



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ  
ÁREA DAS CIÊNCIAS AMBIENTAIS, BIÓLOGICAS E DA SAÚDE  
BACHARELADO EM MEDICINA.

FELIPE AUGUSTO CASSEB DOS SANTOS  
PAULO ANDRÉ VIEIRA DE CARVALHO BERNARDO

**UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ACROQOL NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE  
DE VIDA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS ACOMPANHADOS NO CENTRO  
DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC**

BELÉM-PA

2022

FELIPE AUGUSTO CASSEB DOS SANTOS  
PAULO ANDRÉ VIEIRA DE CARVALHO BERNARDO

**UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ACROQOL NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE  
DE VIDA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS ACOMPANHADOS NO CENTRO  
DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário do  
Estado do Pará, como requisito parcial  
para conclusão do curso de graduação em  
Medicina.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Milena Coelho  
Fernandes Caldato

Co-orientador: Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabíola de  
Arruda Bastos

BELÉM-PA

2022

**Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)**  
**Biblioteca do CESUPA, Belém – PA**

---

Santos, Felipe Augusto Casseb dos.

Utilização da ferramenta AcroQoL na avaliação da qualidade de vida de pacientes acromegálicos acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA – CEMEC / Felipe Augusto Casseb dos Santos, Paulo André Vieira de Carvalho Bernardo; orientadora Milena Coelho Fernandes Caldato, coorientadora Fabíola de Arruda Bastos. – 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2022.

1. Acromegalia. 2. Qualidade de vida. 3. Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC). I. Bernardo, Paulo André Vieira de Carvalho. II. Caldato, Milena Coelho Fernandes, orient. III. Bastos, Fabíola de Arruda. IV. Título.

CDD 23° ed. 616.22

---

FELIPE AUGUSTO CASSEB DOS SANTOS  
PAULO ANDRÉ VIEIRA DE CARVALHO BERNARDO

**UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ACROQOL NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE  
DE VIDA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS ACOMPANHADOS NO CENTRO  
DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário do  
Estado do Pará, como requisito parcial  
para conclusão do curso de graduação em  
Medicina.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Milena Coelho Fernandes Caldato  
Orientador

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Vanessa Campos Couto da Rocha  
1º Examinador

---

Prof.<sup>a</sup> Ana Emília Vita Carvalho  
2º Examinador

“Conhecimento não é aquilo que você sabe,  
mas o que você faz com aquilo que sabe.”  
(Aldous Huxley)

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus pela dádiva da vida e por me guiar sempre para os melhores caminhos, sei que tudo posso naquele que me fortalece (Filipenses 4:13).

A minha mãe, Karen, meu anjo da guarda, por me apoiar incondicionalmente em todas as empreitadas e obstáculos da vida.

Ao meu pai, Henrique, minha inspiração pessoal e profissional, por me apresentar a medicina e o poder da resiliência.

A minha namorada, Bárbara, meu ponto de paz, por me mostrar o amor e a cumplicidade, e por sempre estar ao meu lado.

Aos meus avós, Guilherme e Marilena, que sempre foram meus exemplos e maiores incentivadores.

Ao meu padrasto, Alberto, meus tios, Veríssimo, Elias e Vanessa, meus irmãos, Enzo e Henrique, e toda minha família e pessoas que amo, pelo suporte e auxílio fornecido ao longo de 6 anos.

Ao meu amigo e irmão, Paulo André, pela parceria, pelos ensinamentos e por me fazer buscar a excelência todos os dias.

Aos meus parceiros de curso, Hugo, Caio, Marco e João, pelo companheirismo e descontração diários ao longo dessa jornada.

As minhas orientadoras, Milena e Fabíola, por sempre acreditarem e confiarem em nosso trabalho.

Por fim, agradeço a instituição de ensino CESUPA e todo seu corpo docente pelos momentos de aprendizado e crescimento que culminaram no presente trabalho.

Felipe A. Casseb dos Santos

Lembro-me do dia em que eu decidi trilhar o caminho da medicina, sabia que o caminho não seria fácil e que haveriam diversos obstáculos no percurso, porém desde o começo de minha trajetória, deus me abençoou com pessoas maravilhosas em minha vida, pessoas que fizeram com que aquilo que inicialmente era apenas um sonho se tornasse realidade, que acreditaram em mim em momentos que até mesmo eu duvidei de minha capacidade e não mediram esforços para caminhar ao meu lado e me ajudar a conquistar os meus objetivos.

Gostaria de agradecer primeiramente a deus por ter me dado a graça da vida e me chamado para o caminho da medicina, com o objetivo de salvar vidas, melhorar a saúde e qualidade de vida dos seus filhos em terra, chamado esse que eu aceitei e tenho muito orgulho de poder cumprir essa missão e honrar esse compromisso durante os meus dias.

Do mesmo modo, gostaria de agradecer a minha mãe Maria José Vieira de Carvalho Cunha ao meu pai Matuzalém Carneiro Bernardo e ao meu padrasto Cristiano Batista da Cunha, que fizeram desse sonho uma realidade, me ensinando a diferir desde cedo o certo do errado e me mostrando com o exemplo de suas vidas o tipo de homem e profissional que eu gostaria de ser no futuro, saibam que sem vocês eu não seria quem sou hoje e nada do que eu construí seria possível, obrigado por serem o meu alicerce e meu ponto de apoio, obrigado por acreditar em mim e me incentivar a perseguir minhas ambições e desejos sem medir esforços para me auxiliar a alcançá-los.

Agradeço ao meu irmão Luís Bernardo Duarte Neto que como irmão mais velho sempre me aconselhou e esteve ao meu lado durante as mais diversas situações em minha vida, vivenciando experiências e amadurecendo junto comigo. Deixo aqui o meu muito obrigado para os meus dois irmãos mais novos Fernanda Vitória Viana Bernardo e Pedro Henrique Viana Bernardo que me deram a oportunidade de exercer o papel de irmão mais velho e criar a responsabilidade para ajudá-los em seu amadurecimento e crescimento. Saibam que mesmo de longe penso em vocês todos os dias. Agradeço também ao meu amor, meu porto seguro e minha fortaleza Karolina Lobato Machado que sempre me apoia e me dá forças para continuar trilhando meu caminho, obrigado por estar sempre ao meu lado e ser quem você é, te amo.

As minhas orientadoras Milena Coelho Fernandes Caldato e Fabíola de Arruda Bastos que não mediram esforços para nos auxiliar a concluir esse projeto, sempre nos transmitindo seu conhecimento técnico e de vida da melhor forma possível, exercendo com maestria o verdadeiro papel de professor que vai muito além da sala de aula. Gostaria também de agradecer a minha dupla de TCC e da vida Felipe Augusto Casseb dos Santos que compartilhou comigo essa e muitas outras experiências durante todos os anos que nos conhecemos, me permitindo aprender e evoluir ao seu lado, sempre me incentivando a buscar a excelência nos mais diversos campos de minha vida.

Aos meus colegas de internato que fizeram desse desafio uma jornada leve e cheia de alegria que transformaram a rotina em algo surpreendente e divertido, mesmo durante as situações mais pesadas e desafiantes que vivenciamos o fato de tê-los ao meu lado me auxiliou a superar esses desafios e manter a chama da medicina acesa em meu coração, obrigado meus amigos.

A todos os professores, mestres e pessoas que me auxiliaram durante esse caminho deixo aqui o meu mais singelo muito obrigado, saibam que cada ensinamento transmitido por vocês e cada atitude que de alguma forma auxiliou em meu crescimento será levado comigo para sempre, vocês foram essenciais para me moldar como profissional e como pessoa.

Por fim, gostaria de agradecer e dedicar esse trabalho a minha avó Laura Vieira Carvalho que infelizmente não está mais entre nós para viver esse momento, mas sei que ela está observando de onde estiver, espero poder dar orgulho e honrar toda a confiança que ela sempre depositou em mim. Lembro-me que a senhora falava que só queria estar aqui para me ver formando no ensino médio e foi uma honra poder comemorar ao seu lado aquela conquista, para o nosso pesar deus lhe chamou um pouco antes da minha formatura na faculdade, mas saiba que um pedaço seu vive em mim e sempre estará comigo, até que ele me chame para ficar ao seu lado novamente.

Paulo André Vieira de Carvalho Bernardo



## RESUMO

**Introdução:** Acromegalia é uma doença crônica rara frequentemente causada por um tumor hipofisário secretor de GH, e está associada com aumento das extremidades, disfunção de múltiplos órgãos, limitações físicas, diminuição da produtividade diária, isolamento social e piora na qualidade de vida. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes portadores de acromegalia em um ambulatório especializado na Amazônia entre o período de janeiro de 2021 até agosto de 2022. **Metodologia:** Trata-se de um estudo observacional e transversal de análise quantitativa, realizado no ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC - CESUPA), a partir da utilização do questionário de qualidade de vida relacionado a saúde AcroQoL. Dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos foram correlacionados com as pontuações obtidas, a partir de testes estatísticos específicos executados no software Bioestat 5.5. Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel e GraphPad Prism 8.4.2. Os resultados com  $p \leq 0,05$  (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** A maioria dos pacientes da amostra eram do sexo feminino com idade variando de 24 a 74 anos. A maior parte dos pacientes possuíam macroadenomas hipofisários e complicações metabólicas. Observou-se maiores pontuações no AcroQoL em pacientes que eram praticantes regulares de atividades físicas, além disso, não houve relação entre o controle bioquímico da doença e a pontuação do AcroQoL. **Conclusão:** No presente trabalho, foi possível perceber a importância da utilização de ferramentas como o AcroQoL para analisar fatores relacionados a saúde e seus impactos na qualidade de vida dos pacientes acromegálicos. Os achados do estudo mostram a importância da estimulação à prática de atividades físicas e a adoção de hábitos de vida saudáveis. Evidenciando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para se alcançar não somente o controle bioquímico como também a melhora da qualidade de vida relacionada a saúde.

**Palavras-Chaves:** Acromegalia; AcroQoL; Qualidade de vida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acromegaly is a rare chronic disease often caused by a GH-secreting pituitary tumor, and is associated with enlarged extremities, multiple organ dysfunction, physical limitations, decreased daily productivity, social isolation, and worsening quality of life. **Objective:** To evaluate the health-related quality of life in patients with acromegaly in a specialized outpatient clinic in the Amazon from January 2021 to August 2022. **Methodology:** This is an observational and cross-sectional study with quantitative analysis, carried out at the Hypophysis and Adrenal Outpatient Clinic of the Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC - CESUPA), using the AcroQoL health-related quality of life questionnaire. Sociodemographic, clinical, and therapeutic data were correlated with the scores obtained, using specific statistical tests executed in Bioestat 5.5 software. Data were organized in Microsoft Excel 2010 software. Graphs and tables were constructed with the tools available in the Microsoft Word, Excel and GraphPad Prism 8.4.2 programs. Results with  $p \leq 0.05$  (two-sided) were considered statistically significant. **Results:** Most of the patients in the sample were female with age ranging from 24 to 74 years. Most patients had pituitary macroadenomas and metabolic complications. Higher AcroQoL scores were observed in patients who were regular practitioners of physical activities; furthermore, there was no relationship between biochemical control of the disease and AcroQoL scores. **Conclusion:** In the present study, it was possible to realize the importance of using tools such as the AcroQoL to analyze health-related factors and their impacts on the quality of life of acromegalic patients. The findings of the study show the importance of stimulating the practice of physical activities and the adoption of healthy life habits. Evidencing the need for a multidisciplinary approach to achieve not only biochemical control but also an improvement in health-related quality of life.

**Key words:** Acromegaly; AcroQoL; Quality of Life.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Motivos da descontinuidade no acompanhamento dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. .....	36
<b>Tabela 2</b> - Características sociodemográficas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.....	36
<b>Tabela 3</b> - Resultados do AcroQoL dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará.....	37
<b>Tabela 4</b> - Diagnóstico da acromegalia dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. ....	38
<b>Tabela 5</b> - Tratamento medicamentoso dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	38
<b>Tabela 6</b> - Regularidade do tratamento dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	39
<b>Tabela 7</b> - Tratamento cirúrgico e quantidade de procedimentos cirúrgicos realizados por paciente e realização de tratamento radioterápico dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.....	39
<b>Tabela 8</b> - Complicações cardiovasculares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. ....	40
<b>Tabela 9</b> - Complicações metabólicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	40
<b>Tabela 10</b> - Complicações endócrinas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas CEMEC, Belém-Pará. ....	40
<b>Tabela 11</b> - Complicações osteoarticulares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. ....	41
<b>Tabela 12</b> - Complicações neoplásicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	41
<b>Tabela 13</b> – Alteração de campo visual nos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	41
<b>Tabela 14</b> – Alterações fisionômicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	42
<b>Tabela 15</b> – Hábitos de vida dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal CEMEC, Belém- Pará. ....	42

<b>Tabela 16</b> – Exames laboratoriais dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	42
<b>Tabela 17</b> – Correlação entre a pontuação obtida no AcroQol e sedentarismo dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	43
<b>Tabela 18</b> – Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e IGF-1 (LSN) dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	44
<b>Tabela 19</b> - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e a presença de complicações cardiovasculares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará. ....	44
<b>Tabela 20</b> - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e a presença de alterações neoplásicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. ....	44
<b>Tabela 21</b> - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQol preenchido em anos anteriores (1 <sup>o</sup> AcroQoL) e no presente estudo (2 <sup>o</sup> AcroQoL) dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém- Pará. ....	45

