



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**NATALIA JATENE**

---

---

**Prevalências das alterações radiológicas  
osteoarticulares e suas associações com controle  
hormonal, a funcionalidade e a qualidade de vida em  
pacientes com acromegalia**

---

---

**GOIÂNIA**

**2021**

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE MEDICINA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

Natalia Jatene

#### 3. Título do trabalho

**“PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS OSTEOARTICULARES E SUAS ASSOCIAÇÕES COM CONTROLE HORMONAL, A FUNCIONALIDADE E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA”**

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Nilzio Antonio da Silva, Usuário Externo**, em 16/05/2023, às 12:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Jatene, Discente**, em 29/05/2023, às 08:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3753277** e o código CRC **BCED02E5**.

**NATALIA JATENE**

---

**Prevalências das alterações radiológicas  
ostearticulares e suas associações com controle  
hormonal, a funcionalidade e a qualidade de vida em  
pacientes com acromegalia**

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Patologia Clínica e Tratamento das Doenças Humanas

Linha de pesquisa: Aspectos Clínicos e Laboratoriais das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis

Orientador: Prof Dr Nilzio Antonio da Silva

Co-orientador: Prof Dra Monike Lourenço Dias Rodrigues

**GOIÂNIA  
2021**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Jatene, Natalia

Prevalência das alterações radiológicas osteoarticulares e suas associações com controle hormonal funcionalidade e a qualidade de vida em pacientes com acromegalia [manuscrito]/ Natalia Jatene, Nilzio Antonio da Silva, Monike Lourenço Dias Rodrigues. - 2021. f.

Orientador: Prof. Dr. Nilzio Antonio da Silva; co-orientadora Dra. Monike Lourenço Dias Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2021.

Bibliografia. Anexos.

1. acromegalia. 2. artropatia. 3. womac. 4. acroqol. I. da Silva, Nilzio Antonio. II. Rodrigues, Monike Lourenço Dias. III. da Silva, Nilzio Antonio, orient. IV. Rodrigues, Monike Lourenço Dias, co-orient. V. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE MEDICINA

**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Ata nº 15/2021 da sessão de Defesa de Dissertação de **Natalia Jatene**, que confere o título de Mestra em **Ciências da Saúde**, na área de concentração em **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**.

Aos **dezenove dias do mês de março de dois mil e vinte e um**, a partir das **08:30h**, por meio de videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **“PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS OSTEOARTICULARES E SUAS ASSOCIAÇÕES COM CONTROLE HORMONAL, A FUNCIONALIDADE E A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Nilzio Antônio da Silva (FM/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor **Nelson Rassi (HGG)**, membro titular externo; Professora Doutora **Denise Sisterolli Diniz (FM/UFG)**, membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Nilzio Antônio da Silva**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **dezenove dias do mês de março de dois mil e vinte e um**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **NATALIA JATENE, Discente**, em 19/03/2021, às 04:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nilzio Antonio da Silva, Usuário Externo**, em 19/03/2021, às 11:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nelson Rassi, Usuário Externo**, em 21/12/2021, às 18:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denise Sisterolli Diniz, Professora do Magistério Superior**, em 22/02/2022, às 13:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1941523** e o código CRC **F1C358D0**.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO OU  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno(a): Natalia Jatene**

---

**Orientador(a): Prof Dr Nilzio Antonio da Silva**

**Co-Orientador(a): Prof Dra Monike Lourenço Dias Rodrigues**

**Membros:**

**1.Prof Dr Nilzio Antonio da Silva**

**2.Prof Dr Nelson Rassi**

**3.Prof Dra Denise Sisterolli**

**OU**

**4.Prof Dra Vitalina Barbosa**

**5.Prof Dr Marco Túlio Antonio Garcia-Zapata**

**Data:19/03/21**

*Dedico essa dissertação primeiramente a todos pacientes com acromegalia do serviço de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás.*

*A minha mãe e grande incentivadora Dra Estela Muszkat Jatene, médica endocrinologista fundadora do serviço de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da UFG e que com muito amor e dedicação é a responsável pelo cuidado de todos os pacientes participantes.*

*Ao meu esposo, meu pai e irmãos*

*Ao meu filho Alexandre que em sua gestação e primeiros meses de vida vivenciou as minhas emoções durante essa jornada*



## AGRADECIMENTOS

---

Agradeço primeiramente aos pacientes com acromegalia do ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás não somente por voluntariamente serem os protagonistas dessa dissertação, mas também por terem compartilhado sua história e seus sentimentos me ensinando muito sobre grandes virtudes humanas como humildade, otimismo e resiliência.

Ao meu orientador Prof Dr Nilzio, por me acolher e abrir as portas para que eu pudesse realizar esse projeto de vida, me orientou sempre com maestria e que com sua sabedoria e tranquilidade conduziu todo processo da minha pós-graduação até a escrita do artigo .

A minha co-orientadora, Prof Dra Monike, docente que desempenha com êxito sua função pois possui na sua alma e na mesma proporção, o amor ao conhecimento e o amor as pessoas. Idealizou esse projeto, me incentivou, me ajudou incansavelmente demonstrando o que é vocação da alma para docência e sentido de vida. Agradeço por ter me ensinado muito além dos aspectos científicos, mas sim através do seu exemplo humano de dedicação e bondade.

Agradeço ao Dr Murilo Eugênio e a Dra Bárbara Domingues, radiologista e residente de radiologia do Hospital das Clínicas da UFG e a todos técnicos de radiologia que de forma voluntária e com grande empenho participaram ativamente da pesquisa sendo parte essencial da mesma.

A Ana Vitória, psicóloga atenciosa e compromissada que me auxiliou durante todo tempo com a aplicação dos questionários.

Aos residentes da endocrinologia em especial a Dra Isabella Oliveira que por muitas vezes me auxiliaram na coleta dos dados e relacionamento com os pacientes. A enfermeira Célia que se dedica com carinho e atenção a administração dos medicamentos injetáveis aos pacientes com acromegalia no Hospital das Clínicas de Goiânia.

Enfim agradeço a todos colaboradores e funcionários que tornam possível o funcionamento do ambulatório de neuroendocrinologia e a Deus por me conceder saúde e capacidade para desempenhar esse trabalho.

---

# SUMÁRIO

---

---

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
<b>3 MÉTODO(S) .....</b>	<b>4</b>
<b>4 PUBLICAÇÕES.....</b>	<b>8</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>28</b>
<b>Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética .....</b>	<b>28</b>
<b>Anexo 2 – TCLE .....</b>	<b>31</b>
<b>Anexo 3 - Normas para publicação .....</b>	<b>33</b>
<b>Anexo 4 - Questionários.....</b>	<b>34</b>



## TABELAS

**Table 1** Clinical characteristics of 40 patients with acromegaly

Clinical features of 40 patients with acromegaly		
Age (years mean)	53.1	±10.9
Sex (male)	23	56.1%
BMI (kg/m <sup>2</sup> mean)	30.3	±5
Time since diagnosis (months mean)	124	±94.4
IGF-1 ng/ml (mean)	284	±189.5
IGF-1ULN (mean)	1.53	±30
Somatostatin Analogue (n/available data)	18/40	46.1%
Octreotide [(n/somatostatin analogue total)	8/18	44.4%
Lanretotide (n/available somatostatin analogue total)	10/18	55.5%
Cabergoline (n/available data)	5/36	13.8%
Sex hormone therapy (n/available data)	6/36	16.6%
Hypocortisolism (n/available data)	1/40	2.5%
Hypogonadism (n/available data)	13/33	33.3%
Hypothyroidism (n/available data)	13/40	33.3%
Inspidus Diabetes (n/available data)	1/36	2.7%
Diabetes Mellitus (n/available data)	19/37	51.3%
Hypertension (n/available data)	22/37	59.4%
Macroadenoma (n/available data)	34/40	87.1%
Visual impairment [(n/available data)	20/40	51.2%
Surgery n/available data)	36/40	90.0%
Two or more interventions (n/available data)	7/40	17.5%
Hormonal status group 1: Surgical remission (n/available data)	17/40	42.5%
Hormonal status group2: remission after radiotherapy (n/available data)	1/40	2.5%
Hormonal status group3: controlled with SA+CAB (n/available data)	7/40	17.5%
Hormonal status group 4: uncontrolled with SA+CAB (n/available data)	9/40	22.5%
Hormonal status group 5: uncontrolled without SA+CAB (n/available data)	6/40	15.0%

± = standard deviation; BMI= body mass index; IGF-1=insulin like GrowthFactor-1; ULN= upper limit of normality for sex and age; SA= somatostatin analogue; CAB= cabergoline

**Table 2** Clinical characteristics and associations with questionnaires scores of 39 patients with acromegaly

Clinical features	WOMAC total			AcroQol total			BDI-II		
	mean	±	<i>p</i>	mean	±	<i>p</i>	mean	±	<i>p</i>
Acromegaly control status (groups 1,2,3) <i>versus</i> Acromegaly uncontrolled status (groups 4,5)	653.2	554.0	0.9	58.5	18.5	0.4	16.7	10.7	0.8
Controlled off medications (n=18) <i>versus</i> Controlled with SA + CAB (n=7)	579.3	528.8	0.3	60.3	18.9	0.4	16.7	11.6	0.8
Uncontrolled with SA + CAB (n=9) <i>versus</i> Uncontrolled off medications <sup>a</sup> (n=6)	866.6	581.2	0.2	42.1	21.8	0.01*	19.6	10.6	0.1
Off cabergoline (n=32) <i>versus</i> With cabergoline (n=5)	621.2	572.0	0.5	58.3	19	0.02*	15.9	10.6	0.1
Male (n=21) <i>versus</i> Female (n=18)	572.6	524.2	0.2	60.6	20.8	0.1	13.0	8.7	
Male off sex hormone replacement (n=17) <i>versus</i> Female off sex hormone replacement (n=17)	594.1	526.6	0.3	60.2	21.3	0.09	12.9	8.3	
Eugonadism (n=17) <i>versus</i> Hypogonadism (n=14)	427.9	478.3	0.054	63.7	21.1	0.035*	14.7	11	0.47

± = standard deviation ; WOMAC=Western Ontario and Mc Master universities osteoarthritis Index; AcroQol= Acro quality of life ; BDI-II= Beck Depression Inventory II ; SA= somatostatin analogue; CAB= cabergoline; <sup>a</sup> Patients who are poorly adherent to drug therapy

**Table 3** Hypogonadism association with pain, quality of life and depression scores

<b>Hypogonadism</b>	<b>Yes<sup>b</sup></b>	<b>No</b>	<b>p</b>
n	9	17	
WOMAC pain (mean/±)	227/124.6	88.2/110.7	0.009
WOMAC total (mean/±)	427.9/54.1	887.6/54.8	0.03
AcroQol (mean/±)	42.3/414.6	63.7/328.9	0.008
BDI-II (means/±)	18.8/528.2	14.7/478.3	0.235

<sup>b</sup> Patients off sex hormone replacement ( 8 women 1 men); WOMAC=Western Ontario and Mc Master universities osteoarthritis Index; AcroQol= Acro quality of life ; BDI-II= Beck Depression Inventory II

**Table 4** Questionnaires scores of 39 patients with acromegaly

<b>Questionnaire</b>	<b>Mean/ ±</b>	<b>median</b>	<b>score range</b>
WOMAC pain	158.9/135.6	125	0 - 500
WOMAC stiffness	63.4/55.2	50	0 - 200
WOMAC functionality	455.7/399.2	375	0 - 1700
WOMAC total	678.1/561.0	600	0 - 2400
AcroQol %	55.8/20.0	54.5	0 - 100
BDI - II	16.2/10.4	13	0 - 63

