

BERNARDO ALVES BARBOSA

AVALIAÇÃO DE LESÕES ÓSTEO-ARTICULARES NA COLUNA LOMBAR E SEU
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE
ACROMEGALIA

BRASÍLIA, 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

BERNARDO ALVES BARBOSA

AVALIAÇÃO DE LESÕES ÓSTEO-ARTICULARES NA COLUNA LOMBAR E SEU
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE
ACROMEGALIA

Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde pelo programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Orientadora: Prof^a Dra Luciana Ansaneli Naves

BRASÍLIA
2021

BERNARDO ALVES BARBOSA

AVALIAÇÃO DE LESÕES ÓSTEO-ARTICULARES NA COLUNA LOMBAR E SEU
IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE
ACROMEGALIA

Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do Título de Mestre
em Ciências da Saúde pelo programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília

Aprovado em: 17/11/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra Luciana Ansaneli Naves – Presidente
Universidade de Brasília

Prof. Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
Universidade de Brasília

Prof. Dr Juliano Coelho de Oliveira Zakir
Hospital Sírio-Libânes

AGRADECIMENTOS

Primeiro gostaria de agradecer à Deus pelo dom da vida e a possibilidade de seguir a carreira que tanto sonhei.

À minha orientadora, Prof^a Dra. Luciana Naves, pelos excelentes ensinamentos e pela grande oportunidade de crescimento profissional, obrigada por me permitir trabalhar com grandes profissionais como você.

À Dra Olga Dytz por todo apoio e colaboração em todas as etapas dessa pesquisa.

Aos alunos e pacientes da UNB que foram sempre muito solícitos e profissionais em especial aos ex-alunos Artur e Armindo.

Ao Dr. Luís Augusto Dias que sempre esteve presente desde o início da minha carreira profissional em Brasília, seus ensinamentos e sua experiência foram e são engrandecedores para a minha carreira profissional.

Aos meus pais Magali e Jair que sempre me incentivaram a estudar e lutar pelos meus sonhos sempre de forma justa e que a lei da semeadura irá acontecer. Meu eterno agradecimento a minha mãe, sempre muito cuidadosa e prática comigo e com todos, meu pai grande exemplo de homem íntegro

Ao meu grande amor, Adriana que sempre me incentivou a continuar, estudar e nunca desistir da carreira médica e da especialidade. Hoje só tenho a agradecer por ser minha amiga, companheira, esposa e por ter me dado as duas maiores riquezas de nossas vidas, Pedro e Daniel. Amo vocês

RESUMO

A acromegalia é considerada uma causa importante de artropatia de múltiplas articulações, frequentemente acometendo a coluna lombar. A artropatia é uma das principais causas de morbidade, afetando a qualidade de vida destes pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar as alterações osteo-articulares da coluna lombar dos pacientes acromegálicos e seu impacto na qualidade de vida. Foram avaliados 64 indivíduos, sendo 35 pacientes e 29 controles pareados por sexo, idade e raça em um estudo transversal. O grupo de pacientes portadores de acromegalia apresentou alterações osteo-articulares mais frequentes em relação ao grupo controle: osteofitose (32 vs 19 $p=0,01$); artrose facetária (26 vs 12 $p=0,008$); e hipertrofia ligamentar (12 vs 1 $p=0,002$). Observamos que pacientes acromegálicos apresentaram 5,082 vezes mais chance de apresentar hipogonadismo, 5,614 de ter osteofitose marginal, 4,093 vezes mais chance de apresentar artrose facetária e 14,609 vezes mais chance de apresentar hipertrofia ligamentar. Na análise das alterações degenerativas, nosso estudo demonstrou associação entre a osteofitose marginal e artrose facetária com a idade; a hipertrofia ligamentar e a estenose de canal com a concentração do hormônio do Crescimento (GH); as deformidades degenerativas com a variação percentual em relação ao limite superior para a idade do IGF-1 (ULNV). Apesar do frequente relato de dor, não observamos diferença estatisticamente significativa na Qualidade de Vida entre indivíduos acromegálicos e controles avaliada pelos questionários Oswestry e SF36. O estudo identificou que os pacientes acromegálicos possuem mais alterações degenerativas da coluna lombar que o grupo controle, além de terem mais chances de desenvolver estas artropatias ao longo da vida.

