% dos casos de SC, recebendo a denominação de Doença de Cushing (DC). A SC independente de ACTH, na maioria das vezes, é devida a adenoma adrenal unilateral (15%), carcinoma (5%) e, mais raramente, hiperplasia adrenal macronodular bilateral primária ou doença adrenocortical nodular primária.

Os pacientes com SC apresentam como quadro clínico típico como estrias violáceas, localizadas principalmente no nível abdominal, pele fina com fácil formação de hematomas e atrofia proximal dos membros, ganho de peso, adiposidade abdominal excessiva, aumento da irritabilidade, fadiga, acne e hirsutismo em mulheres (BARBOT et al., 2020).

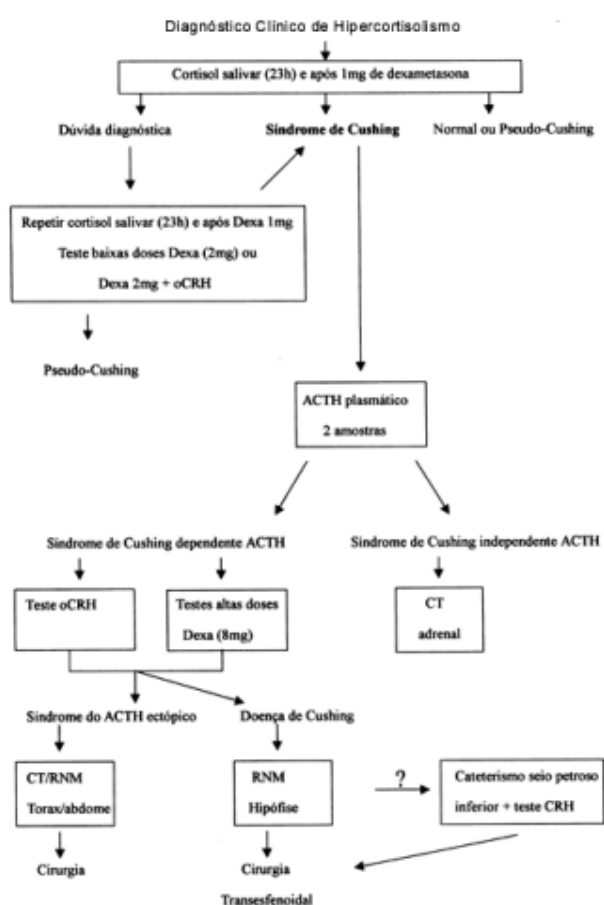
É comum a associação entre o hipercortisolismo e a síndrome metabólica, fazendo com que essas condições se sobreponham e até mesmo se confundam. Isso porque a exposição crônica a níveis elevados de cortisol resulta em um espectro de sintomas como resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade centrípeta, dislipidemia, diabetes, aterosclerose e suas sequelas cardiovasculares (FINDLING; RAFF, 2001).

Evidências sugerem atividade mitótica da insulina no córtex da adrenal, estimulando a formação de tumores adrenocorticais (REINCKE et al., 2000). Nesse sentido, os incidentalomas adrenais podem ser uma manifestação recentemente reconhecida da síndrome metabólica comparável à estimulação do ovário mediada por insulina na síndrome dos ovários policísticos.

O diagnóstico baseia-se nas dosagens de cortisol e ACTH, associado a testes dinâmicos que estimulam ou inibem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Inicialmente, para o diagnóstico do hipercortisolismo dosa-se cortisol salivar noturno ou cortisol urinário em 24 horas e/ou teste

com dexametasona em doses baixas (1 mg). A segunda fase é para classificar se o hipercortisolismo é ACTH dependente ou independente a partir das dosagens de ACTH e cortisol após uso de doses maiores de dexametasona, suprimindo o eixo HHA. Na terceira fase, se confirmado hipercortisolismo, realiza-se exames de imagem como Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de sela túrcica e Tomografia Computadorizada (TC) de tórax/abdome a fim de identificar a etiologia, se hipofisária ou adrenal, respectivamente (CASTRO; MOREIRA, 2002).

Figura 1. Esquema utilizado para avaliação laboratorial da síndrome de Cushing.



Fonte: CASTRO; MOREIRA, 2002. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, 46(1), 97–105.

O tratamento da SC consiste também no tratamento das suas comorbidades associadas, como diabetes, hipertensão, osteoporose, hipogonadismo, além da terapêutica direcionada à causa base. A DC pode ser tratada clinicamente com agonistas dopaminérgicos e definitivamente com cirurgia transesfenoidal, enquanto os tumores adrenais podem ser tratados clinicamente com Cetoconazol ou definitivamente com adrenalectomia bilateral (NOBRE et al., 2024).