± = standard deviation ; WOMAC=Western Ontario and Mc Master universities osteoarthritis Index; AcroQol= Acro quality of life ; BDI-II= Beck Depression Inventory II

**Table 5** Kellgren and Lawrence joint classification and association with questionnaires scores

Kellgren and Lawrence classification	WOMAC TOTAL			AcroQol total (%)			BDI-II				
	mean	±	p	mean	±	p	mean	±	p		
<b><u>Lumbar Spine</u></b>											
0-1 (n = 6)	487.5	556	0.6	58	24.5	0.1	22	11.3	0.2		
<i>versus</i>											
2-3 (n = 25)	711	575.3		55	21.6		16	10.7			
<b><u>Knees</u></b>											
0-1 (n=14)	660.7	597.4	0.9	55.7	19.6	0.7	21.6	12.1	0.2		
2 (n=14)	637.5	608.4			58.4		22.8			12.3	7.1
3-4 (n=4)	650	453.2			44.3		25			16	13.3
<b><u>Hips</u></b>											
0-1 (n=11)	704.5	685.6	0.7	55.1	22.1	0.8	17.5	11.8	0.8		
<i>versus</i>											
2 - 3 (n=20)	607.5	525.7		55.6	22.2		15.6	10.1			

± = standard deviation ; WOMAC=Western Ontario and Mc Master universities osteoarthritis Index; AcroQol= Acro quality of life ; BDI-II= Beck Depression Inventory II

**Table 6** Kellgren and Lawrence joint classification and associations with clinical features

Kellgren and Lawrence classification		Current BMI(kg/m <sup>2</sup> )	Current age (years)	Age at diagnosis (years)	IGF-1ULN at diagnosis
Lumbar Spine					
0 -1 (n = 6)	mean	29.24	44.5	39	2.53
	±	5.36	14.15	12.35	1.53
2-3 (n = 24)	mean	31.07	55.76	44.21	3.37
	±	5.44	9.44	10.81	1.53
	<i>p</i>	0.45	0.05*	0.38	0.24
Knees					
0-1 (n=14)	mean	29.96	49.71	40.14	2.17
	±	6.39	12.78	12.79	1
2 (n=14)	mean	31.67	57.79	47.08	4.31
	/±	4.83	9.49	9.93	1.15
3 - 4 (n=4)	mean	29.22	53.75	43.75	3.41
	±	2.22	3.3	4.35	1.9
	<i>p</i>	0.68	0.21	0.26	0.003*

± = standard deviation; BMI= body mass index; IGF-1= insulin-like Growth Factor-1;ULN= upper limit of normality for sex and age



## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

AcroQoI- Acromegaly Quality of life Questionnaire  
SA- Somatostatin Analogue  
BDI-II- Beck Depression Inventory -II  
BMI- Body Mass Index  
CAB- Cabergoline  
FSH- Follicle Stimulating Hormone  
GH- Growth Hormone  
IGF-1- Insulin like Growth Factor-1  
KL- Kellgren and Lawrence classification  
LH- Luteinizing Hormone  
OA- Osteoarthritis  
TSH-Thyroid Stimulating Hormone  
ULN- Upper Limit of Normality  
WOMAC-Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

## RESUMO

---

**Objetivo:** Artropatia é a comorbidade de acromegalia mais prevalente, e os estudos são inconclusivos sobre suas associações com o controle de GH / IGF-1 e/ou outras características clínicas, por isso optamos por avaliar a prevalência de artropatia radiológica em membros inferiores e suas associações com a qualidade de vida, funcionalidade, escores de dor nas articulações, variáveis clínicas e psiquiátricas em pacientes com acromegalia. **Métodos:** Estudo transversal com 40 pacientes com acromegalia de um hospital terciário. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários médicos. O questionário WOMAC foi obtido para avaliação de dor, rigidez e funcionalidade em membros inferiores, AcroQoL para qualidade de vida e BDI-II para avaliação de sintomas depressivos. As radiografias das mãos, joelhos, lombar e quadril foram analisadas por um único radiologista. A osteoartrite (OA) foi graduada de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence (KL). **Resultados:** A prevalência de OA foi de 87% na região lombar, 77,4% nos quadris e 68,7% nos joelhos. A gravidade da OA foi associada com diabetes mellitus na região lombar ( $p < 0,01$ ) e níveis mais elevados de IGF-1 no diagnóstico em joelhos ( $p < 0,05$ ). Nenhuma associação entre a gravidade da OA e os escores dos questionários foi encontrada, mas o hipogonadismo foi associado significativamente a piores escores do WOMAC ( $p < 0,05$ ). O sexo feminino foi associado a uma maior pontuação do BDI-II ( $p < 0,05$ ), mas não AcroQoL ou WOMAC. **Conclusão:** A prevalência de OA foi alta, todavia, sua gravidade não foi associada ao controle hormonal da acromegalia, escores WOMAC, AcroQoL ou BDI-II. Fatores modificáveis como o hipogonadismo podem ser tão importantes quanto o controle hormonal na acromegalia para o manejo da dor crônica.

**Palavras-chave:** acromegalia, artropatia, WOMAC, AcroQoL, BDI-II

## ABSTRACT

---

**Purpose:** Arthropathy is the most prevalent comorbidity of acromegaly, and studies are inconclusive about its associations with GH/IGF-1 control and/or other clinical features, so we elected to evaluate the prevalence of radiological arthropathy of lumbar vertebral column and lower limbs and its associations with quality of life, functionality, joint pain scores, clinical and psychiatric variables in acromegalic

patients **Methods:** Cross-sectional study with 40 acromegalic patients of a tertiary Hospital. Clinical data was retrieved from medical records. WOMAC questionnaire was obtained to assess pain, stiffness and functionality in lower limbs, AcroQoL for quality-of-life and BDI-II for depressive symptoms assessment. X-rays of the hands, hips, knees, and lumbar spine were analyzed by a single radiologist. Osteoarthritis (OA) was graded according to Kellgren and Lawrence classification. **Results:** OA prevalence was 87% in lumbar spine, 77.4% in hips, 68.7% in knees. OA severity was associated with diabetes mellitus in lumbar spine ( $p < 0.01$ ) and higher IGF-1 levels at diagnosis in knees ( $p < 0.05$ ). No association was found among OA severity and questionnaires scores, but hypogonadism was significantly associated with worse WOMAC scores ( $p < 0.05$ ). Female gender was associated with higher BDI-II score ( $p < 0.05$ ), but not AcroQoL or WOMAC. **Conclusion:** OA prevalence was high; however, its severity was not associated with acromegaly hormonal control, WOMAC, AcroQoL or BDI-II scores. Modifiable factors as hypogonadism can be as important as hormonal control in acromegaly for chronic pain management.

**Keywords:** acromegaly, arthropathy, WOMAC, AcroQoL, BDI-II

# 1 INTRODUÇÃO

---

A Acromegalia é uma condição clínica rara causada pela superprodução de hormônio do crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Em mais de 95% dos casos a etiologia é o adenoma hipofisário que produz hormônio do crescimento (GH) [1]. A hipersecreção de GH e IGF-1 leva a uma doença deformante crônica com um atraso estimado de 10 anos entre o diagnóstico e o tratamento [2, 3]. Ela está associada a um risco aumentado de comorbidades cardiovasculares, respiratórias, neoplásicas, metabólicas e osteometabólicas como hipertensão, diabetes, apneia do sono e Artropatia [4-8].

Os hormônios GH e IGF-I são essenciais para o crescimento normal, diferenciação e reparo dos ossos e cartilagens. O excesso de GH e IGF-I, entretanto, causa proliferação de condrócitos articulares, aumento da produção da matriz conjuntiva, proteoglicano e glicosaminoglicano, resultando em um espessamento da cartilagem e deformação dos espaços articulares. Nesta fase inicial, há um alargamento do espaço articular (JSW) [9-11]. Com o tempo, alterações crônicas na geometria articular podem levar à ruptura da cartilagem articular. Anormalidades nos mecanismos de reparo, devido ao excesso hormonal, levam a uma proliferação desorganizada da cartilagem fibroarticular regenerativa, que pode se calcificar e resultar na formação de osteófitos. A remodelação acelerada do osso subjacente, a formação de cistos subcondrais e o eventual estreitamento do espaço articular (JSN) completam o início da osteoartrite (OA). Portanto, a artropatia acromegálica (AA) é única, possui várias fases de estágios histopatológicos e funcionais [5, 12] e não necessariamente apresenta características inflamatórias como hiperemia, rigidez e marcadores inflamatórios elevados [13].

A artralgia é uma das queixas mais comuns dos pacientes com acromegalia, presente em cerca de 75% quando diagnosticados, e cerca de 70% englobam grandes articulações periféricas como joelhos, quadris e ombros. A artropatia axial está presente em quase 50% dos pacientes, afetando principalmente a área lombar [13–15].

As características de imagem de AA são frequentemente JSW na fase inicial, sendo mais evidenciada por imagem de ressonância magnética (MRI) nesta fase. Estudos de ressonância magnética e de intervenção com ultrassom demonstraram que a osteoartrite na primeira fase da OA pode ser reversível, reduzindo a espessura da cartilagem, se o IGF-1 for bem controlado logo após a cirurgia ou usando análogos da somatostatina [16-18]. Com o tempo, a artropatia acromegálica torna-se semelhante à OA primária, e a ressonância magnética ou o raio X podem mostrar osteófitos e JSN de um terço (joelhos) à metade (quadris) dos pacientes acromegálicos, dependendo da articulação estudada [19, 20]. Apesar de alguns estudos que demonstraram a reversibilidade da artropatia, vários outros mostraram que a OA é progressiva mesmo após controle hormonal e os sintomas dolorosos não correspondem necessariamente à gravidade da OA em exames de imagem [1, 9, 21,

22]. O momento do controle bioquímico pode evitar o agravamento da AA; no entanto, após adquirida a AA, o controle bioquímico sozinho pode não modificar sua progressão.

Como joelhos e quadris são as grandes articulações mais comumente afetadas na acromegalia, estudos utilizando o questionário WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), que é um questionário específico comprovado para avaliação dos sintomas de OA de membros inferiores, constataram que não há uma associação linear entre a gravidade da OA e a dor [12, 13, 23, 24].

O questionário de qualidade de vida AcroQoL foi criado para avaliar pacientes com acromegalia quanto aos aspectos físicos desfigurantes, muitas vezes incapacitante e psicologicamente comprometedores da doença [25]. A dor e a mobilidade limitada afetam diretamente a qualidade de vida do portador de acromegalia, conforme relatado anteriormente, e mesmo os pacientes controlados bioquimicamente não apresentam melhora significativa no AcroQoL após anos de tratamento [26-29]. Dor nas articulações, apneia do sono, disfunção sexual, complicações cardiovasculares e tratamento médico foram correlacionados com uma menor qualidade de vida e sintomas depressivos, apesar do controle bioquímico da acromegalia [30–33].

## 2 OBJETIVOS

---

O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de artropatia radiológica e suas associações com dor, sintomas depressivos, percepção da qualidade de vida e características clínicas e bioquímicas em pacientes com acromegalia em um centro terciário, a fim de esclarecer possíveis influências na osteoartrite além do controle bioquímico

### 3 MÉTODO(S)

---

#### **Desenho do estudo e seleção de pacientes**

Este estudo transversal, unicêntrico, foi inicialmente pensado para incluir todos os pacientes acromegálicos acompanhados na Seção de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, atendidos entre 2019 e fevereiro de 2020.

Os critérios de exclusão foram pacientes menores de 18 anos, gigantismo, doenças reumáticas com sintomas articulares como lúpus, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, pacientes que não conseguiram responder aos questionários com confiança ou que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Quarenta pacientes foram incluídos no estudo.