Palavras-chave: Qualidade de Vida; Acromegalia; Artropatia axial;

ABSTRACT

Acromegaly is considered an important cause of multi-joint arthropathy, often affecting the lumbar spine. Arthropathy is one of the main causes of morbidity, affecting the quality of life of these patients. The aim of this study was to evaluate the osteo-articular changes in the lumbar spine of acromegalic patients and their impact on quality of life. A total of 64 individuals were evaluated, 35 patients and 29 controls matched for sex, age and race in a cross-sectional study. The group of patients with acromegaly had more frequent osteo-articular alterations compared to the control group: osteophytosis (32 vs 19 $p=0.01$); facet arthrosis (26 vs 12 $p=0.008$); and ligamentous hypertrophy (12 vs 1 $p=0.002$). We observed that acromegalic patients were 5.082 times more likely to have hypogonadism, 5.614 times more likely to have marginal osteophytosis, 4.093 times more likely to have facet arthrosis and 14.609 times more likely to have ligamentous hypertrophy. In the analysis of degenerative changes, our study showed an association between marginal osteophytosis and facet arthrosis with age; ligamentous hypertrophy and lumbar canal stenosis with growth hormone (GH) concentration; degenerative deformities with the upper limit of normal value for age of IGF-1 (ULNV). Despite the frequent report of pain, we did not observe a statistically significant difference in Quality of Life between acromegalic individuals and controls assessed by the Oswestry disability index and SF36 questionnaires. The study identified that acromegalic patients have more degenerative changes in the lumbar spine than the control group, in addition to being more likely to develop these arthropathies throughout life.

Keywords: Quality of Life; Acromegaly; Axial arthropathy;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: GH, IGF-1 e o esqueleto. Adaptado da referência (50).

Figura 2: Mecanismo de remodelação óssea RANK - RANK-L – Osteoprotegerina. Adaptado da Referência (56).

Figura 3: Intensidade da lombalgia classificada pela EVA no grupo controle e no grupo da acromegalia.

Figura 4: Escores médios obtidos nos domínios do SF-36. Resultados expressos em média e desvio padrão.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização clínica de pacientes portadores de acromegalia e voluntários (grupo controle), atendidos no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes acromegálicos.

Tabela 3: Alterações osteo-articulares na amostra estudada.

Tabela 4: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa osteofitose marginal nos pacientes Acromegálicos.

Tabela 5: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa artrose facetária de pacientes com Acromegalia.

Tabela 6: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa espondilolistese de pacientes com Acromegalia.

Tabela 7: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa hipertrofia ligamentar de pacientes com Acromegalia.

Tabela 8: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Estenose do canal/foraminal lombar de pacientes com Acromegalia.

Tabela 9: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Degeneração discal de pacientes com Acromegalia.

Tabela 10: Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Deformidade de pacientes com Acromegalia.

Tabela 11: Análise de associação entre qualidade de vida entre os grupos acromegálico e controle.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcroQol: Questionário de qualidade de vida na Acromegalia, do inglês acromegaly quality of life questionnaire.

Acro-TSQ: do inglês Acromegaly Treatment Satisfaction Questionnaire

CEP: Comitê de ética em pesquisa.

EVA: Escala Visual Analógica de dor.