A morbidade associada à adrenalectomia pode chegar a 40% e a mortalidade 2% a 4%. Dentre as complicações relacionadas ao procedimento, destacam-se a lesão intra operatória de estrutura adjacente, infecção, tromboembolismo ou insuficiência adrenal (IA) (MCLEOD, 1991).

A IA pós adrenalectomia é provocada pela falha do córtex adrenal contralateral em produzir cortisol, resultante da perda da função da glândula suprarrenal (insuficiência adrenal primária) e/ou regulação hipotálamo-hipofisária prejudicando a síntese de ACTH e posterior redução do cortisol pela adrenal (insuficiência adrenal secundário).

Uma crise adrenal aguda é uma emergência médica que requer tratamento imediato. O diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes que apresentam hipotensão inexplicada, febre, dor abdominal, náusea grave, confusão, hiponatremia, hipoglicemia ou hipercalemia (BANCOS et al., 2015).

No geral, em pacientes com hipercortisolismo endógeno, o tempo médio para recuperação completa da função adrenal após a cirurgia depende da etiologia subjacente: 0,6 ano com síndrome de Cushing ectópica, 1,4 ano com doença de Cushing e 2,5 anos com síndrome de Cushing pela adrenal (HEINRICH et al., 2019).

O diagnóstico de IA pode ser suspeitado quando há uma queda dos níveis de cortisol plasmático às 8h ($<3-5$ microg/dl), mas o teste estimulatório dinâmico, como teste tolerância a insulina ou pós-glucagon, deve ser realizado para fazer um diagnóstico assim que for clinicamente apropriado, caso o cortisol basal as 8h esteja entre 3-5 a 18microg/dl. No entanto, se um clínico suspeitar de IA aguda ou crise, o diagnóstico nunca deve atrasar o tratamento, e a hidrocortisona parenteral deve ser iniciada imediatamente (MARTIN-GRACE et al., 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Relatar o caso de um paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma adrenal identificado durante o pré-operatório de uma cirurgia bariátrica.

3 MÉTODO

Trata-se de um estudo primário, descritivo, retrospectivo, do tipo relato de caso. Os dados foram coletados com base no prontuário eletrônico do paciente disponível no HSCMV, além de entrevista ambulatorial, realização de exame físico e utilização de exames laboratoriais e de imagem. O projeto foi aprovado pelo CEP - CAAE: 79671724.6.0000.5065 - e autorização do paciente mediante a aplicação do TCLE.

A apresentação do relato de caso implica na possibilidade de violação da confidencialidade, ou seja, a exposição de informações que poderiam identificar o paciente de maneira pública. Com o intuito de reduzir esse risco, nenhum dado que permita a identificação do paciente, como nome, codinome, iniciais, registros individuais, dados postais, números de telefone, endereços de e-mail, fotografias, imagens ou características físicas específicas (como partes do corpo), entre outros, será utilizado sem a prévia autorização do paciente. Caso haja a necessidade de utilizar fotos, imagens ou características físicas, estas serão devidamente tratadas (camufladas ou ocultadas) para evitar a identificação do paciente. Os pesquisadores responsáveis por este estudo comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados e da identidade do paciente e a realizar as entrevistas em locais apropriados, assegurando a privacidade dos pacientes e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados não serão compartilhados com terceiros, sendo expostos apenas em meios científicos apropriados e de forma anônima.

O presente estudo corrobora com o desenvolvimento da literatura médica acerca de um assunto que vem ganhando espaço no cenário médico atual, principalmente no que tange ao aumento da incidência de SM, condição a qual pode se confundir com a clínica de um hipercortisolismo. Além disso, deve-se considerar a importância do diagnóstico adequado da síndrome de Cushing visando uma conduta direcionada, em especial no período pré-operatório de cirurgia bariátrica, o qual a SC não diagnosticada e tratada aumenta risco intra e pós operatório ao paciente.

A pesquisa não exigirá uma demanda financeira e nem implicará em custos à instituição e nem ao participante, tendo em vista que a metodologia do trabalho se baseia na análise dos dados do paciente. Além disso, os custos secundários relacionados ao transporte e aos materiais gráficos foram de responsabilidade dos próprios pesquisadores participantes.