Os critérios de diagnóstico de acromegalia mudaram ao longo do tempo. Como os pacientes são acompanhados desde 1994, o diagnóstico de acromegalia foi estabelecido de acordo com as características laboratoriais e radiológicas com base no mais recente Consenso da Endocrine Society, para cada paciente. Conforme definido guida da Endocrine Society [17], o diagnóstico de acromegalia é estabelecido quando há suspeita clínica e o IGF-1 está acima do limite superior para idade e sexo ou a falta de supressão de GH é inferior a 1 mcg/L após hiperglicemia documentada durante uma carga oral de glicose. Após confirmação laboratorial de hipersecreção de hormônio de crescimento, foi realizado exame de imagem hipofisária em todos os casos (ressonância magnética ou tomografia computadorizada), confirmando adenoma hipofisário.

#### **Parâmetros do estudo**

Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos a partir dos prontuários médicos. Parâmetros laboratoriais rotineiramente solicitados como IGF-1, GH, cortisol (no diagnóstico e na última consulta), ACTH, TSH, T4 livre, prolactina, FSH, LH, estradiol, testosterona total, glicemia, hemoglobina glicada e tomografia ou ressonância magnética foram registrados. Os parâmetros clínicos foram idade, IMC, meses desde o diagnóstico, tratamento médico com SA, CAB ou PEG, reposições hormonais como levotiroxina, prednisona, estrógenos, testosterona ou desmopressina, presença de diabetes e hipertensão. O tamanho do tumor foi avaliado na admissão do paciente no serviço e definido como macroadenoma (se o tumor tiver diâmetro maior ou igual a 1 cm) ou como microadenoma (se menor). Os participantes foram caracterizados com presença ou ausência de deficiência visual, descrita após queixas do paciente e/ou campimetria manual ou eletrônica. O número de intervenções neurocirúrgicas hipofisárias (às vezes em centros diferentes) foi registrado.

O hipogonadismo foi definido como o nível de testosterona abaixo da referência para o método para homens e amenorreia persistente em mulheres, com níveis normais,

baixos ou altos de gonadotrofinas, na ausência de hiperprolactinemia. O hipotireoidismo central foi definido como nível de T4 abaixo da referência para o método com níveis normais ou baixos de TSH. O diagnóstico de hipocortisolismo foi considerado em pacientes com sintomas de insuficiência adrenal, como náuseas, vômitos, astenia e hipotensão postural, além de cortisol matinal basal abaixo de 5 mcg/dL e valores de ACTH baixos ou normais. Em pacientes com cortisol matinal basal superior a 5 mcg/dL, o déficit corticotrópico foi investigado ou tratado com base na suspeita clínica de hipocortisolismo.

O controle hormonal da acromegalia foi considerado adequado se os níveis de IGF-1 estivessem dentro da faixa normal ou até 1,2 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN) por pelo menos 12 meses e mostrasse a maioria dos níveis de IGF-1 controlados durante todo o acompanhamento [34].

Em relação ao estado de controle hormonal da acromegalia, os pacientes foram divididos em grupos da seguinte forma: Grupo 1: pacientes controlados cirurgicamente; grupo 2: controlados com radioterapia; grupo 3: controlados com SA com ou sem CAB; grupo 4: não controlados com SA com ou sem CAB; grupo 5: não controlados sem medicação.

#### ***Parâmetros radiográficos***

As radiografias foram obtidas de cada paciente e foram realizadas de 2018 a 2020. Quando os pacientes não tinham radiografias recentes, novas imagens eram obtidas. Os pacientes foram submetidos à radiografia ântero-posterior da mão, joelho ântero-posterior e lateral, quadril ântero-posterior e de Lawenstein e região lombar ântero-posterior e lateral.

A classificação de Kellgren e Lawrence foi utilizada para definir o grau de osteoartrite de mãos, joelhos, quadris e região lombar. O grau 0 na escala de Kellgren e Lawrence significa a ausência definitiva de alterações radiológicas de osteoartrite, o grau 1 significa o estreitamento duvidoso do espaço articular com possível formação de osteófito. O grau 2 significa um possível estreitamento do espaço articular com formação definitiva de osteófito, enquanto o grau 3 significa um estreitamento definitivo do espaço articular, formação moderada de osteófitos, alguma esclerose e possível deformidade das extremidades ósseas. Por fim, o grau 4 significa uma grande formação de osteófitos, estreitamento grave do espaço articular com esclerose acentuada e deformidade definitiva da extremidade óssea. A presença de OA foi considerada quando KL não era zero [35]. As radiografias foram pontuadas por um único radiologista musculoesquelético experiente.

Para a análise estatística, as radiografias foram agrupadas de acordo com a classificação de Kellgren e Lawrence. As radiografias da região lombar e quadris foram subdivididas em dois subgrupos, um consistindo daqueles classificados como Kellgren e Lawrence grau 0 e 1 e o outro com grau 2 e 3. As radiografias de joelho foram subdivididas em três grupos de acordo com KL: grau 0 e 1, grau 2 e grau 3 e 4.

#### ***Questionários:***

Para estabelecer a funcionalidade e o impacto da osteoartrite na qualidade de vida, aplicamos a escala visual analógica 0-100 do Western Ontario McMaster Universities



Osteoarthritis Index (WOMAC), que é amplamente utilizada e validada para osteoartrite de membros inferiores [36]. O WOMAC avalia a graduação da dor (5 itens), rigidez (2 itens e função física (17 itens). Quanto maior a pontuação, maior o grau de envolvimento e impacto da OA. O AcroQoL é um questionário específico e validado para medir os resultados da qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS) em pacientes com acromegalia. É composto por 22 itens, dos quais 8 avaliam aspectos físicos e 14 avaliam aspectos psicológicos. A escala psicológica é subdividida nas subescalas de aparência física e relações pessoais. São cinco possíveis respostas para cada item do AcroQoL, que são pontuadas em uma escala de 1 a 5, com pontuações mais altas representando melhores resultados de HR-QoL [37].

Conforme relatado anteriormente, a depressão pode alterar a percepção da doença. O Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) é um instrumento de autorrelato para avaliar a existência e gravidade dos sintomas de depressão baseado na Quarta Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV) [38].

Cada um dos 21 itens correspondentes aos sintomas depressivos é somado para fornecer um único resultado, com cada questão recebendo uma pontuação de 0-3. Os itens 16 e 18 têm 7 opções de resposta para avaliar o aumento ou diminuição do sono e do apetite. A pontuação total de 0-13 é considerada uma variação mínima, 14-19 é leve, 20-28 é moderada e 29-63 é grave. O WOMAC e o AcroQoL foram aplicados por um único médico (NJ), e o BDI-II, por um único psicólogo qualificado (AVCC).

Todos os questionários foram aplicados no período de agosto de 2019 a fevereiro de 2020.

### **Análise Estatística**

Para tabulação dos dados foi utilizado o programa Microsoft® Excel 2007 e a análise estatística foi realizada no programa SPSS® for Windows®, versão 20.0. A influência do estado de Kellgren e Lawrence e cada uma das variáveis clínicas nos escores WOMAC, AcroQoL e BDI-II foram descritas. Para avaliar a influência da variável Rx em relação às características clínicas e laboratoriais, foram utilizados os testes de Fisher (Exato), Qui-quadrado, u de Mann-Whitney e Kruskal Wallis (dados não paramétricos confirmados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov).

O teste u de Mann-Whitney e o teste de Kruskal Wallis (dados não paramétricos confirmados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) foram utilizados para avaliar a influência das variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais em relação aos escores dos questionários WOMAC, AcroQoL e BDI - II.

Os testes de Fisher e Qui-quadrado foram usados para avaliar a influência dos parâmetros qualitativos clínicos. A correlação de Pearson foi usada para associar os escores dos questionários WOMAC, AcroQoL e BDI-II. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).



### **Artigo 1 – Radiological prevalence of hands, knees, hips and lumbar spine osteoarthritis and association with clinical features, WOMAC, life quality and depression scores in patients with acromegaly**

Natalia Jatene<sup>a</sup>, Isabella Carvalho Oliveira<sup>a</sup>, Barbara Atanasia Domingues<sup>c</sup>, Murilo Eugenio de Oliveira<sup>c</sup>, Ana Vitória Caetano de Castro<sup>d</sup>, Estela Muszkat Jatene<sup>a</sup>, Nilzio Antonio da Silva<sup>b</sup>, Monike Lourenço Dias Rodrigues<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endocrinology Unit/ Internal Medicine Department//Hospital das Clínicas /Medical School of Federal University of Goiás/Goiânia, (GO) Brazil

<sup>b</sup> Rheumatology Unit/Internal Medicine Department/Hospital das Clínicas /Medical School of Federal University of Goiás/Goiânia, (GO) Brazil

<sup>c</sup>Radiology Department/Hospital das Clínicas /Medical School of Federal University of Goiás/Goiânia, (GO) Brazil

#### **ABSTRACT**

**Purpose:** Arthropathy is the most prevalent comorbidity of acromegaly, and studies are inconclusive about its associations with GH/IGF-1 control and/or other clinical features, so we elected to evaluate the prevalence of radiological arthropathy of lumbar vertebral column and lower limbs and its associations with quality of life, functionality, joint pain scores, clinical and psychiatric variables in acromegalic

patients **Methods:** Cross-sectional study with 40 acromegalic patients of a tertiary Hospital. Clinical data was retrieved from medical records. WOMAC questionnaire was obtained to assess pain, stiffness and functionality in lower limbs, AcroQoL for quality-of-life and BDI-II for depressive symptoms assessment. X-rays of the hands, hips, knees, and lumbar spine were analyzed by a single radiologist. Osteoarthritis (OA) was graded according to Kellgren and Lawrence classification. **Results:** OA prevalence was 87% in lumbar spine, 77.4% in hips, 68.7% in knees. OA severity was associated with diabetes mellitus in lumbar spine ( $p < 0.01$ ) and higher IGF-1 levels at diagnosis in knees ( $p < 0.05$ ). No association was found

among OA severity and questionnaires scores, but hypogonadism was significantly associated with worse WOMAC scores ( $p < 0.05$ ). Female gender was associated with higher BDI-II score ( $p < 0.05$ ), but not AcroQol or WOMAC. **Conclusion:** OA prevalence was high; however, its severity was not associated with acromegaly hormonal control, WOMAC, AcroQol or BDI-II scores. Modifiable factors as hypogonadism can be as important as hormonal control in acromegaly for chronic pain management.

**Keywords:** acromegaly, arthropathy, WOMAC, AcroQol, BDI-II

Corresponding author: Natalia Jatene

Full name: Natalia Jatene

Unit of Endocrinology/Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás /Hospital das Clínicas

Street Name & Number.: 235 st, s/n – Setor Leste Universitário, Goiânia – GO  
/Hospital das Clínicas / Medical School of Universidade Federal de Goiás / Goiânia/Goiás  
/Brazil  
Zip code 74605-05

PHONE: +55 62 32698200

E-mail: nataliajatene@gmail.com

## Declarations

**Funding:** This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported

**Ethical approval and informed consent:** the study was conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Ethic Committee of the institution and all patients gave a written informed consent.

**Data availability:** Raw data is available for reviewers if needed

## Introduction

Acromegaly is a rare clinical condition caused by overproduction of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1). In more than 95% of the cases the etiology is the pituitary adenoma producing GH [1]. GH and IGF-1 hypersecretion leads to a chronic deforming disease with an estimated delay of 10 years between diagnosis and treatment [2, 3]. It is associated with an increased risk of cardiovascular, respiratory, neoplastic, metabolic and osteometabolic comorbidities as hypertension, diabetes, sleep apnea and arthropathy [4–8].