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Média das pontuações globais e de domínios do AcroQoL .....	37
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- Acetil-CoA** – Acetil coenzima A
- ACTH** – Hormônio adrenocorticotrófico
- AcroQoL** – Acromegaly Quality of Life Questionnaire
- AVE** – Acidente vascular encefálico
- CEMEC** – Centro de Especialidades Médicas do Cesupa
- CESUPA** – Centro Universitário do Estado do Pará
- DM2** – Diabetes mellitus tipo 2
- EQ-5D** – EuroQoL 5D
- FSH** – Hormônio folículo estimulante
- GH** – Hormônio do crescimento
- GHRH** – Hormônio liberador do hormônio do crescimento
- GnRH** – Hormônio liberador de gonadotrofinas
- GLUT-1** – Transportador de glicose tipo 1
- GLUT-4** – Transportador de glicose tipo 4
- HAS** – Hipertensão arterial sistêmica
- HDL** – Lipoproteína de alta densidade
- IGFBP-3** – Proteína ligadora ao IGF-1 tipo 3
- IGF-1** – Fator de crescimento similar a insulina tipo 1
- IL-6** – Interleucina 6
- LDL** – Lipoproteína de baixa densidade
- MEN-1** – Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1
- MEN-4** – Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 4
- NHP** – Nottingham Health Profile
- PRL** – Prolactina
- PTH** – Paratormônio
- SF-36** – Short Form 36
- QV** – Qualidade de vida
- TNF-alfa** – Fator de necrose tumoral alfa
- TSH** – Hormônio tireoestimulante
- TRH** – Hormônio liberador de tireotrofina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Especificos .....	19
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>20</b>
3.1 Fisiologia da Secreção do GH.....	20
3.2 Funções Fisiológicas do GH.....	20
3.3 Acromegalia.....	21
3.3.1 Causas Hipofisárias .....	22
3.3.2 Causas Extras-Hipofisárias .....	23
3.3.3 Complicações Sistêmicas.....	23
3.3.3.1 Complicações Cardiovasculares.....	23
3.3.3.2 Complicações Respiratórias.....	24
3.3.3.3 Complicações Endócrinas.....	25
3.3.3.4 Complicações Metabólicas.....	26
3.3.3.5 Complicações Neoplásicas.....	26
3.3.3.6 Complicações Osteoarticulares.....	28
3.4 Diagnóstico.....	28
3.5 Tratamento.....	30
3.6 Qualidade de Vida .....	32
3.6.1 Conceito.....	32
3.6.2 Qualidade de Vida nos Pacientes Acromegálicos.....	32
3.6.3 AcroQoL.....	33
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>34</b>
4.1 Aspectos Éticos .....	34
4.2 Desenho do Estudo.....	34
4.3 Local do Estudo .....	34
4.4 População e Amostra do Estudo.....	34
4.5 Critérios de Inclusão.....	34
4.6 Variantes Estudadas .....	34
4.7 Análise dos Dados .....	35
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>

<b>5.1 Caracterização da Amostra.....</b>	<b>36</b>
<b>5.2 Fatores Relacionados a Qualidade de Vida dos Pacientes .....</b>	<b>43</b>
<b>5.3 Correlação entre o AcroQoL Novo e o Antigo. ....</b>	<b>44</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>63</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica rara resultante da hipersecreção de hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento similar a insulina tipo 1 (IGF-1), causada, principalmente, por adenomas hipofisários secretores de GH<sup>1</sup>. A prevalência total varia entre 2,8 a 13,7 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 0,2 a 1,1 casos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. Não há distinção por gênero, atingido homens e mulheres de forma similar<sup>3</sup>.

Sendo assim, é importante ressaltar que o quadro clínico e as complicações decorrentes da acromegalia são vastos, seja pelos altos níveis de GH e IGF-1 séricos, como alterações típicas de face e extremidades, osteoartrose, deformidades musculoesqueléticas, doença cardiovascular, síndrome metabólica e risco maior para neoplasias, ou pelo efeito de massa tumoral, como perda de acuidade visual e cefaleia<sup>4</sup>. Além disso, também há presença de diminuição da energia e libido e alterações na imagem corporal, como sudorese excessiva e alterações na voz<sup>5</sup>. Portanto, problemas físicos e psicológicos são comuns e tem impacto direto na qualidade de vida, ademais, pacientes portadores de acromegalia não controlada possuem mortalidade aumentada quando comparados a população geral<sup>6</sup>.

Além disso, o diagnóstico é feito, geralmente, em idade produtiva socioeconômica por volta da quarta ou quinta década de vida, com um atraso entre 5-10 anos do início dos sintomas até o diagnóstico<sup>2</sup>. São utilizados dosagem sérica de IGF-1 e testes de supressão de GH para confirmação diagnóstica, e o resultado positivo indica a necessidade de realização de exame de imagem da sela túrcica, sendo preferido ressonância magnética, para detectar o adenoma hipofisário<sup>7</sup>.

O tratamento tem como objetivo reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente, através do controle bioquímico. Atualmente, a cirurgia para ressecção tumoral consiste na primeira escolha terapêutica, com potencial controle e remissão de doença imediato, entretanto a experiência do neurocirurgião tem grande relevância e nem todos os pacientes são elegíveis ou concordam em realizar o procedimento. Em vista disso, cerca de metade dos pacientes irão necessitar de tratamento adjuvante, que consiste em três linhas de drogas: agonistas dos receptores de somatostatina (octreotide e lanreotide), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e antagonistas dos receptores de GH (pegvisomanto), e radioterapia<sup>8</sup>.

O controle de cura e a remissão de doença são baseados em critérios bioquímicos, que não necessariamente traduzem a qualidade de vida do paciente acromegálico<sup>9</sup>. Os avanços terapêuticos na acromegalia permitiram que a maioria dos pacientes alcançasse o controle da doença, com retorno da morbimortalidade para os índices da população geral, entretanto, os médicos geralmente não consideram como prioridade as preferências e vontades dos pacientes nas decisões de tratamento, impactando na percepção de saúde e qualidade de vida desses<sup>10</sup>. Por exemplo, a necessidade do uso crônico de injeções mensais de análogos de somatostatina tiveram impacto negativo em questionários de qualidade de vida relacionados à saúde<sup>11</sup>. Logo, tais questionários se tornam peças fundamentais para o manejo e avaliações terapêuticas, trazendo à tona a percepção individual do paciente sobre a doença e como ela afeta o seu cotidiano<sup>11</sup>.

No passado, a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes acromegálicos era feita através de questionários desenvolvidos para a população geral, como: SF-36, NHP, EuroQoL 5D, entre outros. Tendo em vista isso, pode-se perceber que a qualidade de vida nesses pacientes era pior, quando comparados à população geral ou a pacientes portadores de outras doenças crônicas como artrite, doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial sistêmica, e qualidade de vida semelhante a pacientes com câncer, HIV, diabetes mellitus e acidente vascular encefálico prévio<sup>12</sup>.

Atualmente, o *Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)* é um questionário de qualidade de vida relacionado à saúde desenvolvido especificamente para acromegalia, por Webb<sup>13</sup> em 2004. É utilizado para avaliar a associação entre a qualidade de vida, remissão de doença e modalidades de tratamento no paciente acromegálico. É organizado em dois domínios, físico e psicológico, sendo o último subdividido em relações pessoais e aparência, abrangendo aspectos físicos, psicológicos, sociais, a capacidade para realizar as atividades da vida diária, habilidade cognitiva, sono, função sexual, energia e disposição, aparência, dor e sintomas<sup>13</sup>.

Deste modo, o AcroQoL surge para ampliar a visão acerca do paciente e controle de doença, trazendo à tona problemas e preocupações que muitas vezes os afetam e não são falados, e para auxiliar o manejo clínico, que somado aos exames complementares, são essenciais para a tentativa da garantia do bem-estar durante o

processo saúde-doença, através do conhecimento adicional acerca das individualidades de cada paciente.

A partir disso, o presente estudo buscou aplicar a ferramenta AcroQoL em pacientes portadores de acromegalia acompanhados em um ambulatório na Amazônia, ao mesmo tempo que ressalta a importância do paciente como protagonista no tratamento de doenças crônicas e realiza um levantamento epidemiológico nessa população, focando no quadro clínico, diagnóstico, exames complementares e tratamento, uma vez que a remissão de doença e qualidade de vida devem caminhar juntos para que o bem-estar dos pacientes seja alcançado. Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde nos pacientes portadores de acromegalia.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes portadores de acromegalia, acompanhados no ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará – CEMEC/CESUPA na cidade de Belém – Pará, através do questionário AcroQoL no período de janeiro de 2021 até agosto de 2022.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de acromegalia atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA;
- Descrever os hábitos de vida, comorbidades, tratamento, aspectos diagnósticos e controle de doença;
- Verificar associação entre qualidade de vida dos pacientes acromegálicos com variáveis de hábitos de vida, comorbidades, tratamento, aspectos relacionados ao diagnóstico e controle de doença;
- Comparar a pontuação global e dos domínios físico e psicológico do AcroQoL preenchido em anos anteriores pelos pacientes da amostra com a pontuação do questionário fornecido durante o estudo.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Fisiologia da Secreção do GH

A secreção fisiológica do GH ocorre principalmente por meio de dois peptídeos hipotalâmicos, o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), que age estimulando a hipófise anterior, e a somatostatina (SST) que impede que ocorra a cascata intracelular que leva a transcrição e secreção desse hormônio hipofisário<sup>1</sup>.

Em primeira análise, existem substâncias que atuam positivamente no eixo como as aminas biogênicas, sendo elas a dopamina, serotonina e noradrenalina<sup>14</sup>, e a grelina que atua como um secretagogo do GH a partir da ligação com o receptor GHS-R1a aumentando a liberação desse hormônio<sup>15</sup>. Além disso, fatores metabólicos como a hipoglicemia também exercem influência no eixo. Outras substâncias como o neuropeptídeo Y, fatores metabólicos como os ácidos graxos livres, obesidade e hiperglicemia promovem feedback negativo na secreção do GH<sup>16</sup>.

Em casos patológicos como na acromegalia, substâncias que fisiologicamente não exerceriam efeito sobre a secreção do GH passam a ter essa função, como o TRH e GnRH que passam a ter efeito estimulatório e a dopamina que passa a exercer, paradoxalmente, caráter inibitório<sup>17</sup>.

#### 3.2 Funções Fisiológicas do GH

O GH ou somatotropina é um hormônio polipeptídico formado por uma cadeia de 191 aminoácidos liberado pela adeno-hipófise<sup>17</sup>. Esse hormônio tem diversas funções metabólicas, principalmente relacionadas ao metabolismo de macronutrientes como as gorduras, carboidratos e proteínas<sup>14</sup>. Além disso, o GH leva a estimulação hepática e extra-hepática da secreção do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1) também chamado de somatomedina C<sup>1</sup>.

O IGF-1 irá estimular a proliferação e inibir a apoptose celular levando ao crescimento linear e o aumento da espessura óssea<sup>1</sup>. Além disso, atua no eixo hipotálamo-hipófise promovendo retroalimentação negativa, principalmente de forma indireta pela estimulação da secreção de somatostatina, resultando na diminuição da secreção do GH<sup>14</sup>.

No metabolismo dos lipídeos o GH atua aumentando a lipólise e os níveis de ácidos graxos livres e corpos cetônicos no plasma, priorizando a utilização de

gorduras e seus derivados como fonte de energia, assim, diminuindo a utilização de aminoácidos para esse fim<sup>14</sup>.

Em relação aos carboidratos o GH promove o aumento da saída da glicose hepática, da formação de depósitos de glicogênio hepático e elevação da glicemia<sup>18</sup>. Em contra partida o hormônio do crescimento diminui a captação de glicose em tecidos extra-hepáticos e a sensibilidade a insulina, levando a um estado de hiperinsulinismo secundário com a diminuição da tolerância à glicose e diabetes melito<sup>1</sup>.

No metabolismo das proteínas o GH irá aumentar a captação de aminoácidos e a síntese proteica principalmente nos músculos e em tecidos conectivos, visando gerar o crescimento dessas estruturas<sup>18</sup>.

### **3.3 Acromegalia**

A acromegalia é uma doença rara relacionada ao aumento da secreção de GH e IGF-1 com perda do controle dinâmico desses hormônios através dos mecanismos de feedback fisiológicos<sup>19</sup>. Isso resulta em aumento do número, amplitude e duração da secreção hormonal, com pulsos aleatórios durante o dia e perda dos picos noturnos característicos da população geral não acometida pela enfermidade<sup>16</sup>.

Caso a hipersecreção do hormônio do crescimento ocorra durante a infância ou adolescência antes do fechamento das epífises ele promoverá o crescimento linear exagerado levando ao gigantismo, entretanto, caso a hipersecreção de GH ocorra após o fechamento epifisário irá levar a acromegalia propriamente dita<sup>20</sup>.

Aproximadamente 98% dos pacientes com acromegalia apresentam um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma), desses 80% são macroadenomas (>10mm), raramente pode estar relacionado com a hipersecreção de GHRH, com a produção ectópica de GH ou ter relação com a acromegalia familiar (2%)<sup>14</sup>.

Epidemiologicamente a acromegalia pode ocorrer em todas as idades, porém tem maior prevalência entre os 30-50 anos, impactando na mesma proporção homens e mulheres, com tempo de diagnóstico variando de 5-10 anos com mediana de 5 anos no Brasil<sup>20</sup>. É uma doença com prevalência estimada de 2,8 a 13,7 casos por 100.000 pessoas e incidência de 2-11 novos casos/milhão, sendo extremamente subdiagnosticada devido ao caráter de progressão insidioso e a falta de acesso aos serviços de saúde<sup>20</sup>.

O quadro clínico é caracterizado pelo surgimento de desfiguração física, com alterações esqueléticas e de tecidos moles nas extremidades e na face, incluindo protuberâncias frontais do crânio, alterações articulares, fraturas vertebrais, macroglossia, prognatismo, aumento do nariz, lábios, orelhas, aumento das mãos dificultando assim, o uso de anéis e alianças e aumento dos pés que provocam mudanças no número de sapatos<sup>21</sup>.

Os sintomas articulares são comuns e pode haver artrose degenerativa gerando artralgia e incapacidade<sup>1</sup>. A galactorreia ocorre em algumas mulheres com acromegalia, habitualmente associada a hiperprolactinemia. Entretanto, pode ocorrer com excesso apenas de GH, pois este, por si, estimula a lactação<sup>21</sup>. Cerca de um terço dos homens com acromegalia desenvolve disfunção erétil e praticamente todas as mulheres desenvolvem irregularidades menstruais ou amenorreia<sup>21</sup>.

Além disso, a acromegalia pode levar a alterações visuais, cefaleia e hipotireoidismo pela compressão tumoral, e surgimento de doenças sistêmicas crônicas como diabetes melito tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiomegalia, dislipidemia, complicações respiratórias e insuficiência cardíaca<sup>1</sup>. Ademais, pode-se observar surgimento de pólipos intestinais e nódulos tireoidianos, que está relacionado a maior propensão para o desenvolvimento de neoplasias, especialmente em cólon e tireóide, seguidas por neoplasias de mama e próstata<sup>1</sup>.