4 RESULTADOS

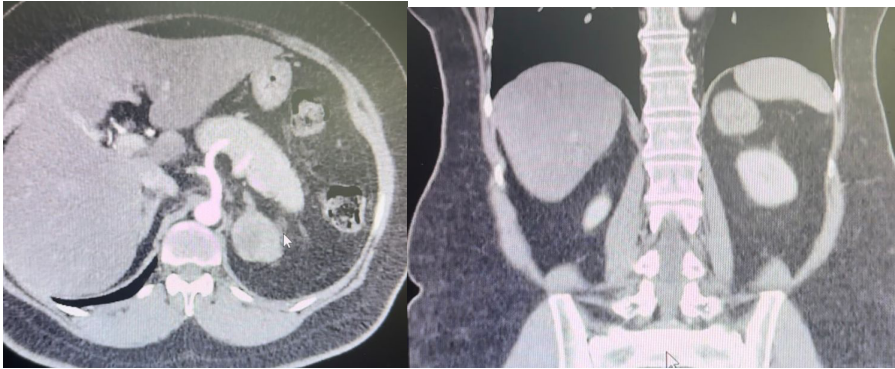
Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 42 anos, doméstica, natural da Bahia e residente em Vila Velha - Espírito Santo. Portadora de SM: obesidade grau 1, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 insulino-dependente, complicada com neuropatia, retinopatia e nefropatia. Fazia uso diário de insulina NPH (10 UI pela manhã e 10 UI à noite), Glifage XR 2 g/dia, Losartana 100 mg/dia, Hidroclorotiazida 25 mg/dia, Sinvastatina 40 mg/dia. Relata acidente vascular encefálico há 11 anos, sem sequelas motora e cesária há 11 anos, com necessidade de hemotransfusão. Quanto ao histórico familiar, refere mãe falecida por insuficiência cardíaca congestiva e irmã portadora de câncer de mama. Nega alergias ou uso crônico de corticoides. Ao exame físico, peso de 99,35 quilogramas, altura 1,69 metro, IMC 34,7 kg/m² (obesidade grau 1), obesidade centrípeta, fácies cushingoide e giba costal.

A paciente estava em programação para uma cirurgia bariátrica em outro serviço e, durante a realização dos exames pré-operatórios, suspeitou-se de possível Síndrome de Cushing como etiologia para a obesidade apresentada.

Após a suspeita, prosseguiu-se a investigação com um teste de cortisol após supressão com 1 mg de Dexametasona em 30 de março de 2023, que mostrou-se alterado (21 mg/dl; VR <1.8 mg/dl). Um novo teste de supressão, agora com 2 mg de Dexametasona, também resultou alterado (38 mg/dl; VR <1.8 mg/dl) em 19 de setembro de 2023. Além disso, a dosagem de cortisol urinário em 24 horas também estava elevada (661 mcg - 367 mcg - 483 mcg; VR=58,0 a 403,0 µg/24h) em 24 de outubro de 2023, associada com uma dosagem de ACTH suprimida (< 5 mg/dl) em 11 de dezembro de 2023, descartando causas centrais de hipercortisolismo. Em caráter confirmatório, foi solicitada uma ressonância nuclear magnética (RNM) de sela túrcica em 28 de dezembro de 2023, confirmando a ausência de alterações centrais.

Prosseguiu-se a investigação com uma TC de abdome sem contraste com foco em adrenais em 12 de janeiro de 2024, que evidenciou lesão nodular heterogênea, medindo cerca de 4,5 x 3,5 cm nos maiores eixos, situada na glândula adrenal esquerda.

Figuras 2 e 3 - Tomografia computadorizada com contraste evidenciando lesão em glândula adrenal esquerda, corte transversal e coronal.



Após confirmação de hipercortisolismo por adenoma funcionante na suprarrenal, paciente foi submetida a adrenalectomia esquerda com linfadenectomia retroperitoneal por videolaparoscopia em 08 de maio de 2024, sem intercorrências, e recebeu alta com Sulfametoxazol-Trimetropim.

O anatomopatológico da peça revelou como aspecto macroscópico massa nodular, sólida e homogênea, medindo 4,5 cm no maior eixo, ausência de necrose, hemorragia, invasão capsular ou vascular, margens cirúrgicas livres. O padrão microscópico revelou neoplasia sólida com discreta atipia e índice mitótico reduzido (1 por 50 em campo de grande aumento). A pesquisa dos linfonodos também evidenciou ausência de malignidade. Dessa forma, o Escore de Weiss, utilizado para caracterização da malignidade de tumores da adrenal, foi menor que 3, confirmando o diagnóstico de adenoma de córtex adrenal.

Figura 4 - Escore de Weiss para caracterização de malignidade de tumores adrenais.