GH and IGF-1 are essential for normal growth, differentiation and repair of bone and cartilage. The excess of GH and IGF-1, however, causes proliferation of joint chondrocytes, increased production of conjunctive matrix, proteoglycan and glycosaminoglycan, resulting in thickening of the cartilage and deformation of the joint spaces. In this initial phase there is a joint space widening (JSW)[9–11]. Over time, chronic changes in joint geometry can lead to rupture of the articular cartilage. Abnormalities in the repair mechanisms, carried by the hormonal excess, leads to a disorganized proliferation of the regenerative fibro articular cartilage, which can be calcified and result in the formation of osteophytes. The accelerated remodelling of the underlying bone, formation of subchondral cysts and eventual joint space narrowing (JSN) complete the onset of osteoarthritis (OA). Therefore, acromegalic arthropathy (AA) a unique, has several phases of histopathological and functional stages [5, 12] and not necessarily presents inflammatory features such as hyperaemia, stiffness and high inflammatory markers [13].

Arthralgia is one of the most common complaints of acromegalic patients, present in about 75% at diagnosis, and about 70% have involvement of large peripheral joints like knees, hips, shoulders. Axial arthropathy is present in almost 50% of the patients affecting mainly the lumbar area [13–15]. Imaging characteristics of AA are frequently JSW in the initial phase, better evidenced by magnetic resonance imaging (MRI) at this stage. Magnetic resonance and an ultrasound interventional studies demonstrated that osteoarthritis at the first phase of OA can be reversible by reducing cartilage thickness, if IGF-1 is well controlled soon after surgery or using somatostatin analogues [16, 17]. Over time, acromegalic arthropathy becomes similar to primary OA, and MRI or X-ray can show osteophytes and JSN in one third (knees) to one half (hips) of acromegalic patients, depending on the joint studied [18, 19]. Despite some studies which demonstrated arthropathy reversibility, several others showed that OA is progressive even after hormonal control and painful symptoms does not necessarily correspond to OA severity in imaging.[1, 9, 20, 21]. Timing of biochemical control may prevent worsening of AA, however, after AA is installed, biochemical control alone may not modify its progression.

As knees and hips are the commonest large joints affected in acromegaly, studies using WOMAC questionnaire (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis

Index), which is a specific questionnaire validated to assess lower limb OA symptoms, found that there is not a linear association between OA severity and pain [12, 13, 22, 23].

A specific quality of life instrument (AcroQoL) was created to evaluate patients with acromegaly covering the physically disfiguring, often disabling and psychologically compromising aspects of the disease[24]. Pain and limited mobility directly impact acromegalic quality of life as previously reported, and even biochemically controlled patients do not show significant improvement in AcroQoL after years of treatment [25–28]. Joint pain, sleep apnoea, sexual dysfunction, cardiovascular complications and medical therapy correlated with lower quality of life and depressive symptoms, despite biochemical control of acromegaly[29–32].

The present study aims to evaluate the prevalence of radiological arthropathy and its associations to pain, depressive symptoms, quality of life perception and clinical/biochemical features in patients with acromegaly in a tertiary centre, in order to clarify possible influences in AA other than biochemical control.

### **Study design and patient selection**

This cross-sectional single centre study was initially designed to include all acromegalic patients followed at the Neuroendocrinology Section of Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, Federal University of Goiás, assisted between 2019 and February 2020.

Exclusion criteria were patients under 18 years, gigantism, rheumatic diseases with joint symptoms such as lupus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, patients not able to trustfully answer the questionnaires or refused to sign the informed consent. The project was approved by the institutional Ethics Committee and all patients signed an informed consent. Forty patients were included in the study.

Acromegaly diagnosis criteria changed over time. As patients are followed since 1994, the diagnosis of acromegaly was established according to laboratory and radiological features based on the most recent Endocrine Society Consensus, for each patient. As defined by the most recent Endocrine Society Guideline [17], acromegaly diagnosis is established when there is clinical suspicion and IGF-1 is above the upper limit for age and sex or lack of suppression of GH less than 1 mcg/L following documented hyperglycaemia during an oral glucose load. After laboratory confirmation of growth hormone hypersecretion, a pituitary imaging examination was done in all cases (magnetic resonance or computerized tomography), confirming a pituitary adenoma.

### **Study parameters**

Clinical and laboratory data were obtained from medical records. Laboratory parameters routinely ordered as IGF-1, GH, (at diagnosis and at the last visit) cortisol, ACTH, TSH, free T4, prolactin, FSH, LH, estradiol, total testosterone, glycaemia, glycated hemoglobin, tomography or magnetic resonance were recorded. Clinical parameters were age, body mass index (BMI), months since the diagnostic, medical treatment with SA, CAB or PEG, hormonal replacements as levothyroxine, prednisone, estrogens, testosterone or

desmopressin, presence of diabetes and hypertension. Tumor size was evaluated at the patient admission to our service and defined as macroadenoma (if the tumor has any diameter greater or equal to 1 cm) or as microadenoma (if smaller). Participants were characterized with presence or absence of visual impairment, described after patient complaints and/or manual or electronic campimetry. The number of neurosurgery pituitary surgical interventions (sometimes in different centres) was recorded.

Hypogonadism was defined as the testosterone level below reference for the method for men and as persistent amenorrhea in women, with normal, low or high levels of gonadotropins, in the absence of hyperprolactinemia. Central hypothyroidism was defined as T4 level below reference for the method with normal or low levels of TSH. The diagnosis of hypocortisolism was considered in patients with symptoms of adrenal insufficiency, such as nausea, vomiting, asthenia and postural hypotension, as well as baseline morning cortisol below 5 mcg / dL and low or normal ACTH values. In patients with baseline morning cortisol greater than 5 mcg / dL, corticotropic deficit was investigated or treated based on clinical suspicion of hypocortisolism.

Adequate acromegaly hormonal control was considered if IGF-1 levels were within normal range or up to 1.2 times above the upper limit of normality (ULN) for at least 12 months and showed most IGF-1 levels controlled during all follow up [33].

Regarding the status of acromegaly hormonal control, patients were divided in groups as follows: group 1: surgically controlled patients; group 2: controlled with radiotherapy; group 3: controlled with SA with or without CAB, group 4: uncontrolled with SA with or without CAB; group 5: uncontrolled without medication.

### ***Radiographic parameters***

Radiographs were retrieved for each patient and were taken from 2018 to 2020. When patients did not have recent radiographs, new images were obtained. Patients underwent anteroposterior hands, anteroposterior and lateral knees, anteroposterior and Lawenstein hips and anteroposterior and lateral lumbar spine radiographs.

Kellgren and Lawrence classification was used to define the degree of hands, knees, hips and lumbar spine osteoarthritis (OA). Kellgren and Lawrence grade 0 means definite absence of x-ray changes of osteoarthritis, grade 1 means doubtful narrowing of the joint space with possible osteophyte formation., grade 2 means possible narrowing of the joint space with definite osteophyte formation, grade 3 means definite narrowing of joint space, moderate osteophyte formation, some sclerosis, and possible deformity of bony ends, and grade 4 means large osteophyte formation, severe narrowing of the joint space with marked sclerosis, and definite deformity of bone end. Presence of OA was considered when KL was not zero [34]. Radiographs were scored by a single experienced musculoskeletal radiologist.

For statistical analysis, the radiographs were further grouped according to the Kellgren and Lawrence classification. The radiographs of the lumbar spine and hips were further subdivided into two subgroups, one consisting of those classified as Kellgren and Lawrence grade 0 and 1 and the other with grade 2 and 3. Knee radiographs were

subdivided into three groups according Kellgren and Lawrence grade 0 and 1, grade 2 and grade 3 and 4.

### **Questionnaires:**

To establish the functionality and impact of osteoarthritis on quality of life, we applied the Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) visual analogy scale 0-100, which is widely used and validated for lower limb osteoarthritis[35]. It assesses the graduation of pain (5 items), stiffness (2 items, and physical function (17 items). The higher the score, the greater the degree of involvement and impact of OA.

AcroQoL is a specific and validated questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) results in patients with acromegaly. It consists of 22 items; 8 of which assess physical aspects and 14 assess psychological aspects. The psychological scale is subdivided into the subscales of physical appearance and personal relationships. There are five possible answers for each AcroQoL item, which are scored on a scale of 1 to 5, with higher scores representing better HR-QoL results[36].

As previously reported, depression can alter disease perception. Beck Depression Inventory II (BDI-II) is a self-report instrument to assess the existence and severity of depression symptoms based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM IV)[37].

Each of the 21 items corresponding to depressive symptoms are added together to provide a single result, with each question receiving a score of 0-3. Items 16 and 18 have 7 answer options to assess increased or decreased sleep and appetite. Total score of 0-13 is considered minimal range, 14-19 is mild, 20-28 is moderate, and 29-63 is severe. WOMAC and AcroQoL were applied by a single physician (NJ), and BDI-II, by a single qualified psychologist (AVCC).

All questionnaires were obtained from august 2019 to February 2020.

### **Statistical Analysis**

The Microsoft ® Excel 2007 program was used for data tabulation and statistical analysis was performed using the SPSS® for Windows® program, version 20.0. The influence of Kellgren and Lawrence status and each of the clinical variables on WOMAC, AcroQoL and BDI -II scores were described. To assess the influence of the Rx variable in relation to the clinical characteristics and laboratory variables, Fisher's Exact test, Chi Square, u Mann-Whitney and Kruskal Wallis test (non-parametric data confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test) were used.

The Mann-Whitney u test and the Kruskal Wallis test (non-parametric data confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test) were used to assess the influence of sociodemographic, clinical and laboratory variables in relation to the scores of the WOMAC, AcroQoL and BDI -II questionnaires.



Fisher's and Chi Square tests were used to assess the influence of clinical qualitative parameters. Pearson's correlation was used to associate scores of WOMAC, AcroQoL and BDI -II questionnaires. The level of significance was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ).

## Results

### *Clinical features*

Characteristics of 40 patients were described in Table 1. Mean age was 53,1 years old (minimum 31- maximum 73), time since diagnosis mean was 124 months. Mean IGF-1 is 284, (minimum 82 -maximum 785) and an outlier (IGF-1 2700, ULN 12) had to be excluded from most ULN and IGF-1 analysis. More than a half of the patients (62,5%) were under GH secretion control, after surgery (group 1), radiotherapy (group 2) or under SA with or without CAB (group 3). All patients on CAB were also using SA, and no patient was receiving pegvisomant. Most patients had diabetes (51,3%), obesity (56,1%) and/or hypertension (59,4%). Osteoarthritis prevalence was higher in the lumbar spine (87%) followed by knees (68,7%) hips (77,4%) and hands (38,7%).

We confirmed hypogonadism in 14 participants (9 women and 5 men). Regarding sex hormone replacement, there were 4 men and 1 woman

Relations among clinical, laboratory parameters and total questionnaires scores were described in Table 2. Significant association was found for lower final AcroQoL score ( $p < 0,05$ ) in the cabergoline group. AcroQoL scores were also significantly lower in uncontrolled patients under SA + CAB when compared to uncontrolled patients off medications (ULN  $> 1.2$ ) ( $p < 0,01$  final AcroQoL score). As shown in table 2, women had higher BDI-II scores, even when patients under sex hormone replacement (1 women and 4 men) were excluded.

Comparison between hypogonadal and eugonadal patient groups, hypogonadal patients showed significantly lower final AcroQoL scores, but not BDI-II. WOMAC total scores did not show statistical relevance ( $p = 0.054$ ), but WOMAC pain subscales scores were significantly higher ( $p = 0,014$ ).

When considered only patient off sex hormone replacement, significant association was found with lower final AcroQoL score ( $p < 0,05$ ) and psychological AcroQoL scale ( $p < 0,05$ ), higher WOMAC total index score ( $p < 0,05$ ) and WOMAC pain score ( $p < 0,01$ ). Clinical characteristics (current ULN, age, BMI, time since diagnosis, acromegaly control status and osteoarthritis severity) were not different between eugonadic and hypogonadic groups, except for more hypogonadic women (table 3).!