FIPA: Adenomas hipofisários familiares isolados, do inglês familial isolated pituitary adenomas

FSH: Hormônio folículo estimulante, do inglês follicle-stimulating hormone

FV: Fratura vertebral

GH: Hormônio do crescimento, do inglês growth hormone

GHR: Receptor de GH, do inglês growth hormone receptor

GHRH: Hormônio liberador de GH, do inglês growth hormone releasing hormone

HUB: Hospital Universitário de Brasília

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I, do inglês insulin-like growth factor I

IGF-IR: Receptor de IGF-1, do inglês insulin-like growth factor 1 receptor

IGFBP: do inglês insulin-growth factor binding protein

IMC: Índice de massa corporal

NEM-1: Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

ODI: Questionário de incapacidade Oswestry, do inglês Oswestry Disability Index

OPG: Osteoprotegerina

TC: Tomografia computadorizada

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TOTG: Teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas de glicose anidra

SF-36: Questionário de qualidade de vida SF-36, do inglês Medical Outcomes Study 36-Item short Form Health Survey

SPSS: do inglês Statistical Package for the Social Sciences

ULNV: Valor acima da normalidade, do inglês Upper Limit Normal Value

PTH: Paratormônio

QVRS: Qualidade de Vida Relacionada à Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 ACROMEGALIA	15
2.1.1 Patogênese	15
2.1.2 Sinais e Sintomas	16
2.1.3 Diagnóstico Laboratorial	18
2.1.4 Diagnóstico Radiológico	19
2.1.5 Tratamento	20
2.2 EFEITOS DO GH E IGF-1 NOS OSSOS E ARTICULAÇÕES	20
2.2.1 Aspectos Gerais	20
2.2.3 Disfunções Articulares na Acromegalia	22
2.2.2.1 Artropatia Axial	23
2.3 QUALIDADE DE VIDA E COMORBIDADES	24
2.3.1 Questionários de Qualidade de Vida	26
2.4 ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS DA COLUNA LOMBAR	28
2.4.1 Dor Lombar	28
2.4.2 Artrose Facetária	28
2.4.3 Discopatia Degenerativa	29
2.4.4 Estenose do Canal Lombar	30
2.4.5 Osteófito Vertebral	30
2.4.6 Espondilolistese Degenerativa	31
2.4.7 Deformidade Degenerativa	31

3 OBJETIVOS	33
3.1 PRIMÁRIOS	33
3.2 SECUNDÁRIOS	33
4 PACIENTES E MÉTODOS	34
4.1 DESENHO DO ESTUDO	34
4.2 AMOSTRA DE PACIENTES	34
4.2.1 Critérios de Inclusão	34
4.2.2 Critérios de Exclusão	35
4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	35
4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL	35
4.4.1 Análise das Concentrações de GH	35
4.4.2 Análise das concentrações de IGF-1	36
4.4.3 Avaliação Radiológica	36
4.4.4 Avaliação da Dor e Qualidade de Vida	36
4.4.4.1 Escala Visual Analógica (EVA) para Dor	36
4.4.4.2 Questionário Short Form – SF-36	37
4.4.4.3 Questionário De Incapacidade Oswestry (ODI)	37
4.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	38
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5 RESULTADOS	40
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA ANALISADA	40
5.1.1 Características Clínicas dos Pacientes Acromegálicos	41
5.1.2 Avaliação de Alterações Osteo-articulares	42
5.1.3 Associação entre Alterações Degenerativas e Parâmetros Clínicos	43
5.1.4 Avaliação Clínica da Dor	51
5.1.5 Avaliação de Qualidade de Vida	52

6 DISCUSSÃO	55
7 CONCLUSÃO	60
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
9 ANEXOS	72

1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença rara, de caráter insidioso, causada pela produção excessiva do hormônio de crescimento (do inglês *growth hormone* - GH) e do fator semelhante à insulina tipo I (do inglês *insulin-like growth factor type I* - IGF-I), geralmente causada por tumor hipofisário. É mais comum entre os 30 e 50 anos de idade, não havendo predileção por gênero. Sua incidência é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano e sua prevalência é de cerca de 60 casos por milhão (1).