	Weiss system	Modified Weiss system
High nuclear grade (Fuhrman grade 3 / 4)	√	
Mitotic rate > 5 / 50 hpf	√	√ x 2
Atypical mitoses	√	√
Clear cells comprising < 25% of the tumor	√	√ x 2
Diffuse architecture (> one third of the tumor)	√	
Necrosis	√	√
Venous invasion	√	
Sinusoidal invasion	√	
Capsular invasion	√	√
	score <3	score >3
	Risk of local recurrence / metastasis	
Weiss (1989)	0%	91%
	5 year survival	
Lucon (2002)	100%	62%

Fonte: MOONIM, MT Tumores adrenocorticais. Histopatologia diagnóstica (Oxford, Inglaterra) , v. 18, n. 6, p. 245–252, 2012.

No dia 24 de maio de 2024, a paciente compareceu à emergência do serviço relatando quadro de náuseas, vômitos e calafrios. Realizada TC de abdome, sem evidências de coleções. Foi, então, aventada a hipótese de insuficiência adrenal e optada pela internação para investigação. Cortisol às 8 horas estava reduzido (4,2 mcg/dl; valor de referência: 5,0 a 25,0 mcg/dl) e às 16 horas normal (3,8 mcg/dl; valor de referência 2,5 a 12,5 mcg/dl), sendo considerada descartada a hipótese pela equipe do PS e recebendo alta.

No dia 20 de junho de 2024 retornou ao serviço com manutenção das queixas, além de exames laboratoriais na emergência evidenciando hipercalcemia (cálcio sérico de 6,39 mg/dl; valor de referência: 4,20 a 5,20 mg/dl). Diante da persistência do quadro clínico e da alteração laboratorial, optou-se por investigação em regime de internação hospitalar, cujo desfecho resultou em causa não esclarecida, sendo realizada orientação à paciente para acompanhamento e progressão de propedêutica à nível ambulatorial.

Na consulta de acompanhamento no ambulatório de endocrinologia em 16 de julho de 2024, a paciente relatou não estar mais fazendo uso de medicações para diabetes e hipertensão, apresentando glicemia capilar e a pressão arterial controlados no momento da consulta (dx aleatória=116 mg/dl e PA=100 x 80 mmHg, respectivamente). Além disso, constatou-se melhora substancial nos índices antropométricos: peso 84,75 kg, altura 1,68 m, IMC 30 kg/m², medidas de circunferência da panturrilha 33 cm e circunferência da cintura 110 cm.

Em consulta, a paciente relatou a permanência de sintomas como fraqueza, astenia e náuseas ocasionais. O exame físico demonstrou hipotensão postural (112 x 80 mmHg em decúbito e 80 x 70 mmHg em ortostase) e taquicardia ao mudar de decúbito dorsal para posição ortostática.

Diante da suspeita de insuficiência adrenal secundária, introduziu-se Prednisona 5mg pela manhã, bem como lhe foi dada a carta com orientações destinadas à portadores de insuficiência adrenal. Em retorno breve ao ambulatório, em 16 de agosto de 2024, a paciente relatou a melhora dos sintomas após tratamento.

Figura 5, 6 e 7 - Paciente com 3 meses de pós-operatório.



5 DISCUSSÃO

A singularidade do estudo em questão se dá pelo fato de relatar um diagnóstico diferencial raro, porém relevante na investigação da obesidade secundária: a SC devido a um adenoma funcionante de adrenal.

Considerando-se que o diagnóstico etiológico da síndrome em questão não é o mais usual, acaba sendo esquecido ou até mesmo confundido com outras causas, principalmente ao descartar o uso exógeno de glicocorticóides, que é a etiologia mais prevalente.

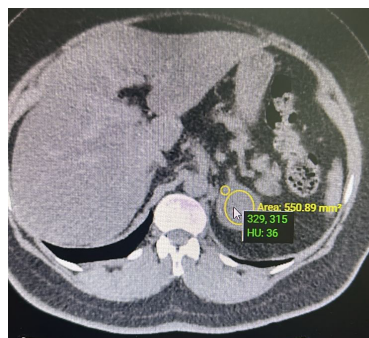
Nesse sentido, destaca-se que a abordagem ao paciente obeso com múltiplas comorbidades metabólicas deve abranger desde a investigação clínica, estando atento as características fenotípicas das hiperfunções hormonais, e caso suspeito, proceder a investigação diagnóstica laboratorial e posterior seguimento após o melhor tratamento, a fim de garantir a qualidade de vida e a assistência integral.