### *Questionnaires*

Mean, median values and score range of each questionnaire are reported in table 4 (regarding AcroQoL subscales) WOMAC total score was moderately correlated with final AcroQoL ( $r = 0,51$   $p < 0,001$ ) and with BDI-II ( $r = 0,51$   $P = 0,001$ ).

### *Kellgren and Lawrence X-ray classification*

No significant associations were found between questionnaires scores and Kellgren and Lawrence osteoarthritis classification at any joint studied as reported in table 5.

Regarding clinical characteristics, Table 6 shows that age and IGF-1ULN at diagnosis were associated with higher degrees of knee osteoarthritis ( $p < 0,01$ ). Diabetes mellitus was significantly associated with advanced osteoarthritis (Kellgren and Lawrence 2 and 3) at the lumbar spine ( $p < 0,05$ ). There was no association between acromegaly control and sex, age, BMI, use of somatostatin analogues, type of somatostatin analogue, cabergoline, hypogonadism, obesity, hypothyroidism, hypertension, time since diagnosis, neurosurgery intervention, visual impairment, current ULN and current IGF-1 and OA severity.

### **Discussion**

Our group reported a high prevalence of radiological osteoarthritis grade  $\geq 1$  in patients with acromegaly (87% at lumbar spine, 77,4% at hips, 68,7% at knees and 38,7% at hands), Kellgren and Lawrence grade 1 means possible osteophytes and joint space narrowing (JSN). As acromegalic arthropathy first radiograph changes are joint space widening, which are not routinely evaluated, Kellgren and Lawrence grade 1 may already reflect an advanced disease. However, joint space widening can be observed even in cured patients more than 10 years later in all sites suggesting that this specific feature has to be observed when evaluating arthropathy in acromegaly[12].Wassenar et al showed a prevalence of radiological osteoarthritis (Kellgren and Lawrence  $\geq 2$ ) of 82% at cervical spine, 78% at lumbar spine, 30% at hips, 38% at knees, and about 50% at hands, which means twice the frequency of control population. If we consider OA present when Kellgren and Lawrence grade is  $\geq 2$ , prevalence of OA in our sample is still higher in almost all joint sites (80,6% lumbar spine, hips 64,5% ,56,2% at knees and 32,2% at hands)[38].

The higher prevalence of OA in our sample may be due to site-specific factors, as high prevalence of obesity over 50 years old and mean disease duration of 10 years. Higher IGF-1 levels at diagnosis were also significantly associated with higher KL degrees in knees in our sample, but acromegaly control status and IGF-1 levels (current or at diagnosis) were not correlated to radiographic OA at other sites, in accordance with literature[12, 17, 39, 40]. High GH/IGF-1 levels may play an important role in early joint deformities. Effects at cartilage and bones can be reversible at early stages, as some studies showed that SA therapy could reduce cartilage thickness [14, 35]. However, after chronic joint space widening and cartilage rupture, geometry of articular space cannot be re-established besides GH/IGF-1 control, therefore OA becomes progressive, joint space starts narrowing and OA less reversible [19].A 9-years long prospective study also showed that radiographic OA progression occurred despite long-term control of acromegaly in hands , knee ,hips and spine. Hips radiographic worsening was associated with worse basal Kellgren and Lawrence degrees, suggesting that early deformities predispose to OA progression[23].

Diabetes mellitus and age were significantly associated with lumbar spine in our

subjects. Type 2 Diabetes and OA share the same risk factors, such as age and obesity. Senescent chondrocytes are more likely to secrete inflammatory mediators involved in cartilage degradation. Obesity and aging also contributes to more joint loads and cartilage wear, leading to OA. [38]. Some studies showed that type 2 diabetes is an independent risk factor for OA at knees, hips and even hands, when adjusted for age or BMI [38, 39]. High glucose produces advanced glycation end products (AGEs) and their accumulation in articular cartilage, which contribute to a toxic environment that facilitates OA pathogenesis [40]. Metabolic syndrome is associated with reductions on IGF-1 binding proteins type 1 (IGFBP-1). IGF-1 circulates mainly in a ternary complex of acid-labile subunit (ALS), IGF binding – protein and IGF-1. Therefore, for similar levels of total circulating IGF-1, free IGF-1 is higher if lower IGFBP-1, what may be the association more severe primary OA and also acromegalic arthropathy in patients with metabolic syndrome/diabetes[41].

Radiological presence of OA showed no correlation with WOMAC scores in our study like other studies with acromegalic patients compared to primary OA [18].Also, symptoms intensity was variable during a 9-year follow up and did not correspond to OA degrees in another prospective study [23].Symptoms may not correlate to radiographic changes due to morphologic alterations that are not visible at radiograph. A retrospective single centre study about acromegalic knees arthropathy showed a high prevalence of lesions as ligaments and meniscus injuries, not visible at X-Ray, and not reversible after acromegaly control[42]. Joint space widening (JSW) is the initial change of AA. As it is not routinely evaluated in radiographs for OA identification (not included in Kellgren and Lawrence scale), it may explain the lack of radiographic correlation to questionnaires scores[43].

Our sample of acromegalic patients showed higher rates of WOMAC total index, WOMAC pain , stiffness and function than other acromegaly groups and control population [12, 22, 44, 45]. Joint space widening is not correctly classified in Kellgren and Lawrence scale, traditionally used for OA evaluation, and can be as painful and limiting as severe primary OA (higher Kellgren and Lawrence degrees)which may contribute to the lack of OA degree correlation to WOMAC scores[20].

The present study showed significant association of pains and functionality symptoms to hypogonadal status. Hypogonadal patients in our sample showed significantly higher scores in pain and total WOMAC, and lower scores in AcroQoL, suggesting that hypogonadism has a major impact in quality of life and pain threshold in acromegalic patients. Hypogonadal and eugonadic patient groups were comparable in several aspects, suggesting that gonadal status was the only influencing factor on AcroQoL and WOMAC scores in this population. A prospective 5 years study with acromegalic patients (case-matched) also demonstrated that hypogonadism (FSH/LH deficiency) negatively influenced AcroQoL and other life quality questionnaires [46].

In vitro and in vivo animal studies demonstrated that estrogen may act on target articular tissues like cartilage by increasing proteoglycan production in chondrocytes,

decreasing cartilage damage in animal and reducing inflammatory cytokines, subchondral bone, regulating bone formation and remodeling ,reducing bone formation and total marginal osteophytes in ovariectomized monkeys. Estrogen also increased synovial levels of components of IGF pathway, which is one of the intracellular signaling pathways used to regulate estrogen activity and its receptors in articular tissues [47].

It is established that estrogen decreases circulating IGF-1 by reducing its synthesis in the liver. However, estrogen replacement therapy rises IGF-1 binding-protein type 1 (IGFBP-1), lowering free-IGF-1 and possibly, somatotrophic activity at the cartilage[41, 48]. Regarding primary OA, in population-based studies, sex hormones might play a role in musculoskeletal pain and cartilage structural deformities. Recent studies suggest that low levels of estrogen are a risk factor for cartilage deformities[49].The Women's Health Initiative found that estrogen-alone replacement was associated with reduced total knee replacement and with lower frequency of joint pain [50].Another study with patients over 60 years with severe primary knees OA showed that higher levels of testosterone in men and women were associated with less WOMAC pain [51].

Estrogen can modify serotonin synthesis and metabolism, promoting higher thresholds for pain perception [52]. However, a multicentre Australian study, based on magnetic resonance imaging, showed that endogenous estradiol, progesterone and testosterone levels were inversely associated with effusion-synovitis volume in women's knees[53].Suggesting that hypogonadism is related not only to altered pain perception but anatomical lesions.

In the present study, due to few patients on sex hormone replacement, its role on WOMAC, AcroQoI scores and influences on OA could not be clarified, but it is a field for future research. In primary OA, selective estrogen receptor modulators (SERMs) are being studied as a potential therapy for osteoarthritis [54].Thus, hypogonadism has to be further confirmed as a major life quality and pain threshold impacting factor in this population, and also the role of hormonal replacement.

Pain perception may also be altered by depression, but in our patients BDI-II scores were not associated with WOMAC scores. The weak correlation among questionnaires scores suggests that independent factors influence each evaluated aspect. Depressive symptoms are more frequent in acromegalic patients than in controls, as BDI-II scores in those patients are known to be higher (worse) than in the general population. We found almost 3-fold higher number of patients with mild depressive symptoms. BDI- II total mean was higher in our population than in others single-centers studies with acromegalic subjects. We also found higher number of patients with severe depression symptoms when compared with those studies [55, 56]; however, it was not associated with acromegaly control status, acromegaly treatment, time since diagnosis, WOMAC, OA grade, AcroQoL scores or gonadal status.

Female sex was associated with higher BDI-II score in our sample. Another study

comparing acromegalic women versus non acromegalic showed that BDI scores were higher in acromegalic women, also independent of disease control, similar to our findings. [57].

Women are known to have twofold increased risk of developing Major Depression Disorder than men after puberty and the peak risk is between mid to late adolescence to early 40s.[58]. Several large prospective cohort studies have shown higher risk of depressed mood during menopause and three fold risk for development of a major depressive episode during perimenopause compared with pre menopause [59].One study reported BDI-II scores in postmenopausal women is even higher than the scores found in our female acromegalic patients [60, 61].

Most women in our sample were at over 40 years old and hypogonadal. Irrespective of hypogonadism being primary or secondary, low estradiol levels and/or FSH fluctuations could contribute to menopause symptoms like hot flashes, sleep disturbances, and mood disorders like major depression [62]and our acromegalic women are prone to have both types of hypogonadism. Therefore, acromegaly and postmenopausal women are both risk factor for depressive symptoms. Sex hormone replacement in women is known to attenuate depressive symptoms in postmenopausal women and has to be assessed its role in acromegalic hypogonadal patients[63].

Subjects under cabergoline therapy in our study showed significantly lower scores in AcroQoL final scores and almost significantly lower AcroQoL psychic scores. Cabergoline is an adjuvant therapy added to SA when IGF-1 levels are still above the ULN [64]. Most common side effects of the medication are nausea, headache, hypotension, dizziness and mood disorders [65]. In our sample, when uncontrolled patients were compared, SA plus DA use significantly impacted final, physical and psychic AcroQoL scores, and after CAB user's exclusion the difference between uncontrolled patients was no longer detected. It has to be further clarified if the drug itself can result in this altered disease perception, as psychiatric side effects can occur. [66]. Of note, BDI-II scores were not significantly altered in CAB users. The need to add a new therapy to control the disease can generate feelings of frustration, influencing the quality of life and dissatisfaction with the treatment [67].

The strong points of our study are the thorough investigation over associations among clinical parameters, quality of life, WOMAC score, depressive symptoms and radiological arthropathy. Probably clinical decisions such as hypogonadism or depression treatment can have a major role in acromegalic pain and life quality more than just GH secretion control.

The weak points of our study are the incomplete Kellgren and Lawrence scale information from all patients; due to COVID-19 pandemic the outpatients visits, and exams were canceled in our hospital. Also, not all patients had all exams in records and were afraid of COVID-19 when asked to come to visit. However, description and statistics were not compromised. Magnetic resonance is the gold standard for acromegaly arthropathy [18], as the initial phases are not classified as OA by Kellgren and Lawrence.

Since our patients have a mean of 10-year follow-up, and even cured acromegalic

patients, with similar long term follow up, have evolutive osteoarthropathy, we supposed that our sample would present more frequently severe arthropathy, easily accessible by Kellgren and Lawrence degrees. Magnetic Resonance is still necessary in this patient group to evaluate patients with lower Kellgren and Lawrence degrees and high WOMAC scores. Next steps would be interventions as sex hormone replacement, depression treatment and its impacts on questionnaires scores.