Os pacientes com acromegalia apresentam aumento da remodelação óssea causada por estimulação direta do GH ou IGF-I. Além disso, os efeitos destes hormônios no sistema músculo esquelético dos pacientes com acromegalia, causam espessamento dos tecidos fibrosos peri-articulares, causando dor e edema em articulações e conseqüentemente dificuldade na mobilidade desses pacientes, além de diminuição na qualidade de vida (2).

O esqueleto axial é frequentemente envolvido na acromegalia. A artropatia axial pode afetar por volta de 50% dos pacientes (3). Utilizando aspectos clínicos e radiológicos, a prevalência destas alterações pode ser ainda maior que o observado na população controle. A prevalência de sintomas atribuídos ao envolvimento da coluna vertebral pode ser superior a 72% (4).

A dor lombar é uma sintomatologia que pode ocorrer em até 65% das pessoas anualmente e até 84% da população em algum momento da vida (5). Apresenta prevalência pontual variando de 1% a 58,1%, e sua prevalência anual variando de 0,8% a 82,5% (6). A lombalgia é uma das principais causas de limitação nas atividades da vida diária e absenteísmo laboral no mundo, causando, assim, um enorme ônus econômico para os indivíduos, famílias, comunidades, indústrias e governos (7).

Qualquer problema de saúde pode causar restrições significativas no desenvolvimento normal nos aspectos físico, emocional e social da vida dos indivíduos. O acesso a questionários de qualidade de vida são fundamentais para obter informações do ponto de vista do paciente sobre seus sentimentos, funções e respostas na vida diária. Além de expressar os efeitos da doença e do tratamento, é influenciada pelas expectativas, contexto cultural e outros eventos da vida. Atualmente a qualidade de vida é considerada um parâmetro importante para avaliar o impacto da doença nos pacientes acromegálicos. São utilizados questionários

específicos para a doença ou gerais que podem ser utilizados em qualquer indivíduo (8).

Os pacientes com acromegalia que apresentam dor articular evoluem com dificuldade na deambulação e na realização das atividades da vida diária, diminuindo, assim, sua qualidade de vida. O questionário de incapacidade funcional Oswestry é utilizado para investigar a presença de lombalgia e, as interferências desta, sobre as atividades de vida diária. É composto por dez domínios e, quanto maior o escore, pior é o grau de incapacidade (9).

A dor é conceituada pela Associação Internacional de estudos da Dor como experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano presente ou potencial, ou descrita em termos de tal dano (10). Atualmente é considerada o quinto sinal vital. A Escala Visual Analógica (EVA) é muito utilizada na prática clínica para quantificação do estado algico do indivíduo e é constituída por uma linha de 10 centímetros que tem nos seus extremos as frases ausência de dor e dor insuportável. Em populações específicas há instrumentos propostos que utilizam recursos visuais como desenhos com expressões faciais (11).

O questionário de qualidade de vida SF-36 é uma ferramenta genérica para a avaliação da qualidade de vida dos indivíduos. Trata-se de um questionário multidimensional composto por 36 itens englobados em 8 escalas: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (12).

Neste trabalho, utilizamos a Tomografia Computadorizada de coluna lombar para analisar as alterações degenerativas dos pacientes acromegálicos em comparação com um grupo de indivíduos sem doença (grupo controle) pareados por idade e gênero. Foi analisado, comparando os grupos, se estas alterações tinham impacto na qualidade de vida e qual o grau de incapacidade destas alterações nas amostras de indivíduos portadores de Acromegalia em relação ao grupo controle.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ACROMEGALIA

2.1.1 Patogênese

A hipersecreção de GH ou GHRH pode levar a acromegalia. Os adenomas hipofisários secretores de GH são responsáveis por 98% dos casos. Estas lesões são benignas na sua imensa maioria. Os carcinomas hipofisários metastáticos secretores de GH são extremamente raros. Os adenomas usualmente são compostos por células com citoplasma esparso ou densamente granulado secretoras apenas de GH ou uma mistura de células secretoras tanto de GH como PRL. Pode ser composto de células mamossomatotróficas ou adenoma de células pluripotenciais acidófilas secretoras de GH e PRL, considerado o subtipo mais agressivo (13).