Dados das diretrizes da “European Society of Endocrinology”, publicadas no “European Journal of Endocrinology” em 2023, divulgaram a caracterização por métodos de imagem na investigação inicial dos incidentalomas adrenais. Neste documento, a densidade dos tumores, medida em unidades Hounsfield (UH), desempenha um papel importante na determinação das suas características morfológicas e na identificação de potenciais sinais de malignidade.

O manejo de incidentalomas adrenais varia principalmente de acordo com o tamanho e a densidade das lesões. Tumores homogêneos menores que 4 cm e com densidade abaixo de 10 UH apresentam uma baixa probabilidade de malignidade e são frequentemente monitorados com exames de imagem e avaliações hormonais anuais. Para lesões entre 4 e 6 cm, é necessária uma investigação mais detalhada, podendo a ressecção cirúrgica ser considerada com base nas características da imagem. Em contrapartida, incidentalomas maiores que 6 cm, especialmente aqueles com densidade superior a 10 UH, têm uma probabilidade significativamente maior de serem malignos e, portanto, geralmente requerem intervenção cirúrgica (REINCKE et al., 1996).

No caso apresentado, levando em consideração as informações das diretrizes europeias citadas acima, apesar do nosso caso não se tratar de incidentaloma, a paciente apresentou uma lesão nodular heterogênea, maior que 4 cm no maior eixo, com mais de 10 UH na TC de abdome sem contraste, sendo necessária ressecção cirúrgica.

Figura 8 - Tomografia computadorizada sem contraste evidenciando lesão em adrenal esquerda com densidade média de 36 UH.



A paciente em questão foi adequadamente investigada durante o pré-operatório de cirurgia bariátrica, descoberta que preveniu uma intervenção invasiva que não resolveria a sua doença de base, e ainda poderia gerar complicações relacionadas ao hipercortisolismo durante ou após o procedimento, como maior risco de tromboembolismo venoso.

Nesse sentido, entende-se que a adrenalectomia foi essencial na melhora dos sintomas e no controle da SM, em especial da melhora da glicemia, redução de peso e queda dos níveis pressóricos, os quais causaram uma queda substancialmente na satisfação pessoal da paciente.

Ademais, ressalta-se a importância no seguimento e na longitudinalidade do cuidado ao doente, que permitiu, no retorno ao ambulatório de especialidades, que a paciente fosse adequadamente diagnosticada e imediatamente tratada para o quadro de insuficiência adrenal secundária a adrenalectomia prévia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O caso analisado da paciente do sexo feminino, portadora de síndrome metabólica e múltiplas comorbidades, diagnosticada com adenoma adrenal esquerdo durante a investigação pré-operatória para cirurgia bariátrica, ilustra as complexidades envolvidas no diagnóstico e manejo dessa condição.

Após a análise dos resultados obtidos neste estudo de caso, conclui-se que a paciente apresentava sintomas sugestivos de hipercortisolismo, como obesidade centrípeta e fâcies cushingóide, além de comorbidades associadas como diabetes mellitus tipo 2 insulino-dependente, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e histórico de acidente vascular encefálico. A confirmação diagnóstica do hipercortisolismo foi alcançada através de testes laboratoriais específicos, incluindo testes de supressão de cortisol com Dexametasona e dosagem de cortisol urinário de 24 horas, que demonstraram níveis elevados de cortisol mesmo após supressão, associados a ACTH suprimido, descartando causas centrais de hipercortisolismo.

A abordagem terapêutica incluiu adrenalectomia esquerda por videolaparoscopia, realizada com sucesso e sem intercorrências significativas. A escolha por uma técnica minimamente invasiva foi essencial, considerando o estado de saúde pré-existente da paciente. O sucesso da intervenção cirúrgica não apenas normalizou os níveis de cortisol, mas também foi benéfico no controle metabólico e cardiovascular.

Entretanto, notou-se um descuido quanto ao seguimento endócrino metabólico no pós-operatório no que se refere às possíveis complicações da cirurgia, como a insuficiência adrenal, o que acabou desencadeando um prejuízo temporário na qualidade de vida, bem como riscos à vida da paciente.

Em conclusão, a SC é uma doença rara, tendo sua incidência de 1 a 2 por 100.000 indivíduos por ano. De modo global, o uso farmacológico de glicocorticoides para imunossupressão ou para o tratamento de doenças inflamatórias é a causa mais comum da síndrome de Cushing. Dentre a maioria dos pacientes com SC endógena, a causa subjacente é um adenoma corticotrófico produtor de ACTH da hipófise; sendo que apenas 10% dos pacientes com SC apresentam uma causa suprarrenal primária da doença. Dessa maneira, o caso descrito acima expressa uma individualidade, enfatizando a importância de ser descrito, não somente para fins acadêmicos, mas, também, para destacar a importância de uma investigação clínica minuciosa,

e abordagem multidisciplinar, visando um manejo eficaz e assertivo antes e após conduta cirúrgica.