### **3.3.1 Causas Hipofisárias**

Os tumores hipofisários exibem grande heterogeneidade de expressão hormonal e aspectos ultraestruturais, podendo apresentar pelo menos 5 subtipos de acordo com sua estrutura à microscopia eletrônica<sup>19</sup>.

Os dois subtipos mais prevalentes são compostos por somatotropinomas puramente secretores de GH, sendo eles os adenomas de células de GH densamente granuladas (30%) e os adenomas esparsamente granulados (30%), ambos de crescimento lento e clinicamente insidiosos<sup>19</sup>.

Existem ainda três subtipos de adenomas mistos, sendo eles os adenomas mistos secretores de GH e prolactina (PRL) que são compostos por somatotrofos e lactotrofos (25%), o adenoma de células mamossomatotróficas que tem maior prevalência em crianças (10%) e o adenoma de célula-tronco acidófila, que apresenta crescimento rápido e invasivo com grave hiperprolactinemia (2%)<sup>19</sup>.

Existem também os adenomas pluri-hormonais que secretam uma combinação de GH associado a PRL, FSH, LH, TSH, ACTH, podendo causar acromegalia associada a hiperprolactinemia, hipercortisolismo e/ou hipertireoidismo<sup>19</sup>.

Por fim, pode existir, mesmo que raramente, a associação da acromegalia com doenças genéticas como os adenomas hipofisários familiares isolados (FIPA), MEN-1 e MEN-4, Síndrome de McCune-Albright e Síndrome de acrogigantismo ligado ao X<sup>22</sup>.

### **3.3.2 Causas Extra- Hipofisárias**

As causas extra-hipofisárias estão relacionadas, em sua maioria, com adenomas hipofisários ectópicos secretores de GH que podem estar localizados na região supraselar, seio esfenoidal, na cavidade nasofaríngea ou no osso temporal petroso<sup>23</sup>. Outra causa extra-hipofisária que leva à acromegalia são tumores periféricos secretores de GH como tumores de ilhota pancreáticas intramesentéricas e linfomas não Hodgkin<sup>23</sup>. Além disso, a iatrogenia pela administração exógena do hormônio do crescimento é outra possível origem da acromegalia de causa extra-hipofisária<sup>24</sup>.

Ademais, o aumento da secreção central do GHRH devido a presença de hamartomas e gangliocitomas e a produção extra hipotalâmica do GHRH como nos casos de tumores carcinoides brônquicos e tumores neuroendócrinos pancreáticos também guardam relação com a ocorrência de acromegalia de causa extra-hipofisária<sup>23</sup>.

### **3.3.3 Complicações Sistêmicas**

#### **3.3.3.1 Complicações Cardiovasculares**

Os efeitos do GH sobre o sistema cardiovascular são a principal causa de mortalidade nos pacientes acromegálicos<sup>25</sup>. As alterações causadas pelo GH e IGF-1 no tecido cardiovascular foram examinadas em modelos animais que mostraram grande quantidade de receptores de ambos os hormônios tanto no tecido miocárdico como nos vasos sanguíneos<sup>26</sup>.

A maioria das alterações no tecido cardiovascular são ocasionadas pelo aumento do IGF-1 que atua promovendo a hipertrofia e hiperplasia dos cardiomiócitos, tem efeito inotrópico positivo por aumento da concentração de cálcio intracelular e



exerce influência indireta na regulação da resistência vascular periférica<sup>27</sup>. Tais efeitos resultam no aumento da remodelação cardíaca, levando a miocardiopatia acromegálica que cursa com estado hiperdinâmico, hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo e disfunções diastólicas e sistólicas<sup>28</sup>.

Além disso, a acromegalia pode levar a arritmias em aproximadamente 50% dos pacientes, sendo as arritmias ventriculares uma das principais causas de morte súbita<sup>28</sup>. Ademais, cursa com hipertensão arterial sistêmica (HAS) em cerca de 33% dos pacientes devido a diversos fatores como retenção de sódio, expansão do volume extracelular, resistência insulínica e hiperatividade simpática<sup>21</sup>.

O aumento da ocorrência de eventos cerebrovasculares não guarda relação direta com os efeitos sistêmicos da acromegalia, mas sim com o tratamento radioterápico<sup>29</sup>.

### **3.3.3.2 Complicações Respiratórias**

As repercussões respiratórias nos pacientes acromegálicos correspondem a aproximadamente 10 a 20% dos óbitos nesse grupo e são causadas por diversos fatores, variando de alterações anatômicas nos ossos e partes moles da região craniofacial até ao aumento da caixa torácica e volume pulmonar<sup>25</sup>.

Essas alterações podem resultar em síndrome da apneia do sono (SAS) que é observada em aproximadamente 70% dos pacientes com acromegalia ativa<sup>30</sup>. Isso se deve as alterações causadas pelo excesso de GH/IGF-1 que promovem o surgimento de macroglossia, edema de faringe e laringe, hipertrofia das cordas vocais e crescimento excessivo da mandíbula e maxila, levando ao componente obstrutivo encontrado nos pacientes acromegálicos com SAS<sup>25</sup>. Tal síndrome leva a roncos noturnos, má qualidade de sono e sonolência diurna, piorando significativamente a qualidade de vida desses pacientes. Além disso, pode favorecer o surgimento de HAS, arritmias cardíacas, doenças coronarianas, acidente vascular encefálico (AVE) e cardiomiopatia<sup>30</sup>.

Outra comorbidade associada é a insuficiência respiratória relacionada à acromegalia que está presente em 30-80% dos pacientes, explicada pelos efeitos originados da interação do GH/IGF-1 com o epitélio pulmonar, células musculares lisas, pneumócitos e pela ativação de macrófagos alveolares, causando efeitos proliferativos como a hipertrofia do tecido intersticial, aumento do número e tamanho dos alvéolos e volume pulmonar, entretanto irá diminuir a elasticidade pulmonar e a

força dos músculos inspiratórios e expiratórios resultando em aumento do volume residual pulmonar e elevação de áreas pouco ou não ventiladas do pulmão<sup>31</sup>.

### **3.3.3.3 Complicações Endócrinas**

A hiperprolactinemia é uma das principais complicações endócrinas associada a acromegalia, possivelmente pelo efeito gancho que reduz a capacidade de inibição da dopamina sob a secreção de prolactina e por efeito de massa tumoral com consequente compressão da haste hipofisária<sup>32</sup>.

Ademais, cerca de 25% dos adenomas hipofisários são co-secretores de GH e PRL levando a estados de hiperprolactinemia associadas ao aumento do GH sérico<sup>33</sup>. A galactorreia pode estar presente tanto em homens como em mulheres, não estando diretamente relacionada com a hiperprolactinemia, pois o aumento isolado de GH pode levar a esse quadro devido a interação desse hormônio com receptores de PRL localizados na mama<sup>1</sup>.

Em acromegálicos é comum o achado de hipogonadismo, estando presente em aproximadamente 45% dos pacientes com hiperprolactinemia no momento do diagnóstico<sup>34</sup>. As manifestações mais comuns em mulheres são as irregularidades menstruais e galactorreia, principalmente em pacientes portadoras de adenomas co-secretores<sup>35</sup>.

O hipopituitarismo é outra complicação observada nos pacientes acromegálicos, sendo definida pela deficiência de um ou mais hormônios hipofisários, estando relacionado com o aumento de mortalidade em adultos<sup>36</sup>. Tal complicação é atribuída a diversos fatores como o efeito de compressão tumoral, o aumento do feedback negativo da somatostatina devido aos altos níveis de GH tumoral e como resultado do tratamento cirúrgico e radioterápico<sup>37</sup>. Ao longo dos anos foi notado uma diminuição da ocorrência de hipopituitarismo que pode estar relacionado com o avanço das técnicas cirúrgicas, maior utilização de terapia farmacológica e redução do tratamento com radioterapia<sup>6</sup>.

A deficiência de ACTH levando a insuficiência adrenal foi vista em cerca de 20% dos pacientes e o hipotireoidismo central em cerca de 9%<sup>38</sup>. Ademais o hipogonadismo com deficiência de LH/FSH foi relatado em até 70% das mulheres em idade reprodutiva e 50% dos homens no momento do diagnóstico, contribuindo para a melhor observação deste fator<sup>34</sup>.

#### **3.3.3.4 Complicações Metabólicas**

O hormônio do crescimento impacta no metabolismo da glicose influenciando a sua secreção e ação<sup>39</sup>. Apesar do GH estimular a secreção de insulina e aumentara proliferação de células beta pancreáticas ele causa um aumento da resistência insulínica por meio de diversos mecanismo, sendo o principal, o aumento dos ácidos graxos livres, seguido pela diminuição dos transportadores de glicose (GLUT)-1 e 4 e pelo bloqueio da ação insulínica no tecido adiposo<sup>39</sup>.

Ademais, recentemente foi constatado outro mecanismo pelo qual o GH leva a resistência insulínica, sendo por meio da indução de um estado inflamatório no tecido adiposo devido a estimulação da transcrição de genes relacionados às adipocinas<sup>40</sup>. Tais efeitos metabólicos levam a um estado de hiperglicemia e hiperinsulinismo secundário, fazendo com que cerca de 30% dos pacientes acromegálicos desenvolvam DM2<sup>41</sup>.

O GH também influencia diretamente no metabolismo dos lipídeos, levando a uma priorização metabólica da utilização desse nutriente em detrimento do consumo de glicose e proteínas como fonte de energia. Esse efeito é alcançado pelo aumento da lipólise e conseqüente liberação ácidos graxos livres na circulação e sua transformação em Acetil-CoA para a utilização como fonte energética<sup>17</sup>.

Além disso, o GH irá inibir a enzima lipoproteína lipase impedindo a hidrolise das moléculas de triglicerídeos promovendo seu acúmulo causando redução na lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento das partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), levando o aumento do efluxo de ácidos graxos livres para o fígado e a resistência insulínica<sup>42</sup>.

Em vista disso, as alterações metabólicas apresentadas contribuem para elevação do risco cardiovascular, uma vez que há desenvolvimento de DM2 e dislipidemia, principalmente naqueles sem controle de doença adequado, predispondo a eventos cerebrovasculares<sup>17</sup>.

#### **3.3.3.5 Complicações Neoplásicas**

O GH e o IGF-1 promovem a proliferação e diferenciação celular, síntese proteica, angiogênese e inibição da apoptose, fatores que teoricamente favorecem o desenvolvimento tumoral. Todavia, o IGFBP-3 e o receptor de IGF-1 atuam limitando o crescimento tumoral<sup>43</sup>.

No passado a acromegalia não controlada foi associada a elevação da ocorrência de neoplasias e aumento da mortalidade em pacientes acromegálicos em cerca de 15-24% dos casos, sendo que a principal neoplasia maligna foi o câncer colorretal seguido por câncer de tireoide, mama e próstata<sup>4</sup>.

Apesar das complicações cardiovasculares e respiratórias serem consideradas as principais causas de mortalidade em pacientes acromegálicos, dados mais recentes mostram que as complicações neoplásicas podem ter superado as demais<sup>6</sup>. Contudo, devido ao surgimento de neoplasias ser diretamente relacionado a idade não se sabe se tal achado reflete o aumento da sobrevida dos pacientes pelos avanços terapêuticos<sup>44</sup>.

A relação da acromegalia e a ocorrência de câncer colorretal, permanece controversa na literatura com alguns estudos mostrando aumento em cerca de 4,9 vezes na prevalência desse tipo de câncer em comparação a população geral, enquanto outros não mostram relação<sup>45</sup>. Entretanto, está bem definida a relação entre acromegalia e o aumento da ocorrência de pólipos intestinais, isso é resultado da ação proliferativa que o GH e o IGF-1 exercem nas células epiteliais colônicas<sup>46</sup>. Devido a isso é preconizado pelas diretrizes da *Endocrine Society*<sup>8</sup> que todos os pacientes com acromegalia sejam submetidos a colonoscopia no diagnóstico e a cada 5 anos caso seja detectado algum pólipo durante o primeiro exame ou se o paciente estiver com IGF-1 persistentemente elevado<sup>8</sup>.

Além disso, o IGF-1 hepático promove a proliferação nas células tireoidianas a partir da sua ação direta no tecido glandular e por secreção autócrina de IGF-1 pelas células da tireoide em resposta ao GH<sup>47</sup>. Além disso, o GH tem um papel permissivo do crescimento do tecido glandular tireoidiano por potencializar os efeitos do TSH<sup>48</sup>.

Em vista disso, nota-se um aumento do achado de bóciós e nódulos tireoidianos em pacientes acromegálicos com uma prevalência variando de 43% a 75,6%. Diferentemente da população geral em que as mulheres apresentam cerca de 3-4 vezes mais chance de desenvolver nódulos tireoidianos nos pacientes acromegálicos essa relação é perdida com homens e mulheres apresentando prevalências comparáveis<sup>4</sup>.

Em relação a associação entre acromegalia e câncer de tireoide os estudos se mostraram controversos, alguns evidenciando aumento dos casos nessa população e outros não mostraram relação. O principal tipo de neoplasia maligna de tireoide

encontrada nestes pacientes é o carcinoma papilífero de tireoide, porém não houve variação da prevalência em relação à população geral segundo a literatura<sup>49</sup>.

### **3.3.3.6 Complicações Osteoarticulares**

O GH e o IGF-1 medeiam a ação do paratormônio (PTH) e exercem efeito anabólico sob a massa óssea devido a estimulação da formação e diferenciação de novos osteoblastos, aumento de osteoprotegerina e pela potencialização do acúmulo de matriz óssea<sup>50</sup>.

Em outra análise, a exposição a longo prazo ao GH e IGF-1 aumentam o turnover ósseo, causando elevação da reabsorção da matriz óssea. Os mecanismos pelos quais isso acontece ainda não estão bem elucidados, porém é proposto que se deve ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- alfa<sup>51</sup>. Além disso, foi observado em estudos com ratos transgênicos que o aumento da expressão de GH/IGF-1 levou ao incremento do volume em ossos trabeculares, porém teve impacto negativo na microestrutura óssea<sup>52</sup>.