The endocrinologist's approach to the acromegalic patient in addition to achieving hormonal control should also cover comorbidities management. As arthropathy, the most prevalent, remains and seems progressive even after late hormonal control of acromegaly, future research should involve reducing OA progression, symptomatic treatment and functional rehabilitation.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

A abordagem do endocrinologista ao paciente com acromegalia, além de obter o controle hormonal, também deve abranger o manejo das comorbidades. Como a artropatia, a mais prevalente, permanece e parece progressiva mesmo após o controle hormonal tardio da acromegalia, pesquisas futuras devem envolver a redução da progressão da OA, tratamento sintomático e reabilitação funcional.



## REFERÊNCIAS

---

1. Colao, A., Grasso, L.F.S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A.M., Pivonello, R.: Acromegaly. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 5, 1–17 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
2. Hoskuldsdottir, G.T., Fjalldal, S.B., Sigurjonsdottir, H.A.: The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary.* 18, 803–807 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0655-4>
3. Sibeoni, J., Manolios, E., Verneuil, L., Chanson, P., Revah-Levy, A.: Patients' perspectives on acromegaly diagnostic delay: A qualitative study. *Eur. J. Endocrinol.* 180, 339–352 (2019). <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0925>
4. Abreu, A., Tovar, A.P., Castellanos, R., Valenzuela, A., Giraldo, C.M.G., Pinedo, A.C., Guerrero, D.P., Barrera, C.A.B., Franco, H.I., Ribeiro-Oliveira, A., Vilar, L., Jallad, R.S., Duarte, F.G., Gadelha, M., Boguszewski, C.L., Abucham, J., Naves, L.A., Musolino, N.R.C., de Faria, M.E.J., Rossato, C., Bronstein, M.D.: Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities, (2016)
5. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Lombardi, G.: Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, <http://www.endo-society.org>, (2004)
6. Esposito, D., Ragnarsson, O., Granfeldt, D., Marlow, T., Johannsson, G., Olsson, D.S.: Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur. J. Endocrinol.* 178, 459–469 (2018). <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015>
7. Mestrón, A., Webb, S.M., Astorga, R., Benito, P., Catalá, M., Gaztambide, S., Gómez, J.M., Halperín, I., Lucas-Morante, T., Moreno, B., Obiols, G., de Pablos, P., Páramo, C., Picó, A., Torres, E., Varela, C., Vázquez, J.A., Zamora, J., Albareda, M., Gilabert, M., Sánchez-Covisa, M.A., Alcaraz Tafalla, M., Alonso Troncoso, I., Álvarez Escolà, C., Andía Melero, V.M., Arranz Martín, A., Arribas Palomar, L., Ballesteros Pomar, M., Beitia Martín, J.J., López, P.B., Bernabeu Morón, I., Blanco Carrera, C., Blanco Samper, B., Boronat Cortés, M., Carrera Santaliestra, M.J., Castillo López, L., Cordero Diez, M. del M., Costilla Martín, E., Cózar León, M.V., Cuatrecasas Cambra, G., De Luís Román, D.A., de Miguel Novoa, M.P., De Pablos Velasco, P., Del Pozo Picó, C., Díez Gómez, J.J., Díez Hernández, A., Duran Rodríguez-Hervada, A., de Antonio, I.E., Fajardo Montañana, C., Forga Llenas, L., Fraile Saez, Á.L., Galvez Moreno, M.A., García Centera, J.A., Gargallo Fernández, M., Gavilán Villarejo, I., Gil del Álamo, P., Gilsanz Peral, A., Gippini Pérez, A., Gómez Balaguer, M., Gómez, L.A., Gorgojo Martínez, J.J., Guerrero Martínez, E., Hernández Bayo, J.A., Hernández López, A., Iglesias, P., Illán Gómez, F., Jaunsolo Barranechea, M.Á., Lecube Torelló, A., Liante Peñambía, G., López dela Torre Casares, M., López Hernández, E., López López, J., López-Guzmán, A., Lucas Martín, A., Marazuela Azpiroz, M., Marco Martínez, A., Marco Mur, Á.L., Martín Castillo, F., Martín González, T., Martínez Brocca, M.A., Megia Colet, A., Merino Torres, J.F., Morales Gorriá, M.J., Morales Perez, F., Murillo Sanchis, J., Muros de Fuentes, M.T., Páramo Fernández, C., Pavón de Paz, I., Pazos Toral, F., Pérez Corral, M.B., Pérez Pérez, A., Pi Barrio, J.J., Piedrola Morato, G., Pou Torelló, J.M., Puigdevall Gallego, V., Rodríguez Guerrero, P., Rodríguez Roble, A., Romero Bobillo, E., Ruano Vieitez, B.: Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15476442/>, (2004)
8. Neto, L.V., Abucham, J., de Araujo, L.A., Boguszewski, C.L., Bronstein, M.D., Czepielewski, M., Jallad, R.S., Musolino, N.R. d. C., Naves, L.A., Júnior, A.R.O., Vilar, L., Faria, M. dos S., Gadelha, M.R.: Recomendações do departamento de

- neuroendocrinologia da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 55, 725–726 (2011). <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000900011>
9. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Lombardi, G.: Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, (2004)
  10. Giustina, A., Mazziotti, G., Canalis, E.: Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton, */pmc/articles/PMC2726838/?report=abstract*, (2008)
  11. Melmed, S., Casanueva, F.F., Klibanski, A., Bronstein, M.D., Chanson, P., Lamberts, S.W., Strasburger, C.J., Wass, J.A.H., Giustina, A.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. 294–302 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>
  12. Wassenaar, M.J.E., Biermasz, N.R., van Duinen, N., van der Klaauw, A.A., Pereira, A.M., Roelfsena, F., Smit, J.W.A., Kroon, H.M., Kloppenburg, M., Romijn, J.A.: High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: A case-control study. *Eur. J. Endocrinol.* 160, 357–365 (2009). <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0845>
  13. Killinger, Z., Payer, J., Lazúrová, I., Imrich, R., Homérová, Z., Kužma, M., Rovenský, J.: Arthropathy in Acromegaly. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 36, 713–720 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
  14. Colao, A., Cannavo, S., Marzullo, P., Pivonello, R., Squadrito, S., Vallone, G., Almoto, B., Bichisao, E., Trimarchi, F., Lombardi, G.: Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 31–38 (2003). <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480031>
  15. Gadelha, M.R., Kasuki, L., Lim, D.S.T., Fleseriu, M.: Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update, <https://academic.oup.com/edrv>, (2018)
  16. Colao, A., Marzullo, P., Vallone, G., Marinò, V., Anecchino, M., Ferone, D., de Brasi, D., Scarpa, R., Oriente, P., Lombardi, G.: Reversibility of Joint Thickening in Acromegalic Patients: An Ultrasonography Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2121–2125 (1998). <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4865>
  17. Colao, A., Marzullo, P., Vallone, G., Giaccio, A., Ferone, D., Rossi, E., Scarpa, R., Smaltino, F., Lombardi, G.: Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 51, 611–618 (1999). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00851.x>
  18. Claessen, K.M.J.A., Ramautar, S.R., Pereira, A.M., Romijn, J.A., Kroon, H.M., Kloppenburg, M., Biermasz, N.R.: Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: a prospective follow-up study. (2013). <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0464-6>
  19. Claessen, K.M.J.A., Canete, A.N., De Bruin, P.W., Pereira, A.M., Kloppenburg, M., Kroon, H.M., Biermasz, N.R.: Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: An MRI study. *Eur. J. Endocrinol.* 176, 779–790 (2017). <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1073>
  20. Claessen, K.M.J.A., Mazziotti, G., Biermasz, N.R., Giustina, A.: Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 103, 86–95 (2016). <https://doi.org/10.1159/000375450>
  21. Claessen, K.M.J.A., Ramautar, S.R., Pereira, A.M., Smit, J.W.A., Roelfsema, F., Romijn, J.A., Kroon, H.M., Kloppenburg, M., Biermasz, N.R.: Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: A prospective, radiological study. *Eur. J. Endocrinol.* 167, 235–244 (2012). <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0147>
  22. Fatti, L.M., Cangiano, B., Vitale, G., Persani, L., Mantovani, G., Sala, E., Arosio, M., Maffei, P., Dassie, F., Mormando, M., Giampietro, A., Tanda, L., Masiello, E.R., Nazzari, E., Ferone, D., Corbetta, S., Passeri, E., Guaraldi, F., Grottoli, S., Cannavò, S., Torre, M.L.T., Soranna, D., Zambon, A., Cavagnini, F., Scacchi, M.: Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary.* 22, 552–560 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00966-8>
  23. Pelsma, I.C.M., Biermasz, N.R., van Furth, W.R., Pereira, A.M., Kroon, H.M., Kloppenburg, M., Claessen, K.M.J.A.: Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab. 106, 188–200 (2021). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa747>
24. Badia, X., M Webb, S., Prieto, L., Suriñach, N.: Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). (2004)
  25. Kasuki, L., Antunes, X., Lamback, E.B., Gadelha, M.R.: Acromegaly: Update on Management and Long-Term Morbidities. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.007>
  26. Liu, S., Adelman, D.T., Xu, Y., Sisco, J., Begelman, S.M., Webb, S.M., Badia, X., Thethi, T.K., Fonseca, V., Shi, L.: Patient-centered assessment on disease burden , quality of life , and treatment satisfaction associated with acromegaly. 653–660 (2018). <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000570>
  27. Sardella, C., Lombardi, M., Rossi, G., Cosci, C., Brogioni, S., Scattina, I., Webb, S.M., Gasperi, M., Martino, E., Bogazzi, F.: Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study. *J. Endocrinol. Invest.* 33, 20–5 (2010). <https://doi.org/10.1007/BF03346555>
  28. Wassenaar, M.J.E., Biermasz, N.R., Kloppenburg, M., van der Klaauw, A.A., Tiemensma, J., Smit, J.W.A., Pereira, A.M., Roelfsema, F., Kroon, H.M., Romijn, J.A.: Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm. IGF Res.* 20, 226–33 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.02.003>
  29. Celik, O., Hatipoglu, E., Akhan, S.E., Uludag, S., Kadioglu, P.: Acromegaly is associated with higher frequency of female sexual dysfunction: Experience of a single center. *Endocr. J.* 60, 753–761 (2013). <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0424>
  30. Geraedts, V.J., Dimopoulou, C., Auer, M., Schopohl, J., Stalla, G.K., Sievers, C.: Health outcomes in acromegaly: Depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 5, (2014). <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00229>
  31. Geraedts, V.J., Andela, C.D., Stalla, G.K., Pereira, A.M., van Furth, W.R., Sievers, C., Biermasz, N.R.: Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 8, 40 (2017). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00040>
  32. 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*. 49, 774–782 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0521-6>
  33. Casagrande, A., Bronstein, M.D., Jallad, R.S., Moraes, A.B., Elias, P.C.L., Castro, M., Czepielewski, M.A., Boschi, A., Ribeiro-Oliveira, A., Schweizer, J.R.O.L., Vilar, L., Nazato, D.M., Gadelha, M.R., Abucham, J., Boguszewski, C.L., Jatene, E.M., Leães, C.G.S., Miranda, P.A.C., Mota, J.I., Nunes, V.S., Tabet, A., Tavares, A.B.W.: Long-Term Remission of Acromegaly after Octreotide Withdrawal Is an Uncommon and Frequently Unsustainable Event. *Neuroendocrinology*. 104, 273–279 (2017). <https://doi.org/10.1159/000446542>
  34. Kellgren, J.H., Lawrence, J.S.: RADIOLOGICAL ASSESSMENT OF OSTEO-ARTHRITIS. *Ann. rheum. Dis.* 494 (1957). <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
  35. Bellamy, N., Buchanan, W.W., Goldsmith, C.H., Campbell, J., Stitt, L.W.: Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheumatol.* 15, 1833–1840 (1988)
  36. Webb, S.M., Badia, X., Surinach, N.L., Spanish AcroQoL Study Group: Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* 155, 269–77 (2006). <https://doi.org/10.1530/eje.1.02214>
  37. Henrique Gomes-Oliveira, M., Gorenstein, C., Lotufo Neto, F., Helena Andrade, L., Pang Wang, Y., Gomes-Oliveira, M.: Revista Brasileira de Psiquiatria Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample Validação da versão brasileira em português do Inventário de Depressão de Beck-II numa amostra da comunidade. *Off. J. Brazilian Psychiatr. Assoc.* 34, 389–394 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.03.005>
  38. Wassenaar, M.J.E., Biermasz, N.R., Bijsterbosch, J., Pereira, A.M., Meulenbelt, I., Smit, J.W.A., Roelfsema, F., Kroon, H.M., Romijn, J.A., Kloppenburg, M.: Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 320–5