REFERÊNCIAS

- BANCOS, I. et al. **Diagnosis and management of adrenal insufficiency.** The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 3, n. 3, p. 216–226, mar. 2015.
- BARBOT, M.; ZILIO, M.; SCARONI, C. **Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications.** Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 34, n. 2, p. 101380, jan. 2020.
- CASTRO, M.; MOREIRA, A. C. **Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 46, n. 1, p. 97–105, fev. 2002.
- EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY. **Clinical practice guideline on the management of adrenal incidentalomas.** European Journal of Endocrinology, v. 189, p. G1–G42, 2023.
- FERRAÙ, F.; KORBONITS, M. **Metabolic Syndrome in Cushing's Syndrome Patients.** Metabolic Syndrome consequent to Endocrine Disorders, p. 85–103, 2018.
- FINDLING, J. W.; RAFF, H. **Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome.** Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 30, n. 3, p. 729–747, set. 2001.
- HEINRICH, D. A. et al. **Adrenal Insufficiency After Unilateral Adrenalectomy in Primary Aldosteronism: Long-Term Outcome and Clinical Impact.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 104, n. 11, p. 5658–5664, 1 nov. 2019.
- MARTIN-GRACE, J. et al. **Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges.** Clinica Chimica Acta, v. 505, p. 78–91, jun. 2020.
- MCLEOD, M. K. **Complications following adrenal surgery.** Journal of the National Medical Association, v. 83, n. 2, p. 161–4, 1991
- NOBRE, P. V. C. et al. **Perspectivas atuais sobre síndrome de cushing: bases diagnósticas e terapêuticas.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 4, p. 614–624, 6 abr. 2024.
- REINCKE, M. et al. **Adrenal incidentalomas: A manifestation of the metabolic syndrome?** Endocrine Research, v. 22, n. 4, p. 757–761, 1 nov. 1996.
- MOONIM, MT Tumores adrenocorticais. **Histopatologia diagnóstica (Oxford, Inglaterra)** , v. 18, n. 6, p. 245–252, 2012.

ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE ANUÊNCIA



CARTA DE ANUÊNCIA

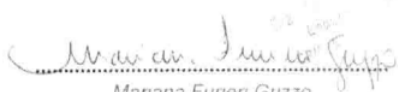
De: Mariana Furieri Guzzo.

Para: Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV
Dr. Roberto Ramos Barbosa

Prezado Doutor,

Eu, *Mariana Furieri Guzzo*, solicito autorização Institucional para realização de projeto de pesquisa intitulado: "Síndrome Metabólica em paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a adenoma adrenal um Relato de Caso" com o(s) seguinte(s) objetivo(s): *relatar o caso de um paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a adenoma adrenal suscitado durante pré-operatório da cirurgia bariátrica*, com a seguinte metodologia: *relato de caso*, necessitando portanto, ter acesso aos dados a serem colhidos no setor de análise de prontuário, exame físico e exames laboratoriais e de imagem da paciente da instituição. Aproveito a oportunidade para informar que esta pesquisa NÃO ACARRETARÁ ÔNUS PARA O HOSPITAL.

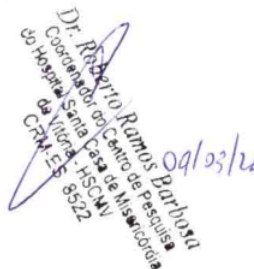
Atenciosamente,


Mariana Furieri Guzzo

Contato

E- mail: mariana.guzzo@emescam.br

Telefone: (27) 99907-7138


Dr. Roberto Ramos Barbosa
Coordenador do Centro de Pesquisa
do Hospital Santa Casa de Misericórdia
CRM-ES 85522 09/03/24



(Para uso do HSCMV)

(☒) Concordamos com a solicitação () Não concordamos com a solicitação

Declaro que estou ciente dos objetivos, métodos e técnicas que serão utilizados nessa pesquisa, conforme me foi apresentado em projeto escrito e que a instituição possui a infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa. Concordo em fornecer os subsídios para seu desenvolvimento, desde que seja assegurado o que segue:

- 1) O cumprimento das determinações éticas da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde;
- 2) A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois do desenvolvimento da pesquisa;
- 3) Que não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participação nessa pesquisa;
- 4) No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar minha anuência a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

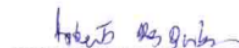
O referido projeto será realizado no(a) Santa Casa de Misericórdia de Vitória e poderá ocorrer somente a partir da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Informo ainda, que para início do projeto esta direção deve ser informada da aprovação do CEP, pelo pesquisador, através do envio de cópia da carta de aprovação.