O GH também atua sob o tecido cartilaginoso, levando a produção de IGF-1 pelos condrócitos, que resulta em proliferação e hipertrofia celular, com aumento da deposição de colágeno tipo 2 nas epífises ósseas<sup>53</sup>. Tal processo, com o passar do tempo leva a alterações irreversíveis como deterioração da arquitetura articular e a formação de cicatrizes<sup>54</sup>.

Devido a essas alterações a artropatia é comum nos pacientes acromegálicos ocorrendo em cerca de 70%. As articulações mais afetadas são as do ombro, joelho e quadril, impactando diretamente na funcionalidade e na qualidade de vida (QV) dos pacientes<sup>1</sup>.

Outras alterações observadas são a formação de osteócitos, principalmente nas vertebrais, e o surgimento de síndrome do túnel do carpo, devido ao aprisionamento do nervo mediano que ocorre em cerca de 20-64% dos pacientes<sup>1</sup>. Ademais, indivíduos com acromegalia possuem risco 8 vezes maior para fraturas vertebrais quando comparados a população geral, com até 60% dos pacientes apresentando alguma fratura do tipo, em especial aqueles com doença ativa<sup>1</sup>.

## **3.4 Diagnóstico**

Todo paciente com aumento de extremidades e alterações faciais, juntamente com quadro clínico diverso, incluindo cefaleia, sudorese excessiva, hipertensão

arterial sistêmica, apneia do sono, oligomenorréia, artralgia e DM2, deve ser investigado para acromegalia<sup>7</sup>. A dosagem sérica de IGF-1, por imunoensaio ou cromatografia líquida, não possui variação ao longo do dia, portanto, é o método de escolha quando há suspeita de hipersecreção de GH.

Para confirmação diagnóstica são recomendadas duas dosagens, principalmente quando o resultado está próximo ao limite superior da normalidade ou quando o quadro clínico não é condizente com o valor sérico. Sendo importante ressaltar que o IGF-1 circulante sofre aumento na adolescência e gravidez, e declínio com o passar da idade, logo, os valores de referência são adaptados para cada faixa etária<sup>55</sup>.

A dosagem sérica de GH após a administração de glicose oral (75g), a cada 30 minutos por 2 horas, pode auxiliar o diagnóstico. Em indivíduos normais, os níveis de GH tendem a decrescer para valores  $<0,5\mu\text{g/L}$ , enquanto que acromegálicos falham em suprimir os níveis séricos desse hormônio, com valores  $>1\ \mu\text{g/L}$ . Entretanto, o ponto de corte deste método é motivo de debates<sup>8</sup>.

O diagnóstico da acromegalia é laboratorial, e a confirmação ocorre através dos exames supracitados. Após o diagnóstico, torna-se necessário a realização de ressonância magnética de sela túrcica para detecção de adenoma hipofisário, presente em 97,8% dos casos<sup>56</sup>.

Nos pacientes em que não há existência de tumor na sela túrcica, exames de imagem torácicos e abdominais se fazem importantes para localizar fontes ectópicas<sup>57</sup>. Geralmente, o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de 5 a 10 anos, sendo o atraso diagnóstico associado ao aumento da mortalidade e piora da qualidade de vida, ressaltando a importância do diagnóstico e manejo precoce<sup>58</sup>.

Além disso, faz-se necessário investigação de comorbidades associadas a acromegalia, uma vez que essas possuem impacto direto na qualidade de vida e morbimortalidade. Portanto, é recomendado a realização de aferição de pressão arterial, eletrocardiograma, ecocardiograma, polissonografia, glicemia e avaliação de hormônios da hipófise anterior (especificar aqui quais hormônios), densitometria óssea, colonoscopia e a realização de questionários de qualidade de vida relacionados à saúde, como o AcroQoL<sup>59</sup>.

### 3.5 Tratamento

O tratamento da acromegalia tem como objetivo a redução de mortalidade, pela diminuição dos níveis de GH e sua ação, indicada pela dosagem de IGF-1. Além disso, busca-se a qualidade de vida do paciente portador dessa doença, pela resolução dos sinais e sintomas típicos e efeito de massa tumoral. A ressecção do tumor é o método de escolha e capaz de garantir remissão de doença, entretanto, em metade dos pacientes o tratamento adjuvante se faz necessário, através da terapia medicamentosa, que possui três classes de medicamentos disponíveis: análogos de somatostatina (lanreotide, ocreotide), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e antagonista dos receptores de GH (pegvisomanto), e a radioterapia, que representa a terceira-linha de tratamento<sup>60</sup>.

É importante ressaltar que em pacientes que se recusam a fazer o procedimento cirúrgico, baixa expectativa de sucesso cirúrgico, pela extensão tumoral no seio cavernoso ou grau de invasão a dura mater), risco cirúrgico elevado e sem efeito de massa tumoral, pode-se lançar mão de terapia medicamentosa pré-operatória com análogos de somatostatina, principalmente, naqueles com apneia do sono ou falência cardíaca<sup>59</sup>.

A cirurgia para ressecção tumoral é o pilar central no tratamento da acromegalia, entretanto, depende estritamente da expertise do neurocirurgião, condições anatômicas e níveis séricos de GH pré-operatórios para que se alcance a remissão e controle de doença e minimização de complicações pós-operatórias como epistaxe, fístula liquórica, hemorragia, meningite, AVE, diabetes insipidus, hiponatremia e hipopituitarismo<sup>61</sup>. A via transfeinodal é preferível em relação a via transcraniana, com uma taxa de remissão doença superior a 90% naqueles com microadenomas hipofisários, ou seja, menores que 1cm em seu maior diâmetro, já em macroadenomas a remissão varia entre 50-60% após o procedimento cirúrgico. Além disso, essa via tem boa ação na descompressão do quiasma óptico em pacientes com comprometimento de acuidade visual por efeito de massa tumoral. Em cirurgias experientes a mortalidade perioperatória é inferior a 1%<sup>62</sup>.

Os análogos de somatostatina (SRLs) constituem a primeira-linha de tratamento medicamentoso. Tal classe é capaz de reduzir a secreção de GH pela hipófise anterior, além de exercer efeito antitumoral, por meio da ativação de vias de sinalização antiproliferativas a pró-apoptóticas. É representada pelas drogas de 1ª geração, lanreotide e ocreotide, e 2ª geração, pasireotide. Os fármacos de primeira

geração se ligam ao receptor SSTR-2 e, secundariamente, ao SSTR-5. Cerca de 54% dos pacientes em uso da terapêutica atingem o controle dos níveis séricos de IGF-1, e a taxa de resposta bioquímica depende de fatores como idade, sexo, nível basal de

GH e IGF-1 e fatores tumorais intrínsecos<sup>63,64</sup>. Já o representante da segunda geração, pasireotida, age sobre os receptores SSTR-1, 2, 3, 4 e 5, e possui maior eficácia que os fármacos de 1ª geração no controle do GH, além de que, aproximadamente 20% dos pacientes que não obtiveram controle com o lanreotida ou ocreotida conseguem atingir o controle bioquímico com a utilização de pasireotida<sup>65,66</sup>.

Os efeitos adversos são similares entre as gerações, sendo possível observar repercussões gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal e colelitíase. Diabetes mellitus e hiperglicemia são mais comuns com o uso de pasireotida<sup>66</sup>.

A cabergolina é um fármaco agonista dos receptores de dopamina D2, utilizado off-label para o tratamento da acromegalia. A normalização dos níveis de IGF-1, ocorrem em 34% dos pacientes que utilizam cabergolina em doses entre 0,3-7mg/semana, e a melhora bioquímica está relacionada a menor valor basal de IGF-1 e radioterapia prévia. Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, cefaleia, congestão nasal e constipação<sup>67</sup>.

O pegvisomanto é um antagonista dos receptores de GH, utilizado como adjuvante a terapia medicamentosa em pacientes que não obtiveram boa resposta aos análogos de somatostatina. A utilização desse fármaco normaliza os níveis de IGF-1 em 75% dos pacientes, e sua resposta é melhor em pacientes com baixos níveis basais de IGF-1 e baixo índice de massa corporal. Os efeitos adversos incluem aumento de transaminases hepáticas, *rash* cutâneo e reações locais no local de aplicação<sup>68</sup>.

A radioterapia constitui uma opção terapêutica indicada para os pacientes sem remissão de doença pós-resssecção tumoral, e naqueles que não tem boa resposta ou apresentam intolerância ao tratamento medicamentoso. Pode ser realizada por radiação convencional ou radiação estereotáxica (*Gamma knife*, *linear accelerator/CyberKnife* e *próton beam*). Em pacientes portadores de microadenomas hipofisários que estão distantes das estruturas da visão, pode-se lançar mão de radiocirurgia por radioterapia estereotáxica única<sup>69</sup>. O controle bioquímico ocorre em 60% dos pacientes após o tratamento radioterápico, entretanto, esse resultado ocorre após anos - cerca de 2 anos na radioterapia convencional e 3 anos na radioterapia estereotáxica -, sendo necessário a utilização de terapia medicamentosa interina até



a normalização bioquímica. O principal efeito adverso é o hipopituitarismo, que ocorre em 40-50% dos pacientes em até 5 anos, além disso, neuropatias ocorrem em uma parcela menor<sup>70</sup>.

### **3.6 Qualidade de Vida**

#### **3.6.1 Conceito**

De acordo com a organização mundial de saúde qualidade de vida é a “percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive em relação aos objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Essa definição inclui seis domínios principais: saúde física, estado psicológico, níveis de independência, relacionamento social, características ambientais e padrão espiritual<sup>71</sup>.

Atualmente a análise da QV nos pacientes está sendo cada vez mais relevante no cenário de saúde, devido a possibilidade de avaliar a percepção dos pacientes sobre a doença e seu respectivo tratamento<sup>71</sup>. Em vista disso, os instrumentos de avaliação de qualidade de vida se tornam de extremo valor para o acompanhamento dos impactos da doença na vida dos pacientes, permitindo avaliar domínios como capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental<sup>71</sup>.

#### **3.6.2 Qualidade de Vida nos Pacientes Acromegálicos**

A acromegalia é uma doença que cursa com diversas complicações como alterações fisionômicas, que impactam diretamente na autopercepção do paciente e na sua relação enquanto indivíduo social. Além disso, leva a alterações osteoarticulares que geram dor e limitação aos pacientes, condições que já foram relacionadas com a diminuição da qualidade de vida. Ademais, outras condições como cefaleia e as complicações metabólicas e endócrinas impactam negativamente na QV desses pacientes<sup>11</sup>.

Anteriormente a criação do questionário AcroQoL em 2004 por Webb e colaboradores a QV dos pacientes acromegálicos era analisada por meio de questionários genéricos como o EuroQol 5-D, que foi utilizado inicialmente em comparação com o AcroQoL, e o SF-36 que consiste em 36 itens, englobados em 8 escalas ou domínios<sup>11</sup>.

Todavia, devido às diversas alterações causadas pela acromegalia e seus respectivos impactos na QV um questionário específico se mostrou necessário para melhor avaliação desses pacientes, sendo criado o AcroQoL<sup>13</sup>.

### 3.6.3 AcroQoL

O AcroQoL é um questionário de qualidade de vida relacionado à saúde proposto e publicado em 2004 por Badia<sup>13</sup>, na língua espanhola, e posteriormente traduzido para língua inglesa, portuguesa, entre outras. É um questionário simples e feito para ser auto aplicado, entretanto, em certos casos faz-se necessário que seja aplicado em forma de entrevista<sup>13</sup>.

Contém 22 questões objetivas que são avaliados através de dois domínios, físico (oito itens) e psicológico (14 itens), sendo o último dividido em aparência e relações pessoais. Cada questão tem 5 respostas possíveis seguindo a escala de Likert, categorizadas em “sempre, quase sempre, às vezes, raras vezes e nunca” que vão, respectivamente, de 5 (melhor) até 1 (pior). Quanto maior for a pontuação, melhor era a qualidade de vida esperada. A pontuação vai de 8 até 40 no domínio físico e 14 a 70 no domínio psicológico, sendo que a pontuação global pode ir de 22 (pior qualidade de vida) até 110 (melhor qualidade de vida).

Para padronizar os resultados e facilitar a interpretação, o resultado final é obtido através da utilização da seguinte fórmula:

$$Y = \left[ \frac{(X) - \min}{(\max - \min)} \right] \times 100$$

Onde “Y” representa o resultado recalculado, “X” a soma de todos os itens do domínio específico ou do resultado global, “min” representa a mínima pontuação obtida globalmente ou no domínio específico, e “max” a máxima pontuação que pode ser alcançada no resultado global ou no domínio<sup>72</sup>.

Questionários desenvolvidos especificamente para uma doença/condição são mais propensos a avaliar a autopercepção de saúde, trazendo as individualidades do paciente à tona e auxiliando a triagem daqueles que exigem avaliação adicional, logo, ajustes no manejo terapêutico. Além disso, o AcroQoL tem sido utilizado de forma longitudinal para avaliar o impacto de intervenções ou tratamentos na qualidade de vida relacionada à saúde nos acromegálicos<sup>73</sup>.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa está eticamente em concordância com o Código de Nuremberg e com a Declaração de Helsinki. Ademais, o projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Estado do Pará, que é a instituição proponente, sob CAAE 64581817.9.0000.5169 e parecer nº 3.593.980.

### **4.2 Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional e transversal de análise quantitativa.

### **4.3 Local do Estudo**

A pesquisa foi realizada no ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas do Centro Universitário do Estado do Pará (CEMEC/CESUPA).

### **4.4 População e Amostra do Estudo**

A população do estudo foi composta de pacientes com diagnóstico clínico e bioquímico de acromegalia atendidos no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA entre os meses de janeiro de 2021 e agosto de 2022.

### **4.5 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo pacientes portadores de acromegalia que estavam em acompanhamento regular no ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA e que preencheram o questionário AcroQoL até agosto de 2022.

Os pacientes acromegálicos incluídos neste estudo preencheram os seguintes critérios diagnósticos: dosagem sérica de GH basal (randômico)  $>0,4\text{mg/L}$  e/ou IGF-1 elevado para a idade; nadir do GH  $>0,4\text{mg/L}$ , após teste oral de tolerância a glicose (TOTG) com dosagem de GH a cada 30 minutos durante 2 horas.