- (2011). <https://doi.org/10.1136/ard.2010.131698>
39. Colao, A., Grasso, L.F.S., Di Cera, M., Thompson-Leduc, P., Cheng, W.Y., Cheung, H.C., Duh, M.S., Neary, M.P., Pedroncelli, A.M., Maamari, R., Pivonello, R.: Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J. Endocrinol. Invest.* 43, 529–538 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01138-y>
  40. Kropf, L.L., Madeira, M., Neto, L.V., Gadelha, M.R., Lucia, M., Farias, F. De: Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. (2013). <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2219-1>
  41. Münzer, T., Rosen, C.J., Harman, S.M., Pabst, K.M., St. Clair, C., Sorkin, J.D., Blackman, M.R.: Effects of GH and/or sex steroids on circulating IGF-I and IGF-BPs in healthy, aged women and men. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 290, 1006–1013 (2006). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00166.2005>
  42. Nezu, M., Kudo, M., Morimoto, R., Ono, Y., Omata, K., Tezuka, Y., Igarashi, Y., Hitachi, S., Takase, K., Ito, S., Satoh, F.: Effects of surgical treatment for acromegaly on knee MRI structural features. *Endocr. J.* 65, 991–999 (2018). <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0108>
  43. Biermasz, N.R., Van 't Klooster, R., Wassenaar, M.J.E., Malm, S.H., Claessen, K.M.J.A., Nelissen, R.G.H.H., Roelfsema, F., Pereira, A.M., Kroon, H.M., Stoel, B.C., Romijn, J.A., Kloppenburg, M.: Automated image analysis of hand radiographs reveals widened joint spaces in patients with long-term control of acromegaly: Relation to disease activity and symptoms. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 407–413 (2012). <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0795>
  44. Claessen, K.M.J.A., Ramautar, S.R., Pereira, A.M., Romijn, J.A., Kroon, H.M., Kloppenburg, M., Biermasz, N.R.: Increased clinical symptoms of acromegalic arthropathy in patients with long-term disease control: A prospective follow-up study. *Pituitary.* 17, 44–52 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0464-6>
  45. Bellamy, N., Wilson, C., Hendrikz, J.: Population-Based Normative Values for the Western Ontario and McMaster (WOMAC) Osteoarthritis Index: Part I. *Semin. Arthritis Rheum.* 41, 139–148 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.03.002>
  46. Kyriakakis, N., Lynch, J., Gilbey, S.G., Webb, S.M., Murray, R.D.: Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 86, 806–815 (2017). <https://doi.org/10.1111/cen.13331>
  47. Roman-Blas, J.A., Castañeda, S., Largo, R., Herrero-Beaumont, G.: Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res. Ther.* 11, 1–14 (2009). <https://doi.org/10.1186/ar2791>
  48. Isotton, A.L., Wender, M.C.O., Casagrande, A., Rollin, G., Czepielewski, M.A.: Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGF-BP3, IGF-BP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: A randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 207–213 (2012). <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0560>
  49. Cirillo, D.J., Wallace, R.B., Wu, L., Yood, R.A.: Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the women's health initiative. *Arthritis Rheum.* 54, 3194–3204 (2006). <https://doi.org/10.1002/art.22138>
  50. Chlebowski, R.T., Cirillo, D.J., Eaton, C.B., Stefanick, M.L., Pettinger, M., Carbone, L.D., Johnson, K.C., Simon, M.S., Woods, N.F., Wactawski-Wende, J.: Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause.* 25, 1313–1320 (2018). <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31828392c4>
  51. Freystaetter, G., Fischer, K., Orav, E.J., Egli, A., Theiler, R., Münzer, T., Felson, D.T., Bischoff-Ferrari, H.A.: Total Serum Testosterone and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Pain and Function Among Older Men and Women With Severe Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 72, 1511–1518 (2020). <https://doi.org/10.1002/acr.24074>
  52. Paredes, S., Cantillo, S., Candido, K.D., Knezevic, N.N.: An association of serotonin with pain disorders and its modulation by estrogens. *Int. J. Mol. Sci.* 20, (2019). <https://doi.org/10.3390/ijms20225729>
  53. Jin, X., Wang, B.H., Wang, X., Antony, B., Zhu, Z., Han, W., Cicuttini, F., Wluka, A.E., Winzenberg, T., Blizzard, L., Jones, G., Ding, C.: Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 25, 1100–1106 (2017).

- <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.015>
54. Xiao, Y.P., Tian, F.M., Dai, M.W., Wang, W.Y., Shao, L.T., Zhang, L.: Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? *Arthritis Res. Ther.* 18, 1–9 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1045-7>
  55. Crespo, I., Santos, A., Valassi, E., Pires, P., Webb, S.M., Resmini, E.: Impaired decision making and delayed memory are related with anxiety and depressive symptoms in acromegaly. *Endocrine.* (2015). <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0634-6>
  56. Kreitschmann-Andermahr, I., Buchfelder, M., Kleist, B., Kohlmann, J., Menzel, C., Buslei, R., Kołtowska-Häggström, M., Strasburger, C., Siegel, S.: Predictors of quality of life in 165 patients with acromegaly: Results from a single-center study. *Endocr. Pract.* 23, 79–88 (2017). <https://doi.org/10.4158/EP161373.OR>
  57. Celik, O., Kadioglu, P.: Quality of life in female patients with acromegaly. *J. Endocrinol. Invest.* 36, 412–416 (2013). <https://doi.org/10.3275/8761>
  58. Otte, C., Gold, S.M., Penninx, B.W., Pariante, C.M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D.C., Schatzberg, A.F.: Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2, 1–21 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
  59. Department of Obstetrics & Gynecology, U. of C.S. of M.: HHS Public Access. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 44(3): 497, (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001.Menopausal>
  60. Anniverno, R., Gadler, E., Poli, R., Bellomo, A., Ventriglio, A., Pacilli, A.M., Barbieri, S., Salemi, O., Bondi, E., Farina, A., Mencacci, C.: Depressive syndrome in perimenopausal, menopausal and postmenopausal patients. An Italian multicentre observational study. *J. Psychopathol.* 23, 19–25 (2017)
  61. Unsal, A., Tozun, M., Ayranci, U.: Prevalence of depression among postmenopausal women and related characteristics. *Climacteric.* 14, 244–251 (2011). <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.510912>
  62. Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H., Nelson, D.B.: Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 63, 375–382 (2006). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.375>
  63. Maki, P.M., Kornstein, S.G., Joffe, H., Bromberger, J.T., Freeman, E.W., Athappilly, G., Bobo, W. V., Rubin, L.H., Koleva, H.K., Cohen, L.S., Soares, C.N.: Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Menopause.* 25, 1069–1085 (2018). <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>
  64. Katznelson, L., Laws, E.R., Melmed, S., Molitch, M.E., Murad, M.H., Utz, A., Wass, J.A.H.: Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 99, 3933–3951 (2014). <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
  65. Sandret, L., Maison, P., Chanson, P.: Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1327–1335 (2011). <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
  66. Athanasoulia-Kaspar, A.P., Popp, K.H., Stalla, G.K.: Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: Perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocr. Connect.* 7, R88–R94 (2018). <https://doi.org/10.1530/EC-18-0030>
  67. Liu, S., Adelman, D.T., Xu, Y., Sisco, J., Begelman, S.M., Webb, S.M., Badia, X., Thethi, T.K., Fonseca, V., Shi, L.: Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. *J. Investig. Med.* 66, 653–660 (2018). <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000570>



# ANEXOS

---

## Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

UFG - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE GOIÁS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES EM JOELHOS E QUADRIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM STATUS DE CONTROLE HORMONAL E FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

**Pesquisador:** NATALIA JATENE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 11305619.4.0000.5078

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.280.403

#### Apresentação do Projeto:

Se tratará de um estudo transversal analítico de 45 pacientes acromegálicos ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas –HCUFG. Esses pacientes serão caracterizados quanto ao tempo de diagnóstico de acromegalia em anos, níveis de GH e IGF-1 atuais e prévios ao tratamento, status atual da acromegalia controlada, remissão, não controlada, modalidades terapêuticas para acromegalia (análogos da somatostatina, pegvisomant, pasireotida, cabergolina, radioterapia), tempo para atingir controle de doença, peso (kg), altura (cm), status glicêmico através de hemoglobina glicada (A1C) e glicemia de jejum, ácido úrico, cálcio total, marcadores inflamatórios (VHS, PCR), história familiar de osteoartrite (parentes de primeiro grau), status hormonal (PTH, LH, FSH, testosterona, estradiol, IGF-1, GH, TSH, T4 livre, prolactina, cortisol, 25OH Vitamina D) que são solicitados na rotina de acompanhamento ambulatorial destes pacientes, tamanho do tumor em ressonância magnética de hipófise também solicitada no seguimento dos mesmos. Será avaliado o controle da doença pela dosagem de IGF-1, sendo definido como

controle laboratorial as duas últimas dosagens de IGF-1 dentro da normalidade para faixa etária do paciente. Para avaliação dos critérios radiológicos e clínicos da osteoartrite (OA) utilizaremos as diretrizes do American College of Rheumatology para osteoartrite de joelho (ALTMAN R et al 2005) e osteoartrite de quadril (ALTMAN R et al 2005). Serão avaliadas as radiografias das articulações joelho incidência ântero posterior (AP) e perfil e de quadril incidência de AP e posição de rã

**Endereço:** 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica  
**Bairro:** St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020  
**UF:** GO **Município:** GOIÂNIA  
**Telefone:** (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 3.280.403

osteoartrite com a pontuação nos questionários WOMAC e AcroQol Associar a classificação radiológica da OA, pontuação dos questionários WOMAC e AcroQol com status de controle da acromegalia e variáveis clínicas e laboratoriais. Associar a pontuação nos questionários WOMAC e AcroQol com o tipo de análogo de somatostatina utilizado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Cansaço, constrangimento ou aborrecimento ao responder questionários; alterações na autoestima provocadas pela evocação de memórias ou por reforços na conscientização sobre uma condição física ou psicológica restritiva ou incapacitante;

**Benefícios:**

Diagnóstico de doença articular no acromegálico possibilitando terapêutica adequada para doença, avaliação do impacto da doença articular na qualidade de vida e funcionalidade podendo estabelecer necessidade de intervenções terapêuticas além de suporte psicológico. Contribuição com possibilidade de futuras intervenções no tratamento da artropatia acromegálica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é pertinente pela relevância da investigação, e, sobretudo, disponibilizará para a área, resultados empíricos, até então, escassos nesta área específica das Ciências Médicas.

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

A mestranda apresenta a carta de anuência para a referida pesquisa. O TCLE apresenta as garantias aos 45 participantes da pesquisa.