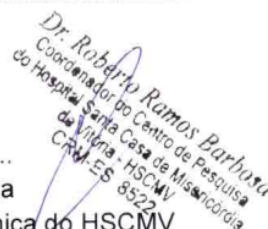
() Pendência (s) para anuência:

.....

Vitória, 04 / 03 / 24


.....

Dr. Roberto Ramos Barbosa
Coordenador do Centro de Pesquisa Clínica do HSCMV



ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME DE CUSHING POR ADENOMA NA SUPRARRENAL: UM RELATO DE CASO

Pesquisador: MARIANA FURIERI GUZZO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79671724.6.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.855.257

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um relato de caso de um paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma adrenal identificado durante o pré-operatório de uma cirurgia bariátrica.

A coleta de dados será efetuada a partir da análise do prontuário eletrônico do paciente, disponível no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), além de entrevista ambulatorial, realização de exame físico e utilização de exames laboratoriais e de imagem. Todo o processo será autorizado pelo paciente, o qual não terá sua identidade revelada no presente trabalho.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Relatar o caso de um paciente portador de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma adrenal identificado durante o pré-operatório de uma cirurgia bariátrica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A apresentação do relato de caso implica na possibilidade de violação da confidencialidade, ou seja, a exposição de informações que poderiam identificar o paciente de maneira pública. Com o intuito de reduzir esse risco, nenhum dado que permita a identificação do paciente, como nome, codinome, iniciais, registros individuais, dados postais, números de telefone, endereços de e-mail, fotografias, imagens ou características físicas específicas (como

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha, nº 2190, prédio Central, térreo, próxima à sala dos professores e módulos de
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.855.257

partes do corpo), entre outros, será utilizado sem a prévia autorização do paciente. Caso haja a necessidade de utilizar fotos, imagens ou características físicas, estas serão devidamente tratadas (camufladas ou ocultadas) para evitar a identificação do paciente. Os pesquisadores responsáveis por este estudo comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados e da identidade do paciente e a realizar as entrevistas em locais apropriados, assegurando a privacidade dos pacientes e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados não serão compartilhados com terceiros, sendo expostos apenas em meios científicos apropriados e de forma anônima.

Benefícios: O presente estudo corrobora com o desenvolvimento da literatura médica acerca de um assunto que vem ganhando espaço no cenário médico atual, principalmente no que tange ao aumento da incidência de Síndrome Metabólica (SM), condição a qual pode se confundir e até mesmo se confundir com a clínica de um hipercortisolismo. Além disso, deve-se considerar a importância do diagnóstico adequado da síndrome de Cushing visando uma conduta direcionada, em especial no período pré-operatório de cirurgia bariátrica, o qual a SC não revelada aumenta risco intra e pós operatório ao paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A importância do diagnóstico adequado da síndrome de Cushing visa uma conduta direcionada, em especial no período pré-operatório de cirurgia bariátrica, o qual a SC não revelada aumenta risco intra e pós operatório ao paciente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Termos adequados.

Recomendações:

- Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha, nº 2190, prédio Central, térreo, próxima à sala dos professores e módulos de
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.855.257

- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2282297.pdf	09/05/2024 22:33:42		Aceito
Declaração de concordância	ANUENCIA.pdf	09/05/2024 22:30:34	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	09/05/2024 22:22:47	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/05/2024 22:21:24	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2282297.pdf	12/03/2024 11:00:50		Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	SCAN_20240307_124334036.pdf	12/03/2024 11:00:13	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	SCAN_20240307_124334036.pdf	12/03/2024 11:00:13	MARIANA FURIERI GUZZO	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/03/2024 10:58:40	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/03/2024 10:58:40	MARIANA FURIERI GUZZO	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	12/03/2024 10:58:28	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	12/03/2024 10:58:28	MARIANA FURIERI GUZZO	Postado
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	12/03/2024 10:55:59	MARIANA FURIERI GUZZO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	12/03/2024	MARIANA FURIERI	Postado

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha, nº 2190, prédio Central, térreo, próxima à sala dos professores e módulos de
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.855.257

Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	10:55:59	GUZZO	Postado
----------------	-----------------	----------	-------	---------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 28 de Maio de 2024

Assinado por:
rubens josé loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha, nº 2190, prédio Central, térreo, próxima à sala dos professores e módulos de
Bairro: Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402
UF: ES **Município:** VITORIA
Telefone: (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

 **EMESCAM**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa intitulada “Síndrome de Cushing por adenoma na Suprarrenal: um Relato de Caso” sob a responsabilidade de Mariana Furieri Guzzo.