### **4.6 Variantes Estudadas**

As variáveis estudadas dados sociodemográficos (sexo e idade), clínicos (tempo de diagnóstico, tamanho do tumor no diagnóstico, sendo macroadenoma se  $>1\text{cm}$ , comorbidades associadas, alterações fisionômicas e hábitos de vida),

laboratoriais (GH e IGF-1) e terapêuticos (controle de doença: IGF-1 menor ou igual 1,2 vezes o limite superior da normalidade adequado para a idade, tratamento medicamentoso atual, cirúrgico e radioterápico). Os dados foram de responsabilidade dos pesquisadores, e coletados a partir de protocolo de pesquisa (Apêndice X) pré-estabelecido pelos pesquisadores, e não foram utilizados para outros fins que não os direcionados para objetivos do presente trabalho.

#### **4.7 Análise dos Dados**

Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel, Bioestat 5.5 e GraphPad Prism 8.4.2. Todos os testes foram executados com o auxílio do software Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas por frequência e percentagem.

Foram calculados intervalos de confiança de 95% para a proporção para inferir como as prevalências se comportam em relação à população de onde foram obtidas. Para comparar uma variável numérica entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student, ou o equivalente não paramétrico teste de Mann-Whitney. Para comparar uma variável numérica entre mais de dois grupos, foi usada ANOVA, ou seu equivalente não paramétrico Kruskal-Wallis, conforme o caso, sendo que o resultado significativo foi detalhado por múltiplas comparações entre grupos tomados dois a dois, com ajuste do p-valor. A correlação de Pearson ou Spearman foram usadas para avaliar a relação entre duas variáveis quantitativas. Os resultados com  $p \leq 0,05$  (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização da Amostra

O ambulatório de Hipófise e Adrenal do Centro de Especialidades Médicas do CESUPA teve 64 pacientes com diagnóstico de acromegalia cadastrados até agosto de 2022. Destes, 68,8% estavam em acompanhamento regular até o período do presente estudo e 31,2% perderam o seguimento clínico. Dentre os que pararam de acompanhar, o principal motivo foi a perda de seguimento, conforme a tabela 1.

**Tabela 1 - Motivos da descontinuidade no acompanhamento dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Motivo abandono</b>		
Perda de Seguimento	14	70,0
Faleceu	2	10,0
Mudou de Cidade	2	10,0
Mudou de Serviço	2	10,0

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos 44 pacientes com atendimento regular no serviço, 29 (65,9%) foram incluídos na pesquisa pois completaram a avaliação do AcroQoL. Maior parte era do sexo feminino. A idade variou de 24 a 74 anos e a faixa etária mais prevalente foi a de 40 a 59 anos, com média de  $50,1 \pm 14,2$  anos, conforme a tabela 2.

**Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Sexo</b>		
Feminino	18	62,1
Masculino	11	37,9
<b>Idade</b>		
De 20 a 39 anos	9	31,0
De 40 a 59 anos	12	41,4
De 60 a 73 anos	8	27,6

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Os valores do AcroQoL global variaram de 33,0 a 93,2 pontos, apresentando média  $66,0 \pm 14,7$  pontos. Os valores de AcroQoL domínio físico variaram de 18,8 a 96,9, com média  $64,6 \pm 17,6$ . AcroQoL domínio psicológico variou de 37,5 a 94,6, com média  $67,4 \pm 16,7$  (Tabela 3).

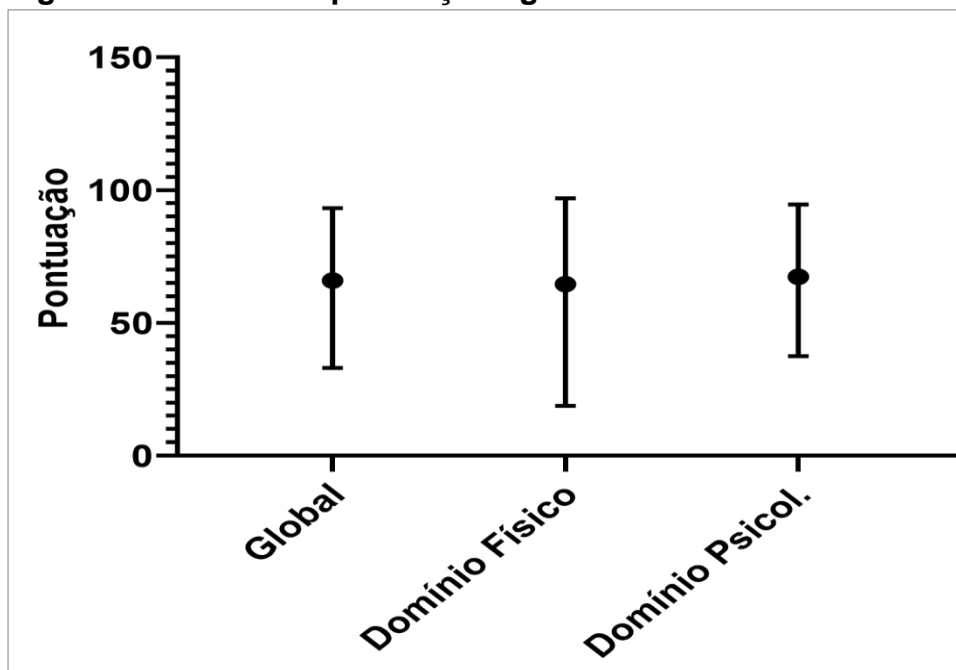
**Tabela 3 - Resultados obtidos pela ferramenta AcroQoL em pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Média $\pm$ DP	Máximo	Mínimo
<b>Global</b>	66,0 $\pm$ 14,7	93,2	33,0
<b>Domínio Físico</b>	64,6 $\pm$ 17,6	96,9	18,8
<b>Domínio Psicol.</b>	67,4 $\pm$ 16,7	94,6	37,5

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A Figura 1 exibe graficamente estas informações

**Figura 1 – Média das pontuações globais e de domínios do AcroQoL.**



Fonte: Protocolo de Pesquisa

A maior parte dos indivíduos tinham mais de 10 anos de tempo de diagnóstico. Dos pacientes da amostra, 15 apresentaram macroadenoma (51,7%), conforme tabela 4.

**Tabela 4 - Diagnóstico de acromegalia nos pacientes acromegálicos atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Tempo de Diagnóstico</b>		
<1 Ano	1	3,4
Até 5 Anos	8	27,6
Até 10 Anos	8	27,6
>10 Anos	12	41,4
<b>Tamanho Tumor no Diagnóstico*</b>		
Macroadenoma	13	92,5
Microadenoma	2	7,5

Fonte: Protocolo de Pesquisa

\*Somente 15 pacientes apresentavam registro de tamanho do tumor ao diagnóstico.

Pode-se observar a maior parte (23 ou 79,3%) usava lanreotide e 14 (48,3% dos indivíduos usavam cabergolina. Somente um indivíduo utilizava antagonista de GHR (Tabela 5).

**Tabela 5 - Tratamento medicamentoso dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Análogo de Somatostatina</b>		
Não	6	20,7
Lanreotide	23	79,3
<b>Agonista Dopaminérgico</b>		
Não	15	51,7
Cabergolina	14	48,3
<b>Antagonista de GHR</b>		
Não	28	96,6
Pegvisomanto	1	3,4

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A Tabela 6 exibe a regularidade do tratamento para os pacientes em uso de lanreotide, sendo considerados como regular aqueles em utilização de acordo com prescrição, e irregular os que tinham o medicamento prescrito, mas não estavam realizando aplicação há pelo menos 28 dias.

**Tabela 6 - Regularidade do tratamento dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem
<b>Tratamento Regular</b>		
Regular	14	60,9
Irregular	9	39,1

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A maior parte (23 ou 79,3%) dos pacientes passou por algum tipo de cirurgia e somente 6 (20,7%) não realizaram tratamento cirúrgico. Dos que não realizaram, 2 possuíam diagnóstico recente e estavam em programação cirúrgica, e, portanto, ainda estavam sem tratamento, 2 não realizaram a cirurgia devido a alto risco cirúrgico, porém estavam fazendo tratamento medicamentoso com cabergolina e lanreotide, e os outros 2 se recusaram a fazer o procedimento e não estavam em um regime de tratamento medicamentoso. Ademais, 5 pacientes (17,2%) foram submetidos em algum momento do tratamento a radioterapia (Tabela 7).

**Tabela 7 – Realização de procedimento cirúrgico e radioterápico nos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem
<b>Cirurgia*</b>		
Não	6	20,7
Sim	23	79,3
<b>Radioterapia</b>		
Não	24	82,8
Sim	5	17,2

Fonte: Protocolo de Pesquisa

\*Dos 23 pacientes que realizaram procedimento cirúrgico, 8 (34,8%) haviam realizado mais de uma cirurgia e 15 (65,2%) realizaram somente uma.

Dentre os pacientes analisados, 16 (55,2%) tiveram complicações cardiovasculares. Destes todos tinham HAS (Tabela 8).



**Tabela 8 – Complicações cardiovasculares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem	IC95%
<b>Complicações Cardiovasculares</b>			
HAS	16	100,0	75,9 - 100,0
Evento Isquêmico	2	12,5	2,2 - 39,6
Arritmia	1	6,3	0,3 - 32,3

Fonte: Protocolo de Pesquisa

As complicações metabólicas foram as mais prevalentes entre os pacientes incluídos na pesquisa, totalizando 24 pacientes (82,8%) com as mesmas, conforme a Tabela 9.

**Tabela 9 - Complicações metabólicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem	IC95%
<b>Complicações Metabólicas</b>			
Dislipidemia	17	70,8	48,8 - 86,6
DM2	17	70,8	48,8 - 86,6
Obesidade	5	20,8	7,9 - 42,7

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dentre os 29 pacientes analisados, 21 (72,4%) apresentaram complicações endócrinas, sendo o grupo de complicações com a segunda maior prevalência. Destes, 81% tiveram hipotireoidismo (Tabela 10).

**Tabela 10 - Complicações endócrinas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem	IC95%
<b>Complicações Endócrinas</b>			
Hipotireoidismo	17	81,0	57,4 - 93,7
Hipogonadismo	11	52,4	30,3 - 73,6
Hipocortisolismo	5	23,8	9,1 - 47,5
Deficiência de GH	1	4,8	0,2 - 25,9

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Mais da metade (16 ou 55,2%) teve complicações osteoarticulares, e destes, 13 tiveram artralgia. (Tabela 11)

**Tabela 11- Complicações osteoarticulares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem	IC95%
<b>Complicação Osteoarticular</b>			
Artralgia	13	81,3	53,7 - 95,0
Osteoporose	4	25,0	8,3 - 52,6
Alteração de Coluna Vertebral	3	18,8	5,0 - 46,3
Osteopenia	3	18,8	5,0 - 46,3

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos pacientes incluídos na amostra foi observado algum tipo de alteração neoplásica, benigna ou maligna em 44,8% (13 pacientes), sendo que destes, 84,6% tiveram nódulo tireoidiano (Tabela 12).

**Tabela 12 - Complicações neoplásicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem	IC95%
<b>Complicação Neoplásica</b>			
Nódulo Tireoidiano	11	84,6	53,7 - 97,3
Adenoma Colônico	1	7,7	0,4 - 37,9
Câncer de Próstata	1	7,7	0,4 - 37,9
Câncer Papilífero de tireoide	1	7,7	0,4 - 37,9

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Considerando os 29 participantes 41,4% dos indivíduos tinham alteração de campo visual (Tabela 13).

**Tabela 13 – Alteração de campo visual nos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Percentagem
<b>Alteração de campo visual</b>		
Não	17	58,6
Sim	12	41,4

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Mais da metade (16 ou 55,2%) tinha alterações fisionômicas (Tabela 14).

**Tabela 14 - Alterações fisionômicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Alterações Fisionômicas</b>		
Não	2	6,9
Sim	16	55,2
Não Informado	11	37,9

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A tabela 15 apresenta os hábitos de vida dos pacientes estudados, foi visto que 79,3% dos pacientes não era etilista e a maior parte 82,8% era sedentária. O aspecto tabagismo não pôde ser avaliado pela falta de informações registradas em prontuário.

**Tabela 15 - Hábitos de vida dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Frequência	Porcentagem
<b>Etilismo</b>		
Não	23	79,3
Sim	5	17,2
Não Informado	1	3,4
<b>Sedentarismo</b>		
Não	4	13,8
Sim	24	82,8
Não Informado	1	3,4

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A Tabela 16 detalha os valores de GH e IGF-1 (LSN) registrados em prontuário na data mais próxima ao preenchimento do AcroQoL.

**Tabela 16 - Exames laboratoriais dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>GH</b>	12,4 ± 38,6	2,0	0,0	191,0
<b>IGF-1 (LSN)</b>	1,4 ± 1,0	0,9	0,1	3,7

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Dos pacientes incluídos na amostra 18 (62,0%) estavam controlados, 8 (27,5%) não controlados e 3 (10,3%) não tinham os parâmetros laboratoriais relatados no prontuário durante o período de coleta de dados. Em relação aos pacientes que não estavam controlados, 3 não faziam uso de medicação e outros 3 não haviam realizado procedimento cirúrgico.

## 5.2 Fatores Relacionados a Qualidade de Vida dos Pacientes

A pontuação dos escores global, físico e psicológico obtidos com a ferramenta AcroQoL não apresentou correlação estatística com as variáveis sexo, idade, tratamento regular com análogo de somatostatina, controle de doença e complicações endócrinas, metabólicos, osteoarticulares ou de campo visual.

A tabela 17 mostra uma análise comparativa entre indivíduos sedentários e não sedentários em relação a pontuação obtida nos escores do AcroQoL. Demonstrando correlação positiva entre a pratica regular de atividades físicas e o aumento da pontuação dos domínios global e psicológico.

**Tabela 17 - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e sedentarismo dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará.**

Variável	Não (n=4)	Sim (n=24)	p-valor
<b>Global</b>	80,1 ± 9,9	64,5 ± 14,0	0,038
<b>Domínio Físico</b>	78,9 ± 14,5	62,9 ± 17,2	0,110
<b>Domínio Psicol.</b>	80,8 ± 9,5	66,1 ± 16,5	0,042

Fonte: Protocolo de Pesquisa

A tabela 18 apresenta a correlação, obtida pelo método de Spearman, entre os valores de IGF-1 (LSN) dos pacientes incluídos no estudo e as pontuações obtidas com o AcroQoL.