Outras causas raras de Acromegalia são tumores ectópicos, destacando os tumores de ilhotas pancreáticas envolvidos na hipersecreção do GH e hipersecreção de GHRH que pode ser dividida em causas central (hamartoma hipotalâmico e ganglioneuroma) ou periférica (tumor neuroendócrino) (14).

Os somatotropinomas são geralmente esporádicos, porém podem manifestar-se em algumas síndromes familiares:

- NEM I: inativação do gene supressor do tumor MENIN ocasionando tumores de hipófise, pâncreas e paratireóide (15).

- Síndrome de McCune-Albright: mutação no gene $G_s\alpha$, ocorrendo displasia fibrosa, pigmentação cutânea e hipersecreção hipofisária (16).

- Acromegalia familiar isolada: perda da heterozigose no cromossomo 11q13 (17) e, mais recentemente, associado com adenoma hipofisário familiar isolado, onde ocorre mutação na linha germinativa da proteína que interage com os receptores aril hidrocarbono (AIP). A herança é autossômica dominante e representam cerca de 2-3 % dos tumores de hipófise (18).

- Acrogigantismo ligado ao X: nova síndrome descrita de gigantismo hipofisário, causada por micro duplicações no cromossomo Xq26.3, abrangendo o gene GPR101 que está elevado nos tumores hipofisários (19).

A utilização exógena de GH para pessoas sem deficiência com objetivo de melhorar a performance atlética ou para tratamento antienvhecimento é um

fenômeno crescente nas últimas décadas, expondo estas pessoas a patologias semelhantes aos pacientes com hipersecreção endógena (20).

2.1.2 Sinais e Sintomas

As manifestações clínicas insidiosas resultantes do excesso de GH por um tumor hipofisário secretor, torna a acromegalia uma doença com diagnóstico tardio, aproximadamente dez anos após o início dos sintomas. Alterações na aparência ocorrem em até 98% dos pacientes, todavia, apenas 13% dos pacientes acromegálicos procuram atendimento médico com essa queixa (21).

Os sintomas podem ocorrer por efeitos locais da lesão expansiva hipofisária ou por efeitos diretos ou indiretos da hipersecreção do GH e IGF-1, que podem levar a complicações sistêmicas e diminuição na qualidade de vida (22).

A cefaléia é um sintoma presente em 60% dos pacientes. Pode refletir o crescimento tumoral com o alargamento da dura-mater e da sela túrcica, aumento da pressão intra-selar (23) ou pela invasão do seio cavernoso com irritação do nervo trigêmeo, além de ser sintoma comum em caso de apoplexia hipofisária (24).

O crescimento tumoral pode levar a compressão do quiasma óptico na cisterna supraselar ocasionando déficit de campo visual, inicialmente com perda do quadrante temporal superior, progredindo para hemianopsia bitemporal. A compressão persistente ou súbita, no caso de apoplexia, pode resultar em amaurose (25).

Outras alterações neurológicas por efeito local são hidrocefalia, exoftalmia e epilepsia (26). Como a maior parte dos tumores produtores de GH são macroadenomas, $\frac{3}{4}$ dos pacientes apresentam hipopituitarismo ao diagnóstico. Hiperprolactinemia é um achado frequente, por consequência de compressão da haste hipofisária ou por co-secreção de prolactina pelo tumor (27).

As mudanças na aparência ocorrem por crescimento do esqueleto e edema dos tecidos moles que são sutis no início do curso da doença. Alterações faciais incluem lábios e nariz largos, bossa frontal craniana, prognatismo, crescimento excessivo mandibular, alargamento maxilar com separação dos dentes, má oclusão da mandíbula e sobremordida. Macroglossia é um achado frequente contribuindo para o aparecimento de apneia obstrutiva do sono (28).