JUSTIFICATIVA : Esta pesquisa deve ser realizada com a finalidade de relatar o caso incomum de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma adrenal.

OBJETIVO(S) DA PESQUISA: Relatar o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Cushing secundária a um adenoma na suprarrenal suspeitado durante o pré-operatório de uma cirurgia bariátrica.

PROCEDIMENTOS: A coleta de dados será efetuada a partir da análise do prontuário eletrônico do paciente, disponível no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), além de entrevista ambulatorial, realização de exame físico e utilização de exames laboratoriais e de imagem. Todo o processo será autorizado pelo paciente, que terá a sua identidade revelada.

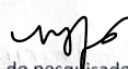
DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA: A pesquisa será realizada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) com fotos e dados do prontuário da paciente. A duração da pesquisa será de Abril de 2024 a Outubro de 2024.

RISCOS E DESCONFORTOS: A apresentação do relato de caso implica na possibilidade de violação da confidencialidade, ou seja, a exposição de informações que poderiam identificar o paciente de maneira pública. Com o intuito de reduzir esse risco, nenhum dado que permita a identificação do paciente, como nome, codinome, iniciais, registros individuais, dados postais, números de telefone, endereços de e-mail, fotografias, imagens ou características físicas específicas (como partes do corpo), entre outros, será utilizado sem a prévia autorização do paciente. Caso haja a necessidade de utilizar fotos, imagens ou características físicas, estas serão devidamente tratadas (camufladas ou ocultadas) para evitar a identificação do paciente. Os pesquisadores responsáveis por este estudo comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados e da identidade do paciente e a realizar as entrevistas em locais apropriados, assegurando a privacidade dos pacientes e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados não serão compartilhados com terceiros, sendo expostos apenas em meios científicos apropriados e de forma anônima.

BENEFÍCIOS: O presente estudo corrobora com o desenvolvimento da literatura médica acerca de um assunto que vem ganhando espaço no cenário médico atual, principalmente no que tange ao aumento da incidência de Síndrome Metabólica (SM), condição a qual pode se confundir e até mesmo se confundir com a clínica de um hipercortisolismo. Além disso, deve-se considerar a importância do diagnóstico adequado da síndrome de Cushing visando uma conduta direcionada.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: A paciente não terá seu acompanhamento médico influenciado ou prejudicado pela realização da pesquisa, sendo garantida assistência imediata e integral gratuita por danos decorrentes da pesquisa.


Rubrica do participante/responsável


Rubrica do pesquisador responsável

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO: Você não é obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento, sem que seja penalizado ou que tenha prejuízos decorrentes de sua recusa. Caso decida retirar seu consentimento, você não será mais contratado (a) pelos pesquisadores.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE: Os pesquisadores se comprometem a resguardar sua identidade durante todas as fases da pesquisa, inclusive após finalizada e publicada.

GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO: A pesquisa não exigirá uma demanda financeira e nem implicará custos ao participante. No entanto, caso ocorra algum gasto decorrente da pesquisa, o mesmo será ressarcido.

GARANTIA DE INDENIZAÇÃO: Fica garantido ao participante o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS :

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, você poderá contatar o(a) pesquisador(a) Mariana Furieri Guzzo nos telefones ou email mariana.guzzo@emescam.br ou no telefone (27) 99907 - 7138, ou no endereço R. Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, 29025-023, no ambulatório de endocrinologia. Você também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências da Saúde- EMESCAM (CEP/EMESCAM) através do telefone (27) 3334-3586, e-mail comite.etica@emescam.br ou correio: Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402. A sala do CEP fica no prédio Central, andar térreo, próxima à sala dos professores e às salas dos módulos de integração. O CEP/ EMESCAM tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a quinta-feira das 13:30h às 16:30h e sexta-feira, das 13:30h às 16h.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada e rubricada em todas as páginas, por mim e pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante.

Vitória, 16 julho 2024

Gleusa Rodrigues

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa a "Síndrome de Cushing por adenoma na Suprarrenal: um Relato de Caso", eu, Mariana Furieri Guzzo, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Mariana Furieri Guzzo

Pesquisador

Gleusa Rodrigues
Rubrica do participante/responsável

mf
Rubrica do pesquisador responsável