**Tabela 18 – Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e o IGF-1 (LSN) dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC, Belém-Pará**

Variável	Mediana (IIQ)	n*	r	p-valor
<b>Global</b>	65,9 (20,4)	26	-0,04	0,853
<b>Domínio Físico</b>	62,5 (25,0)	26	0,08	0,711
<b>Domínio Psicol.</b>	69,6 (19,7)	26	-0,09	0,674

Fonte: Protocolo de Pesquisa

\*3 pacientes não possuíam resultados atuais de IGF-1 (LSN) no momento do preenchimento do AcroQoL e coleta de dados.

A correlação entre a média do domínio psicológico dos indivíduos sem complicações cardiovasculares e no grupo com alterações cardiovasculares diferiu significativamente ( $p=0,032$ ), conforme a tabela 19.

**Tabela 19 – Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e a presença de complicações cardiovasculares dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA, Belém-Pará.**

Variável	Não (n=13)	Sim (n=16)	p-valor
<b>Global</b>	60,3 ± 15,0	70,5 ± 13,2	0,066
<b>Domínio Físico</b>	61,6 ± 19,0	67,0 ± 16,6	0,424
<b>Domínio Psicol.</b>	60,0 ± 16,4	73,3 ± 14,8	0,032

Fonte: Protocolo de Pesquisa

Ao se correlacionar os indivíduos que não possuem alterações neoplásicas e o grupo com alterações neoplásicas, foi visto que os grupos difeririam significativamente, conforme tabela 12

**Tabela 20 - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL e a presença de alterações neoplásicas dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA, Belém-Pará.**

Variável	Não (n=16)	Sim (n=13)	p-valor
<b>Global</b>	62,3 ± 11,5	70,5 ± 17,3	0,159
<b>Domínio Físico</b>	65,4 ± 13,6	63,5 ± 22,1	0,782
<b>Domínio Psicol.</b>	61,3 ± 14,2	74,9 ± 17,0	0,030

Fonte: Protocolo de Pesquisa

### 5.3 Correlação entre os resultados obtidos pelo preenchimento do AcroQoL em anos anteriores e os valores obtidos no presente estudo.

A tabela 21 apresenta análise comparativa realizada pelo método de Pearson entre as médias de pontuação globais e de domínios do AcroQoL (1º AcroQoL) preenchido em anos anteriores e as médias de pontuação obtidas no presente estudo (2º Acroqol).

**Tabela 21 - Correlação entre a pontuação obtida no AcroQoL preenchido em anos anteriores (1º AcroQoL) e no presente estudo (2º AcroQoL) dos pacientes com acromegalia atendidos no Ambulatório de Hipófise e Adrenal CEMEC/CESUPA, Belém-Pará**

Variável	1º AcroQoL Média (DP)	2º AcroQoL Média (DP)	N	r	p-valor
<b>Global</b>	63,2 (28,1)	66,0 (14,7)	10	0,55	0,103
<b>Domínio Físico</b>	68,1 (30,5)	64,6 (17,6)	10	0,65	0,043
<b>Domínio Psicol</b>	60,4 (27,3)	67,4 (16,7)	10	0,44	0,200

Fonte: Protocolo de Pesquisa

## 6 DISCUSSÃO

A acromegalia é uma doença crônica, complexa e de difícil controle que cursa com diversas limitações e complicações, podendo impactar nas atividades sociais e econômicas. Em vista disso, a QV desses pacientes pode ser prejudicada, enfatizando a necessidade da sua avaliação, no intuito de melhorar manejo desses pacientes. No ambulatório de hipófise e adrenal do CEMEC-CESUPA houve 64 pacientes com diagnóstico de acromegalia cadastrados no serviço, destes 44 mantinham acompanhamento regular até a data na coleta de dados. Dentre os 44 pacientes em acompanhamento regular 29 (65,9%) optaram por participar do estudo ao preencher corretamente o questionário AcroQoL, demonstrando grande aceitação dos pacientes em participar da pesquisa.

O AcroQoL traz consigo questionamentos objetivos comuns a grande parte dos portadores dessa patologia<sup>13</sup>. A aplicação deste questionário trouxe à tona preocupações e anseios que muitas vezes não eram expostos pelos pacientes durante as consultas de seguimento, podendo-se perceber problemáticas que nunca haviam sido relatadas em prontuário e com grande impacto na qualidade de vida relacionada a saúde.

Após análise das pontuações obtidas, foi visto que o domínio físico apresentou menor pontuação média. Tal fato pode estar relacionado às limitações físicas e somáticas e seu impacto nas atividades da vida diária, como demonstra Albarel<sup>74</sup>. Ademais, o domínio psicológico está relacionado com alterações fisionômicas, que interferem na autoestima e na forma como o indivíduo interage em sociedade, condicionando o paciente ao comportamento introspectivo e ao isolamento<sup>74</sup>.

O manejo clínico da acromegalia tem como objetivo a redução da morbimortalidade, através do tratamento e prevenção de progressão de doença e comorbidades<sup>7</sup>. O controle de doença nos pacientes acromegálicos é dito quando os valores de IGF-1 séricos são menores ou iguais a 1,2 vezes o limite superior da normalidade, sendo utilizado como guia e marcador de manejo e resposta terapêutica<sup>7</sup>.

Dos pacientes que participaram do estudo 62% encontravam-se controlados bioquimicamente. Tal fato demonstra grande taxa de controle de doença no local em que o estudo foi conduzido, provavelmente ligado ao fato da maioria dos pacientes haver realizado procedimento cirúrgico e estar em regime de tratamento medicamentoso. Todavia, o presente estudo mostrou que não houve relação entre o controle de doença, assim como os níveis de IGF-1, e impacto positivo na pontuação do AcroQoL, seja no escore global ou nos domínios físico e psicológico.

Tal fato corrobora o que foi apresentado por Kyriakis<sup>75</sup>, em que pacientes com longos períodos de controle de doença apresentaram qualidade de vida pior quando comparados a indivíduos saudáveis, fato que está provavelmente relacionado com prejuízos na função física e/ou psicossocial advindos da acromegalia<sup>75</sup>. Sugere-se que esse achado decorra da irreversibilidade das limitações físicas, deformidades e comorbidades associadas à doença, que muitas vezes já se encontram instaladas no momento do diagnóstico, seja pelo caráter insidioso de progressão ou subdiagnóstico.

A ressecção cirúrgica tumoral é a primeira linha de tratamento para acromegalia<sup>7</sup>. Neste estudo, pode-se observar que a maioria dos pacientes realizou procedimento cirúrgico, e parte necessitou de uma segunda abordagem. O tamanho do tumor e o grau de invasão na sela túrcica são diretamente proporcionais a maior dificuldade operatória, e, portanto, presença de doença residual mesmo após o procedimento cirúrgico, havendo necessidade de novas abordagens e/ou instituição de tratamento medicamentoso, o que foi visto em grande parte da amostra, que em sua maioria possuíam macroadenomas hipofisários ao diagnóstico<sup>7</sup>.

Pode-se observar que grande parte dos pacientes fazia uso de Lanreotide, e

esses quando comparados aos pacientes que não utilizavam este medicamento ou estavam com o tratamento irregular, em relação ao uso do Lanreotide, não tiveram diferença estatística quando correlacionados a pontuações do AcroQoL. Entretanto os dados apresentados pela literatura são controversos<sup>76</sup>.

A radioterapia vem sendo utilizado em pacientes com curso de doença agressivo e refratariedade a outras modalidades de tratamento. Uma pequena parcela dos pacientes da amostra realizou radioterapia, seja pela ausência de indicação formal ou dificuldade de acesso ao serviço, não sendo identificada correlação com a pontuação do AcroQoL neste estudo. Entretanto, é bem relatado na literatura o impacto negativo da radioterapia na pontuação do AcroQoL.<sup>7,12</sup>

De acordo com Lima et al.<sup>77</sup>, a prática de atividades físicas regulares se mostrou relacionada a maiores pontuações em todos os domínios do AcroQoL. Já Hatipoglu et al. mostrou melhora da autoestima e percepção de saúde após a prática de atividades físicas em pacientes acromegálicos<sup>77</sup>. Tal fato entra em concordância com os dados analisados no presente estudo, em que o grupo de pacientes praticantes de atividades físicas regulares teve média global e do domínio psicológico, significativamente maior em relação ao grupo de indivíduos sedentários.

É importante ressaltar que os benefícios da atividade física estão diretamente relacionados com a melhora e prevenção de limitações osteoarticulares e complicações metabólicas, cardiovasculares e respiratórias advindas da acromegalia<sup>78</sup>. Em vista disso, o combate ao sedentarismo em pacientes acromegálicos se mostra uma estratégia importante no manejo geral e como instrumento para promover a melhoria da QV. Outras variáveis relacionadas aos hábitos de vida, como o etilismo, também foram pesquisadas nos pacientes da amostra, porém não tiveram relevância estatística quando comparadas com a pontuação do AcroQoL.

As complicações sistêmicas são a principal causa de mortalidade nos pacientes acromegálicos devido a hipersecreção prolongada de GH, resultando em diversas limitações físicas e psicológicas que impactam diretamente na QV. Após a avaliação das diversas comorbidades relacionadas à acromegalia, foi possível perceber que as complicações metabólicas tiveram maior prevalência entre os pacientes da amostra.

As duas principais comorbidades encontradas foram DM2 (70,8%) e dislipidemia (70,8%), seguidas por obesidade.



Esse número se mostrou maior em comparação com a literatura, que mostra prevalência de DM2 variando de 16-56% e dislipidemia variando de 13- 51%<sup>4</sup>.

De fato, as alterações metabólicas causadas pelo excesso de GH cursam com hiperinsulinismo secundário e aumento de ácidos graxos livres, o que está relacionado com o aumento das comorbidades citadas<sup>1</sup>. Todavia, tais alterações guardam relação direta com hábitos alimentares e estilo de vida. Dos pacientes que compunham a amostra, 82,8% eram sedentários e parte apresentou algum grau de obesidade, enfatizando a necessidade da orientação profissional para a realização de uma dieta saudável e estimulação a prática de atividades físicas, visando a melhoria da qualidade de vida a longo prazo.

As complicações endócrinas obtiveram elevada prevalência, sendo o hipotireoidismo a principal comorbidade, podendo ou não ser de origem central, seguidos do hipogonadismo. Ao contrário do esperado não houve relação entre a presença de comorbidades endócrinas com a diminuição da pontuação do AcroQoL. Tal fato está em discordância com a literatura, que demonstra que pacientes com hipogonadismo apresentam menor QV em relação a indivíduos sem esse tipo de complicação<sup>34</sup>. Todavia esse achado pode ser explicado pelo tamanho da amostra em questão e pelo fato dos pacientes que não apresentavam complicações endócrinas possuírem outras comorbidades secundárias a acromegalia.

As complicações osteoarticulares se mostraram presentes em mais da metade dos pacientes, sendo a artralgia a principal queixa relatada. Ao correlacionar a pontuação do AcroQoL com os indivíduos que apresentavam essas complicações, não foi observado impacto negativo nesta pontuação. Entretanto, no estudo de Wassenaar et al<sup>79</sup>, foi evidenciado que as limitações provenientes das alterações osteoarticulares causadas pelo excesso de GH causam diminuição da funcionalidade e da QV em pacientes acromegálicos tanto no domínio físico quanto no psicológico<sup>79</sup>. Dos pacientes inclusos na amostra, 55,2% apresentavam complicações cardiovasculares, sendo a HAS a principal. Pode-se perceber um aumento da pontuação obtida no domínio psicológico nos pacientes portadores de tais complicações. Entretanto, este achado se mostra em discordância com evidências externas, que demonstram as comorbidades cardiovasculares como as mais debilitantes e com maior impacto na QV, dentre as demais complicações<sup>74</sup>.

Dentre os pacientes da pesquisa, 44,8% apresentavam algum tipo de alteração neoplásica, benigna ou maligna. O principal achado foi o de nódulo tireoidiano, presente em 84,6% dos pacientes. Ademais, foi identificado, a presença de câncer de

próstata e carcinoma papilífero de tireoide em dois pacientes da amostra.

A literatura atual estabelece relação direta entre a acromegalia e o aumento da ocorrência de nódulos tireoidianos e outras alterações neoplásicas benignas, assim como foi observado no presente estudo<sup>7</sup>. Todavia, ainda não está claro a relação entre a acromegalia e o aumento da ocorrência de neoplasias malignas, como as identificadas nos pacientes da amostra<sup>44</sup>. Quando comparada a presença de alterações neoplásicas com a pontuação global e aos domínios do AcroQoL, pode-se perceber a presença de melhora no domínio psicológico dos pacientes acometidos por essas alterações, o que se apresenta de forma similar às comorbidades cardiovasculares.

A acromegalia pode cursar com diversas alterações de campo visual, sendo a de maior prevalência, a hemianopsia bi temporal causada pela compressão tumoral ao nível do quiasma ótico<sup>80</sup>. Isso resulta na diminuição do campo visual e da acuidade visual dos pacientes acometidos<sup>80</sup>. Dos pacientes que participaram da pesquisa, 41,4% apresentavam alteração de campo visual relatada no prontuário.

Tais alterações são mais prevalentes em pacientes que apresentam macroadenomas como demonstrado por Kan et al, que relatou em seu trabalho que as alterações de campo visual estão relacionadas com tamanho do tumor e grau de compressão sobre o quiasma ótico<sup>80</sup>. Ao contrário do esperado, não houve relação estatística significativa entre o achado de alteração visual e diminuição da pontuação do AcroQoL.