Crescimento excessivo das mãos e pés está presente na maioria dos pacientes. Assim como nas alterações faciais, ocorre por edema dos tecidos moles

por acúmulo de glicosaminoglicanos. Ocorre aumento da largura dos dedos das mãos e dos pés, resultando em trocas sucessivas nos tamanhos dos sapatos, luvas e anéis, além de hipertrofia de glândulas sebáceas e sudoríparas (22).

Artropatia de grandes articulações é comum, podendo ocorrer em 70% dos pacientes, resultado do espessamento do tecido cartilaginoso e fibroso periarticular, causando, edema articular, dor e hipomobilidade seguida por estreitamento dos espaços articulares, osteofitose e outras características da osteoartrose (29).

Artropatia axial está presente em aproximadamente 60% dos pacientes e incluem alargamento vertebral e formação de osteofitos. Deformidades degenerativas e hiperostose difusa idiopática são achados frequentes em pacientes com acromegalia ativa e com longo período de atividade (30).

Obstrução de via aérea superior é consequência da macroglossia, prognatismo, lábios grossos e hipertrofia da mucosa e da cartilagem laríngea. Pode causar apneia obstrutiva do sono, ronco excessivo e complicações para intubação orotraqueal durante anestesia. Hipoventilação e hipoxemia podem ocorrer por depressão do centro respiratório. A função pulmonar demonstra aumento da distensibilidade com capacidade de difusão normal, sugerindo um aumento no tamanho ou no número de alvéolos (31).

A hipertrofia cardíaca biventricular é a manifestação cardiovascular mais comum, ocorre independentemente da presença de hipertensão arterial e se manifesta precocemente no curso da doença. Valvulopatias, arritmias e distúrbios de condução também são frequentes. Acromegalia está associado com uma alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica. A presença de doença cardíaca no diagnóstico eleva a taxa de mortalidade dos pacientes para 100% em 15 anos (32).

Pacientes com acromegalia em atividade apresentam concentrações mais elevadas de glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL-col), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-col), triglicérides, lipoproteína a HOMA-IR e fibrinogênio, assim como concentrações mais baixas de proteína S e lipoproteína de alta densidade (HDL-col) (33).

O aumento do GH estimula a atividade da 1α -hidroxilase elevando os níveis séricos de 1,25- dihidroxicalciferol, resultando em maior absorção intestinal de cálcio e hipercalcúria. Pode estar associado com aumento do risco de fratura vertebral apesar da densidade óssea normal. Este risco pode ser acelerado pelo hipogonadismo (34).

O excesso de GH está associado com resistência insulínica, aumento da lipólise e gliconeogênese e diminuição da captação periférica da glicose. O GH tem ação anti-insulínica direta, além de ação deletéria sobre as células β pancreáticas. Portanto, a resistência e a disfunção da secreção da insulina podem levar ao surgimento de alterações no processamento dos carboidratos em até 52% dos pacientes acromegálicos (27).

Acromegalia tem associação com aumento do risco de ocorrência de algumas neoplasias, provavelmente pelo efeito estimulador do IGF-1 na tumorigênese. Os dados melhores documentados são em neoplasia colorretal com risco relativo aumentado tanto para tumor benigno como maligno (35). O risco de doença nodular tireoidiana e câncer de tireoide também é aumentado na acromegalia, com risco relativo de 6,9 e 7,5 respectivamente. Entretanto, ainda é controverso se isso reflete um efeito específico do excesso do GH/IGF-1 ou ocorre pelo aumento da disponibilidade e uso de técnicas mais específicas para o diagnóstico dessas neoplasias (36).