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

O projeto de pesquisa não apresenta nenhum óbice ético

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás-CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional CNS 001/13, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Lembramos que o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, através de Notificação via Plataforma Brasil, os relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações.

O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica  
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020  
UF: GO Município: GOIÂNIA  
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8426 E-mail: cepchufg@yahoo.com.br

Página 03 de 04



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES EM JOELHOS E QUADRIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM STATUS DE CONTROLE HORMONAL E FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

**Pesquisador:** NATALIA JATENE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 11305619.4.0000.5078

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.280.403

**Apresentação do Projeto:**

Se tratará de um estudo transversal analítico de 45 pacientes acromegálicos ambulatorio de neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas –HCUFG. Esses pacientes serão caracterizados quanto ao tempo de diagnóstico de acromegalia em anos , níveis de GH e IGF-1 atuais e prévios ao tratamento ,status atual da acromegalia controlada, remissão, não controlada) modalidades terapêuticas para acromegalia ( análogos da somatostatina, pegvisomant ,pasireotíde , cabergolina , radioterapia) ,tempo para atingir controle de doença , peso (kg), altura(cm) status glicêmico através de hemoglobina glicada (A1C)e glicemia de jejum, ácido úrico, cálcio total ,marcadores inflamatórios (VHS,PCR) história familiar de osteoartrite (parentes de primeiro grau), status hormonal (PTH, LH, FSH, testosterona, estradiol, IGF-1, GH,TSH, T4 livre, prolactina, cortisol, 25OH Vitamina D) que são solicitados na rotina de acompanhamento ambulatorial destes pacientes, tamanho do tumor em ressonância magnética de hipófise também solicitada no seguimento dos mesmos . Será avaliado o controle da doença pela dosagem de IGF-1 , sendo definido como

controle laboratorial as duas ultimas dosagens de IGF-1 dentro da normalidade para faixa etária do paciente . Para avaliação dos critérios radiológicos e clínicos da osteoartrite (OA ) utilizaremos a diretrizes do American College of Rheumatology para osteoartrite de joelho (ALTMAN R et al 2005) e osteoartrite de quadril (ALTAMN R et al 2005) Serão avaliadas as radiografias das articulações joelho incidência ântero posterior (AP) e perfil e de quadril incidência de AP e posição de rã

**Endereço:** 1ª Avenida shº - Hospital das Clínicas/UFG - 1º Andar - Unidade de Pesquisa Clínica  
**Bairro:** St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcu@yaho.com.br

## Anexo 2 – TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

#### Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES DE JOELHOS E QUADRIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM STATUS DE CONTROLE HORMONAL E FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA que tem como pesquisador responsável : Natalia Jatene

Esta pesquisa pretende estimar a prevalência das alterações radiológicas osteoarticulares em joelho e quadris e analisar suas associações com status de controle hormonal da doença.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é a alta prevalência de doença articular e o impacto negativo que a mesma pode trazer pra qualidade de vida e funcionalidade dos acromegálicos.

Caso você decida participar, você deverá responder a dois questionários, sendo um sobre qualidade de vida e outro sobre sintomas da doença articular, e isso demandará em torno de 20 minutos. Durante a realização dos questionários a previsão de riscos é mínima, ou seja, o risco que você corre é semelhante àquele experimentado durante uma entrevista clínica ou exame psicológico de rotina.

Caso se sinta constrangido com qualquer pergunta fique a vontade para não responder.

Você terá como benefício a possibilidade de contribuir com uma base de dados para futuras pesquisas em acromegalia e artropatia acromegálica, também caso seja feito algum diagnóstico de doença osteoarticular durante a pesquisa você será tratado e /ou será encaminhado via Sistema Único de Saúde para atendimento especializado, se necessário.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para : 62 32698275 ou 32698351 ou 62999779672 e ainda no email [njatene@me.com](mailto:njatene@me.com)

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você.

Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar.

Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e reembolsado para você.

Se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você será indenizado.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás nos telefones: 3269 8351 – 3269 8426 ou no endereço: 1a Avenida S/No Setor Leste Universitário, Unidade de Pesquisa Clínica, 2o andar.

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com a pesquisadora responsável Natalia Jatene

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa : PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES DE JOELHOS E QUADRIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM STATUS DE CONTROLE HORMONAL E FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Goiânia / /

---

Assinatura do participante da pesquisa

Declaração do pesquisador responsável

Como pesquisador responsável pelo estudo PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES DE JOELHOS E QUADRIS E SUAS ASSOCIAÇÕES COM STATUS DE CONTROLE HORMONAL E FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ACROMEGALIA declaro que assumo a inteira responsabilidade de cumprir fielmente os procedimentos metodologicamente e direitos que foram esclarecidos e assegurados ao participante desse estudo, assim como manter sigilo e confidencialidade sobre a identidade do mesmo.

Declaro ainda estar ciente que na inobservância do compromisso ora assumido estarei infringindo as normas e diretrizes propostas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que regulamenta as pesquisas envolvendo o ser humano.

Goiânia,     /     /

Assinatura do (a) Coordenador (a) / Orientador (a)

---

Nome do (a) Coordenador (a) / Orientador (a)

### **Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos**

**Disponível em <https://www.springer.com/journal/11102/submission-guidelines>**

## Anexo 4 – Outros anexos específicos de cada pesquisa

### Índice WOMAC para osteoartrite

As perguntas a seguir se referem à INTENSIDADE DA DOR que você está atualmente sentindo devido a artrite de seu joelho. Para cada situação, por favor, coloque a intensidade da dor que sentiu nas últimas 72 horas (3 dias).

Pergunta: Qual a intensidade da sua dor?

1-Caminhando em um lugar plano. Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>2- Subindo ou descendo escadas.</b> Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>3- A noite deitado na cama.</b> Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>4-Sentando-se ou deitando-se.</b> Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
5. Ficando em pé. Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>TOTAL:</b> _____

As perguntas a seguir se referem a intensidade de RIGIDEZ nas juntas (não dor), que você está atualmente sentindo devido a artrite em seu joelho nas últimas 72 horas. Rigidez é uma sensação de restrição ou dificuldade para movimentar suas juntas.

1- Qual é a intensidade de sua rigidez logo após acordar de manhã? Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
2- Qual é a intensidade de sua rigidez após se sentar, se deitar ou repousar no decorrer do dia? Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
<b>TOTAL:</b> _____

As perguntas a seguir se referem a sua ATIVIDADE FÍSICA. Nós chamamos atividade física, sua capacidade de se movimentar e cuidar de você mesmo(a). Para cada uma das atividades a seguir, por favor, indique o grau de dificuldade que você está tendo devido à artrite em seu joelho durante as últimas 72 horas.

Pergunta: Qual o grau de dificuldade que você tem ao:

1 - Descer escadas.
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
2- Subir escadas.
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
3- Levantar-se estando sentada.
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
4- Ficar em pé.
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
5- Abaixar-se para pegar algo.
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
6- Andar no plano
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
7 – Entrar e sair do carro
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
8- Ir fazer compras
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
9- Colocar meias
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
10- Levantar-se da cama
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
11 – Tirar as meias
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
12 – Ficar deitado na cama
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>
13 – Entrar e sair do banho
Nenhuma <input type="checkbox"/> Pouca <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Intensa <input type="checkbox"/> Muito intensa <input type="checkbox"/>

14 - Se sentar.  
Nenhuma  Pouca  Moderada  Intensa  Muito intensa

15- Sentar e levantar do vaso sanitário.  
Nenhuma  Pouca  Moderada  Intensa  Muito intensa

16- Fazer tarefas domésticas pesadas.  
Nenhuma  Pouca  Moderada  Intensa  Muito intensa

17- Fazer tarefas domésticas leves  
Nenhuma  Pouca  Moderada  Intensa  Muito intensa

**TOTAL:** \_\_\_\_\_

Pontuação WOMAC

Nenhuma=0 (melhor estado), Pouca: 25, Moderada: 50, Intensa: 75, Muito intensa: 100 (pior estado)

Score de cada domínio: valor total dividido pelo número de itens do domínio.

O valor total deve ser dividido por 24.

## QUESTIONÁRIO ACROQoL

### 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 de 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

**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

**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

**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

**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

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

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

Devido à Acromegalia....

**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

**21. Tenho pouco desejo sexual**

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

**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

**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



<p><b>1. Tristeza</b></p> <p>0 Não me sinto triste.</p> <p>1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.</p> <p>2 Estou triste o tempo todo.</p> <p>3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p> <p><b>2. Pessimismo</b></p> <p>0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.</p> <p>1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.</p> <p>2 Não espero que as coisas dêem certo para mim.</p> <p>3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p> <p><b>3. Fracasso passado</b></p> <p>0 Não me sinto um(a) fracassado(a).</p> <p>1 Tenho fracassado mais do que deveria.</p> <p>2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.</p> <p>3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p> <p><b>4. Perda de prazer</b></p> <p>0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto.</p> <p>1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.</p> <p>2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.</p> <p>3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.</p> <p><b>5. Sentimentos de culpa</b></p> <p>0 Não me sinto particularmente culpado(a).</p> <p>1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito.</p> <p>2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.</p> <p>3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p> <p><b>6. Sentimentos de punição</b></p> <p>0 Não sinto que estou sendo punido(a).</p> <p>1 Sinto que posso ser punido(a).</p> <p>2 Eu acho que serei punido(a).</p> <p>3 Sinto que estou sendo punido(a).</p>	<p><b>7. Auto-estima</b></p> <p>0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).</p> <p>1 Perdi a confiança em mim mesmo(a).</p> <p>2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).</p> <p>3 Não gosto de mim.</p> <p><b>8. Autocrítica</b></p> <p>0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.</p> <p>1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.</p> <p>2 Eu me critico por todos os meus erros.</p> <p>3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p> <p><b>9. Pensamentos ou desejos suicidas</b></p> <p>0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.</p> <p>1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.</p> <p>2 Gostaria de me matar.</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p><b>10. Choro</b></p> <p>0 Não choro mais do que chorava antes.</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava chorar.</p> <p>2 Choro por qualquer coisinha.</p> <p>3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p> <p><b>11. Agitação</b></p> <p>0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.</p> <p>1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.</p> <p>2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).</p> <p>3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.</p> <p><b>12. Perda de interesse</b></p> <p>0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.</p> <p>2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.</p> <p>3 É difícil me interessar por alguma coisa.</p>
--	--

Subtotal da página 1

**13. Indecisão**

- 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.
- 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.
- 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.
- 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.

**14. Desvalorização**

- 0 Não me sinto sem valor.
- 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.
- 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.
- 3 Eu me sinto completamente sem valor.

**15. Falta de energia**

- 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.
- 1 Tenho menos energia do que costumava ter.
- 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.
- 3 Não tenho energia suficiente para nada.

**16. Alterações no padrão de sono**

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.
- 1a Durmo um pouco mais do que o habitual.
- 1b Durmo um pouco menos do que o habitual.
- 2a Durmo muito mais do que o habitual.
- 2b Durmo muito menos do que o habitual.
- 3a Durmo a maior parte do dia.
- 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.

**17. Irritabilidade**

- 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.
- 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.
- 3 Fico irritado(a) o tempo todo.

**18. Alterações de apetite**

- 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.
- 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.
- 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.
- 2a Meu apetite está muito menor do que antes.
- 2b Meu apetite está muito maior do que antes.
- 3a Não tenho nenhum apetite.
- 3b Quero comer o tempo todo.

**19. Dificuldade de concentração**

- 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.
- 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.
- 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.
- 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.

**20. Cansaço ou fadiga**

- 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual.
- 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual.
- 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.
- 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.

**21. Perda de interesse por sexo**

- 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
- 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.
- 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Subtotal da página 1

Subtotal da página 2

Subtotal da página 2

Pontuação total