Buscou-se correlação entre a pontuação do AcroQoL obtida e pontuações de AcroQoL` s antigos preenchidos em outras oportunidades. Tal fato foi possível devido ao caráter crônico da acromegalia, o que implica no seguimento por longos períodos de tempo em serviços especializados como o local em que foi realizado o estudo. Foi possível identificar piora da pontuação média do domínio físico. Esse achado pode estar relacionado com o fato das alterações causadas pela doença possuírem caráter crônico e limitante. Ademais, somente 10 pacientes que preencheram o AcroQoL em anos anteriores mantiveram o acompanhamento regular e participarem do presente estudo, diminuindo o tamanho da amostra. Isto sugere a necessidade do preenchimento do questionário no momento do diagnóstico e da realização de aplicações regulares, para promover melhor análise comparativa e longitudinal da variação dos aspectos relacionados a QV abordados pelo AcroQoL durante o seguimento clínico dos pacientes.

É importante ressaltar as limitações do presente estudo, as quais podem vir a

influenciar na interpretação e generalização dos resultados. A amostra descrita neste trabalho compreendeu apenas pacientes que foram encaminhados ao serviço do Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC/CESUPA, não retratando, portanto, a totalidade da população de pacientes acometidos com acromegalia.

Ademais, a falta de informações contidas nos prontuários médicos analisados dificultou a coleta de dados referentes à amostra em questão. Ao mesmo tempo, por se tratar de um estudo transversal, não é possível avaliar a variabilidade da qualidade de vida relacionada a saúde ao longo do tempo, como por exemplo, na comparação da QV antes e depois do controle de doença.

Além disso, houve prejuízo na análise comparativa entre a pontuação do AcroQoL antigo e novo, devido à pequena quantidade de pacientes que realizaram o preenchimento de ambos os questionários.

No entanto, o presente estudo demonstra a importância da prática regular de atividades físicas em pacientes acromegálicos, no intuito de promover a reabilitação, auxiliar no tratamento das comorbidades e melhorar a qualidade de vida, gerando diminuição de morbimortalidade e possibilitando ao paciente melhorias em suas capacidades físicas e psicossociais.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a presença de fatores associados a qualidade de vida em pacientes acromegálicos por meio da utilização do questionário AcroQoL. Após análise dos dados, foi observado que a maioria dos pacientes da amostra eram do sexo feminino com idade variando de 24 a 74 anos, sendo a principal faixa etária de 40 a 59 anos.

A maioria dos pacientes tinham macroadenomas hipofisários e tempo de diagnóstico superior a 10 anos. Entre os pacientes da amostra, a maior parte havia feito tratamento cirúrgico e estava em um regime de tratamento medicamentoso. As complicações metabólicas foram as mais prevalentes, seguidas pelas endócrinas. Foi visto, alteração de campo visual em 41,4% dos pacientes e mais da metade tinha alterações fisionômicas.

Grande parte era sedentário e 17,2% eram etilistas. Dos pacientes incluídos na amostra, 62% eram controlados laboratorialmente e os valores de IGF-1 (LSN) variaram de 0,1 a 3,7. Observou-se maiores pontuações no questionário em pacientes que eram praticantes regulares de atividades físicas, assim como, nos que possuíam alterações neoplásicas e complicações cardiovasculares.

Em outra análise, não houve relação entre o controle bioquímico da doença e a pontuação do AcroQoL. Do mesmo modo, quando comparado a pontuação do questionário com variáveis como sexo, idade, etilismo, alteração visual, tratamento medicamentoso, complicações metabólicas, complicações endócrinas e complicações osteoarticulares, também não se estabeleceu relação com a pontuação do questionário.

Dos pacientes que compunham a amostra, 10 realizaram anteriormente o preenchimento do AcroQoL durante os anos de seguimento clínico. Pode-se observar piora da pontuação média do domínio físico quando comparado a pontuação do AcroQoL novo com a pontuação do AcroQoL antigo.

## REFERÊNCIAS

- 1 - VILAR, Lucio et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, v. 20, n. 1, p. 22-32, 3 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>. Acesso em: 21 set. 2022.
- 2 - Ballesteros-Herrera D, Briseño-Hernández P, Pérez-Esparza R, Portocarrero-Ortiz LA. Differences in quality of life between genders in acromegaly. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism [Internet]*. 3 fev 2021 [citado 16 set 2022];4(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/edm2.229> VILAR, Lucio et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*, v. 20, n. 1, p. 22-32, 3 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>. Acesso em: 21 set. 2022.
- 3 - Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *European Journal of Endocrinology [Internet]*. Set 2016 [citado 16 set 2022];175(3):181-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-16-0117>.
- 4 - Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary [Internet]*. Fev 2017 [citado 16 set 2022];20(1):46-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>.
- 5 - Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of Life in Patients with a Pituitary Adenoma. *Pituitary [Internet]*. 2003 [citado 16 set 2022];6(2):81-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000004798.27230.ed>
- 6 - Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P, \_\_ \_\_. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology [Internet]*. Maio 2017 [citado 16 set 2022];176(5):645-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-16-1064>.
- 7 - Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clinic Proceedings [Internet]*. Fev 2022 [citado 16 set 2022];97(2):333-46. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.11.007>.
- 8 - Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]*. Nov 2014 [citado 16 set 2022];99(11):3933-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>.

9 - Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health Outcomes in Acromegaly: Depression and Anxiety are Promising Targets for Improving Reduced Quality of Life. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 6 jan 2015 [citado 16 set 2022];5. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00229>.

10 - Webb SM, Badia X. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. Ago 2006 [citado 16 set 2022];155(2):269-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje.1.02214>.

11 - Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology* [Internet]. 5 fev 2015 [citado 16 set 2022];103(1):106-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000375451>.

12 - Badia X, Trainer P, Biermasz NR, Tiemensma J, Carreño A, Roset M, Forsythe A, Webb SM. Mapping AcroQoL scores to EQ-5D to obtain utility values for patients with acromegaly. *Journal of Medical Economics* [Internet]. 5 jan 2018 [citado 16 set 2022];21(4):382-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1419960>.

13 - Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Health and Quality of Life Outcomes [Internet]. 2004 [citado 16 set 2022];2(1):13. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-13>.

14 - Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. Mar 2008 [citado 16 set 2022];37(1):101-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>.

15 - Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* [Internet]. Dez 1999 [citado 16 set 2022];402(6762):656-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/45230>.

16 - Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, Thorner MO. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1 abr 1988 [citado 16 set 2022];81(4):968-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci113450>

17 - Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of Human Growth Hormone Secretion and Its Disorders. *Internal Medicine* [Internet]. 2002 [citado 19 out 2022];41(1):7-13. Disponível em: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.7>

18 - Møller N, Jørgensen JO. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1 abr 2009 [citado 19 out 2022];30(2):152-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>

19 - Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 22 mar 2011 [citado 16 set 2022];7(5):257-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40>.

20 - Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilsinson R. Epidemiology Of Acromegaly In The Newcastle Region. *Clinical Endocrinology* [Internet]. Jan 1980 [citado 16 set 2022];12(1):71-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb03135.x>

21 - Molitch ME. Clinical Manifestations of Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. Set 1992 [citado 16 set 2022];21(3):597-614. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(18\)30204-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(18)30204-4).

22 - Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO et al. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 18 dez 2014 [citado 16 set 2022];371(25):2363-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1408028>.

23 - Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth Hormone-Releasing Hormone-Producing Tumors: Clinical, Biochemical, and Morphological Manifestations\*. *Endocrine Reviews* [Internet]. Ago 1988 [citado 16 set 2022];9(3):357-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv-9-3-357>.

24 - Siebert DM, Rao AL. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. 22 jun 2018 [citado 16 set 2022];10(5):419-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1941738118782688>.

25 - Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1 fev 2004 [citado 16 set 2022];25(1):102-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>.

26 - Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth Hormone and the Heart. *Endocrine Reviews* [Internet]. Out 1994 [citado 16 set 2022];15(5):555-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv-15-5-555>.

27 - Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, Douglas PS, Ingwall JS, Morgan JP. Insulin-like Growth Factor-1 but Not Growth Hormone Augments Mammalian Myocardial Contractility by Sensitizing the Myofilament to Ca<sup>2+</sup> Through a Wortmannin-Sensitive Pathway. *Circulation Research* [Internet]. 13 jul 1998 [citado 16 set 2022];83(1):50-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.res.83.1.50>.

28 - Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. Nov 2011 [citado 16 set 2022];165(5):713-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-11-0408>.

29 - Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, Jaursch-Hancke C, Störmann S, Schopohl J. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary* [Internet]. 14 ago 2017 [citado 16 set 2022];20(6):635-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0827-5>.

30 - Attal P, Chanson P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 fev 2010 [citado 16 set 2022];95(2):483-95. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1912>.

31 - Allen JT, Bloor CA, Kedia RK, Knight RA, Spiteri MA. Expression of growth hormone-releasing factor, growth hormone, insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in human lung. *Neuropeptides* [Internet]. Abr 2000 [citado 16 set 2022];34(2):98-107. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/npep.2000.0802>.

32 - Oliveira MD, Abech DD, Barbosa-Coutinho LM, Ferreira NP. Macroprolactinoma aos 6 anos de idade dificuldades diagnósticas: difficulties in diagnosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. Set 1992 [citado 17 set 2022];50(3):397-401. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1992000300024>.

33 - Melmed S. Acromegaly. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 14 dez 2006 [citado 17 set 2022];355(24):2558-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmra062453>.

34 - Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stravou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clinical Endocrinology* [Internet]. Fev 2001 [citado 17 set 2022];54(2):183-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01214.x>



35 - Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, Qu X, Han T, Qu Y, Xu G. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: clinical analysis of 279 cases. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 14 fev 2012 [citado 16 set 2022];166(5):797-802. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-11-1119>.

36 - Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, Hawkins MM, Bates AS, Stewart PM. ACTH Deficiency, Higher Doses of Hydrocortisone Replacement, and Radiotherapy Are Independent Predictors of Mortality in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 nov 2009 [citado 17 set 2022];94(11):4216-23. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1097>

37 - Roelfsema F, Biermasz NR, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA. Diminished and Irregular Thyrotropin Secretion with Preserved Diurnal Rhythm in Patients with Active Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 jun 2009 [citado 17 set 2022];94(6):1945-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0174>.

38 - Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* [Internet]. Nov 2009 [citado 17 set 2022];19(11):1167-214. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0110>.

39 - Møller N, Jørgensen JO. Effects of Growth Hormone on Glucose, Lipid, and Protein Metabolism in Human Subjects. *Endocrine Reviews* [Internet]. 1 abr 2009 [citado 16 set 2022];30(2):152-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>.

40 - Olarescu NC, Bollerslev J. The Impact of Adipose Tissue on Insulin Resistance in Acromegaly. *Trends in Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Abr 2016 [citado 16 set 2022];27(4):226-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.02.005>.

41 - Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocrine-Related Cancer* [Internet]. Out 2017 [citado 17 set 2022];24(10):505-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/erc-17-0253>.

42 - Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerbäck S, Elander A, Björntorp P, Edén S. Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *The*

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism [Internet]. Mar 1995 [citado 16 set 2022];80(3):936-41. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.80.3.7883853>.

43 - Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 19 out 2010 [citado 16 set 2022];7(1):11-24. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.171>.

44 - Melmed S. CLINICAL PERSPECTIVE: Acromegaly and Cancer: Not a Problem? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Jul 2001 [citado 17 set 2022];86(7):2929-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7635>.

45 - Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic Screening and Follow-Up in Patients with Acromegaly: A Multicenter Study in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Jan 2005 [citado 17 set 2022];90(1):84-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0240>.

46 - Gadelha MR, Wildemberg LE, Bronstein MD, Gatto F, Ferone D. Somatostatin receptor ligands in the treatment of acromegaly. *Pituitary* [Internet]. Fev 2017 [citado 17 set 2022];20(1):100-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0791-0>.

47 - Tode B, Serio M, Rotella CM, Galli G, Francheschelli F, Tanini A, Toccafondi R. Insulin-Like Growth Factor-I: Autocrine Secretion by Human Thyroid Follicular Cells in Primary Culture\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Set 1989 [citado 17 set 2022];69(3):639-47. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem-69-3-639>.

48 - Tirosh A, Shimon I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. *Pituitary* [Internet]. 8 set 2016 [citado 17 set 2022];20(1):70-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0744-z>.

49 - Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* [Internet]. 9 jul 2013 [citado 17 set 2022];17(4):299-306. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0501-5>.

50 - DiGirolamo DJ, Mukherjee A, Fulzele K, Gan Y, Cao X, Frank SJ, Clemens TL. Mode of growth hormone action in osteoblasts. *VOLUME 282 (2007) PAGES 31666-31674. Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 10 abr 2009 [citado 16 set 2022];284(16):10992. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.a705219200>.

51 - Halse J, Melsen F, Mosekilde L. Iliac crest bone mass and remodelling in acromegaly. *Acta Endocrinologica* [Internet]. Maio 1981 [citado 16 set 2022];97(1):18-22. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/acta.0.0970018>.

52 - Lim SV, Marenzana M, Hopkinson M, List EO, Kopchick JJ, Pereira M, Javaheri B, Roux JP, Chavassieux P, Korbonits M, Chenu C. Excessive Growth Hormone Expression in Male GH Transgenic Mice Adversely Alters Bone Architecture and Mechanical Strength. *Endocrinology* [Internet]. Abr 2015 [citado 17 set 2022];156(4):1362-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1572>.

53 - Demarquay D, Dumontier MF, Tsagris L, Bourguignon J, Nataf V, Corvol MT. In vitro Insulin-Like Growth Factor I Interaction with Cartilage Cells Derived from Postnatal Animals. *Hormone Research* [Internet]. 1990 [citado 16 set 2022];33(2-4):111-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000181493>.

54 - Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and Skeletal Changes in Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* [Internet]. Set 1992 [citado 17 set 2022];21(3):615-31. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(18\)30205-6](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(18)30205-6).

55 - Bonert V, Carmichael J, Wu Z, Mirocha J, Perez DA, Clarke NJ, Reitz RE, McPhaul MJ, Mamelak A. Discordance between mass spectrometry and immunometric IGF-1 assay in pituitary disease: a prospective study. *Pituitary* [Internet]. 7 dez 2017 [citado 16 set 2022];21(1):65-75. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0849-z>.

56 - Lonser RR, Kindzelski BA, Mehta GU, Jane JA, Oldfield EH. Acromegaly without Imaging Evidence of Pituitary Adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 set 2010 [citado 16 set 2022];95(9):4192-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0570>.

57 - Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, Tirgari F, Dhall D, Bannykh S, Melmed S, Cooper O. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine* [Internet]. 15 set 2012 [citado 16 set 2022];43(2):293-302. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9790-0>.

58 - Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. Jun 2020 [citado 16 set 2022];182(6):523-31. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0019>.

59 - Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management Of Endocrine Disease: Individualised management of acromegaly. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. Ago 2019 [citado 16 set 2022];181(2):R57—R71. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-19-0124>.

60 - Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [Internet]. 10 set 2020 [citado 16 set 2022];21(4):667-78. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.

61 - Chen CJ, Ironside N, Pomeranec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, Taylor DG, Dallapiazza RF, Lee CC, Bergsneider M. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *Acta Neurochirurgica* [Internet]. 14 set 2017 [citado 16 set 2022];159(11):2193-207. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00701-017-3318-6>

62 - Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. Out 1998 [citado 16 set 2022];83(10):3419-26. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5222>.

63 - Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, Maisonobe P, Clermont A. Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 abr 2014 [citado 16 set 2022];99(4):1282-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3318>.

64 - Petersenn S, Houchard A, Sert C, Caron PJ. Predictive factors for responses to primary medical treatment with lanreotide autogel 120 mg in acromegaly: post hoc analyses from the PRIMARYS study. *Pituitary* [Internet]. 26 dez 2019 [citado 16 set 2022];23(2):171-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01020-3>.

65 - Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Reséndiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 mar 2014 [citado 16 set 2022];99(3):791-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480>.

66 - Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with

inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. Nov 2014 [citado 16 set 2022];2(11):875-84. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70169-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70169-x).

67 - Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 maio 2011 [citado 16 set 2022];96(5):1327-35. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>.

68 - Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J, Hey-Hadavi J, Camacho-Hubner C, Wajnrajch MP, Valluri SR, Palladino AA, Gomez R, Salvatori R. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. 1 out 2021 [citado 16 set 2022];185(4):525-38. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-21-0239>.

69 - Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, Sheehan J. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 abr 2014 [citado 16 set 2022];99(4):1273-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3743>.

70 - Knappe UJ, Petroff D, Quinkler M, Schmid SM, Schöfl C, Schopohl J, Stieg MR, Tönjes A. Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* [Internet]. Mar 2020 [citado 16 set 2022];182(3):275-84. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje-19-0784>.

71 - Panzini RG, Mosqueiro BP, Zimpel RR, Bandeira DR, Rocha NS, Fleck MP. Quality-of-life and spirituality. *International Review of Psychiatry* [Internet]. 4 maio 2017 [citado 17 set 2022];29(3):263-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1285553>.

72 - Danaei M, Bahadorizadeh L, Dehnad A, Mohamadzadeh S, Hashemi-Madani N, Khamseh ME. Validation of Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) for the Iranian population. *BMC Psychology* [Internet]. 14 mar 2022 [citado 17 set 2022];10(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40359-022-00781-0>.

73 - Chin SO, Chung CH, Chung YS, Kim BJ, Kim HY, Kim IJ, Kim JG, Kim MS, Kim SY, Lee EJ, Lee KY, Kim SW. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: first application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open* [Internet]. 10 jun 2015 [citado 16 set 2022];5(6):e006898-e006898. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006898>.

74 - Albarel F, Elaraki F, Delemer B. Daily life, needs and expectations of patients with acromegaly in France: An on-line survey. *Annales d'Endocrinologie* [Internet]. Abr 2019 [citado 20 set 2022];80(2):110-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.006>

75 - Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clinical Endocrinology* [Internet]. 18 abr 2017 [citado 20 set 2022];86(6):806-15. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.13331>.

76 - Vandeva S, Yaneva M, Natchev E, Elenkova A, Kalinov K, Zacharieva S. Disease control and treatment modalities have impact on quality of life in acromegaly evaluated by Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) Questionnaire. *Endocrine* [Internet]. 6 jan 2015 [citado 20 set 2022];49(3):774-82. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0521-6>

77 - Lima TR, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine* [Internet]. 17 jul 2019 [citado 20 set 2022];66(2):301-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02011-x>

78 - Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [Internet]. 25 nov 2015 [citado 20 set 2022];25:1-72. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/sms.12581>

79 - Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Hormone & IGF Research* [Internet]. Jun 2010 [citado 20 set 2022];20(3):226-33. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.02.003>

80 - Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R. Visual field defects in 23 acromegalic patients. *International Ophthalmology* [Internet]. 9 fev 2013 [citado 20 set 2022];33(5):521-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9733-7>.

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

### IDENTIFICAÇÃO

Data de nascimento:	Idade:
Sexo:	Prontuário:

### DIAGNÓSTICO

Tempo de diagnóstico:  
 Tempo de tratamento:  
 Tamanho do tumor no diagnóstico:

### TRATAMENTO

Agonista de dopamina:	Cirurgia:
Análogo de somatostatina:	Quantidade de cirurgias:
Antagonista de GHR:	Radioterapia:

### COMPLICAÇÕES

Complicação endócrina:	Complicação cardiovascular:
Complicação metabólica:	Complicação neoplásica:
Complicação osteoarticular:	Outras:

### HÁBITOS DE VIDA

Sedentarismo:  
 Etilismo:  
 Tabagismo:

### ACROQOL

Global:	Global (Anterior):
Físico:	Físico (Anterior):
Psicológico:	Psicológico (Anterior)

### LABORATÓRIO

GH:  
 IGF-1:  
 IGF-1 (LSN):  
 Controle de doença:

## ANEXOS

## ANEXO A - PRONTUÁRIO ACROQOL

QUESTIONÁRIO ACROQOL

Data atual

  
Dia  
Mês  
Ano**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

A seguir aparecem algumas frases que descrevem alguns dos problemas que a acromegalia pode ocasionar a certas pessoas que, como você, sofrem de tal doença.

Sob cada frase você encontrará algumas opções de resposta. Algumas dessas opções de resposta referem-se à **freqüência** com que se produzem os fenômenos descritos pelas frases, enquanto outras se referem ao **seu grau de acordo ou desacordo** com elas.

**Por favor, leia atentamente cada uma das frases. Depois de ler cada frase marque com uma cruz aquela opção de resposta que melhor descreva o que você acha que se aplica à sua situação.**

Lembre-se que **NÃO** há respostas corretas ou incorretas. Simplesmente estamos interessados em saber o que lhe acontece atualmente devido à acromegalia.

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigado pela sua colaboração



Devido à Acromegalia .

**1. Falta-me força nas pernas**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**2. Sinto-me feio/a**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**3. Sinto-me deprimido/a**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**4. Vejo-me horroroso/a nas fotografias**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**5. Limito as saídas com os meus amigos/as por causa do meu aspecto**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**6. Procuro evitar as relações sociais**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

Devido à Acromegalia...

**7. Vejo-me diferente ao espelho**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**8. Noto rejeição por parte das pessoas por causa da minha doença**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**9. Tenho problemas para realizar as minhas tarefas habituais (por exemplo, trabalhar, estudar, realizar as tarefas domésticas, atividades familiares ou atividades durante o tempo livre)**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**10. As pessoas olham-me por causa do meu aspecto**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**11. Há partes do meu corpo (nariz, pés, mãos, ) que são demasiado grandes**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**12. Tenho problemas para fazer coisas com as mãos, por exemplo, costurar ou utilizar ferramentas**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**13. A doença afeta o meu rendimento no trabalho ou as minhas tarefas habituais**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**14. Sinto dores nas articulações**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**15. Sinto-me cansado/a**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**16. Ronco à noite**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**17. Custa-me articular as palavras por causa do tamanho da minha língua**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**18. Tenho problemas para manter relações sexuais**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

Devido à Acromegalia .

**19. Sinto-me uma pessoa doente**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**20. As mudanças físicas causadas pela doença condicionam a minha vida**

- Totalmente de acordo
- Bastante de acordo
- Nem de acordo nem em desacordo
- Pouco de acordo
- Nada de acordo

**21. Tenho pouco desejo sexual**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

**22. Sinto-me fraco/a**

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raras vezes
- Nunca

Por favor, para finalizar, certifique-se de não ter deixado nenhuma pergunta sem resposta.

Muito obrigado novamente pela sua colaboração

**ANEXO B – ACEITE DO PROFESSOR****APÊNDICE – PARECER DO ORIENTADOR SOBRE A VERSÃO DO TC  
PARA DEFESA PÚBLICA**

FELIPE AUGUSTO CASSEB DOS SANTOS  
PAULO ANDRÉ VIEIRA DE CARVALHO BERNARDO

**UTILIZAÇÃO DA FERRAMENTA ACROQOL NA AVALIAÇÃO DA  
QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS  
ACOMPANHADOS NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO  
CESUPA - CEMEC**

Declaro junto a Coordenação do Trabalho de Curso do CESUPA que li a versão final do TC que tem como título: “UTILIZAÇÃO DA FERRMENTA ACROQOL NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS ACOMPANHADOS NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC” e considero que a mesma se encontra em condições de submissão à banca examinadora durante a XXII Jornada de Defesa de Trabalho de Curso do Curso de Bacharelado em Medicina do Cesupa.

Belém, 20 de Outubro de 2022.

---

Prof. (a): Milena Coelho Fernandes Caldato  
Orientador (a)

**ANEXO C – ACEITE DA INSTITUIÇÃO**

57

**APÊNDICE A – ACEITE DA INSTITUIÇÃO (CEMEC-CESUPA)****CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ  
CURSO DE MEDICINA****DECLARAÇÃO**

Declaramos, para os devidos fins, que concordamos em disponibilizar as dependências e bancos de dados da instituição para o desenvolvimento das atividades referentes ao Projeto de Pesquisa, intitulado: "AVALIAÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM ACROMEGALIA NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA – CEMEC ATRAVÉS DO PRONTUÁRIO ACROQOL", sob orientação da professora Milena Coelho Fernandes Caldato.

Estamos também cientes e concordamos com a publicação dos resultados em eventos científicos, sendo obrigatoriamente citado na publicação do Trabalho de Conclusão de Curso do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA) como local de realização do trabalho

**Alunos Participantes:**

Felipe Augusto Casseb dos Santos  
CPF: 116.466.644-42 Matrícula: 18250104  
Paulo André Vieira de Carvalho Bernardo  
CPF: 024.206.072-28 Matrícula: 17250177

  
Briza Gomes de Azevedo Cardozo  
CEMEC - 2022  
Diretora Técnica  
CEMEC - Centro de Especialidades  
Médicas do CESUPA

---

Belém, 20 de setembro de 2022

## ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Perfil clínico e terapêutico dos pacientes com acromegalia acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa - CEMEC

**Pesquisador:** Fabíola de Arruda Bastos

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 64581817.9.0000.5169

**Instituição Proponente:** Centro Universitário do Pará - CESUPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.593.980

#### Apresentação do Projeto:

Emenda submetida.

Definir o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia em acompanhamento no Ambulatório de Hipófise e Adrenal do CEMEC em relação ao sexo, idade, principais alterações clínicas, presença de comorbidades, tamanho do tumor e secreção hormonal.

Elencar os principais sinais e sintomas manifestados pelos pacientes antes e depois do diagnóstico de acromegalia.

Identificar a terapêutica instituída aos pacientes com acromegalia, analisando a evolução dos mesmos.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os aspectos clínicos e terapêuticos dos pacientes com acromegalia acompanhados no Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC), visando a criação de um banco de dados que colabore para o melhor acompanhamento epidemiológico e terapêutico dos pacientes em questão.

Definir o perfil epidemiológico dos pacientes com acromegalia em acompanhamento no Ambulatório

**Endereço:** Av. Governador José Malcher, 1963  
**Bairro:** São Brás **CEP:** 66.060-232  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 3.593.980

de Hipófise e Adrenal do CEMEC em relação ao sexo, idade, principais alterações clínicas, presença de comorbidades, tamanho do tumor e secreção hormonal.

Elencar os principais sinais e sintomas manifestados pelos pacientes antes e depois do diagnóstico de acromegalia.

Identificar a terapêutica instituída aos pacientes com acromegalia, analisando a evolução dos mesmos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

OS autores apresentam a avaliação dos riscos e benefícios

O estudo, de caráter observacional e retrospectivo, não trará risco de exposição dos pesquisados a nenhuma substância e ou conduta experimental, ou qualquer outro procedimento invasivo que ameace o bem-estar destes. Sendo assim, o maior risco é a quebra de sigilo das informações. A fim de minimizar tal risco, os pesquisadores se comprometem em codificar o nome dos pacientes, dificultando, dessa forma, o acesso de outros as informações pesquisadas, além de utilizar os dados coletados unicamente para os fins já propostos, estando passíveis de serem responsabilizados criminalmente caso haja falha no sigilo das informações.

Os benefícios aos pesquisados se baseiam na criação de um banco de dados que facilitará o acesso as informações dos mesmos, ao auxiliar os profissionais de saúde no manejo dos casos, visando o bem-estar clínico através do controle da doença. Além disso, a produção de conhecimento sobre o perfil clínico e terapêutico dos indivíduos estudados proporcionará ao poder público a criação de políticas que assegurem os direitos e garantam mais acessibilidade ao tratamento de indivíduos com acromegalia, beneficiando os pesquisados.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda OK.

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

Adequados.

**Recomendações:**

Nenhuma.

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

Nenhuma.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Av. Governador José Malcher, 1963  
**Bairro:** São Brás **CEP:** 66.060-232  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br





Continuação do Parecer: 3.593.980

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1350740_E3.pdf	10/09/2019 08:28:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_ACROMEGALIA.docx	04/04/2017 18:35:48	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	04/04/2017 18:35:09	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aceite_coorientador.jpg	03/04/2017 10:57:34	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Aceite_orientador.jpg	03/04/2017 10:57:20	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_consentimento_para_utilizacao_de_dados.jpg	24/03/2017 16:39:44	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	17/10/2016 13:38:02	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_Scaner.pdf	16/10/2016 14:31:53	Arielle Karine Barra de Santa Maria	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Protocolo_de_coleta_de_dados.pdf	13/10/2016 11:36:36	Ana Caroline da Silva Costa	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELEM, 23 de Setembro de 2019

Assinado por:  
**PATRICK ABDALA FONSECA GOMES**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Governador José Malcher, 1963  
**Bairro:** São Brás **CEP:** 66.060-232  
**UF:** PA **Município:** BELEM  
**Telefone:** (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br