Em consequência das múltiplas morbidades e alterações somáticas estes pacientes apresentam impacto na qualidade de vida, alterações psicológicas com aumento da ansiedade e diminuição da autoestima(37).

A taxa de mortalidade de pacientes acromegálicos é maior comparada com controles saudáveis. As maiores causas de mortalidade são cerebrovascular, cardiovascular e doenças respiratórias (38).

2.1.3 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial de acromegalia necessita de confirmação das concentrações séricas elevadas de GH e IGF-1. Em muitos casos o diagnóstico é simples porque as concentrações iniciais de GH e IGF-1 estão elevados significativamente. No entanto, em uma pequena parcela de casos, principalmente no início da doença, a avaliação hormonal pode ser desafiadora (39).

A avaliação aleatória do GH sérico raramente é útil devido à pulsatilidade da secreção normal do GH. Entretanto, níveis séricos de IGF-1 são estáveis durante o dia e tem boa correlação com os níveis de GH. A avaliação sérica do IGF-1 é o teste inicial em todos os pacientes suspeitos de acromegalia ou em casos com tumor de hipófise. Acromegalia ativa está associado com níveis elevados de IGF-1 comparado

com controles da mesma idade e sexo, portanto o IGF-1 normal exclui o diagnóstico na maior parte dos pacientes (34).

Nos casos de valores discordantes ou intermediários de GH e IGF-1 com dúvida diagnóstica, deve-se realizar o teste de tolerância oral à glicose com 75 g (TTOG 75 g), dosando o GH nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Considerado como o teste padrão-ouro. Quando não há supressão do GH para valores $< 0,4\text{ng/ml}$ em nenhum dos tempos do teste, há a confirmação diagnóstica de acromegalia (40).

A principal proteína ligadora do IGF-1, a IGFBP3 não é útil para diagnóstico ou seguimento do tratamento, pois ocorre sobreposição entre controles saudáveis e pacientes acromegálicos (41).

Em situações raras onde se suspeita de etiologia não hipofisária a concentração plasmática de GHRH deve ser avaliada. Hipersecreção de GHRH ocorre em aproximadamente 0,5% de todos os casos (42).

A concentração plasmática de prolactina deve ser avaliada, já que 1/3 dos pacientes acromegálicos podem co-secretar este hormônio. Além disso, uma vez que o diagnóstico está assegurado, a avaliação de toda a função hipofisária deve ser realizada (43).

2.1.4 Diagnóstico Radiológico

Assim que o diagnóstico bioquímico é comprovado, é necessário a comprovação por meio de ressonância magnética com meio de contraste do adenoma hipofisário, ou, em caso de contra-indicação para a realização da mesma, tomografia computadorizada pode ser uma opção. A lesão expansiva geralmente apresenta-se hipointenso na ponderação T1 da ressonância magnética e hipocaptação ao meio de contraste em relação ao tecido hipofisário normal. Pode apresentar-se hipointenso ou hiperintenso em T2. Estudos prévios sugeriram que a hipointensidade em T2 pode ser preditora de maior resposta aos análogos de somatostatina (44).

Em estudo recente do nosso grupo, validamos os parâmetros de entropia e uniformidade para otimizar a aquisição de imagens na Tomografia Computadorizada de Coluna para o grupo de pacientes acromegálicos (45).

2.1.5 Tratamento

O tratamento da acromegalia é complexo e seu objetivo visa controlar os sintomas, normalizar os níveis hormonais e diminuir o risco de complicações pelo excesso de IGF-1. Os métodos de tratamento incluem cirurgia, tratamento medicamentoso e radioterapia adjuvante. As concentrações séricas de IGF-1 são normalizadas após o sucesso no tratamento e correlacionam-se com a melhora nos sinais e sintomas da doença (46).

A primeira linha de tratamento é a ressecção transesfenoidal do adenoma de hipófise. Tratamento medicamentoso é iniciado em doença persistente após a cirurgia, porém, pode ser usado em alguns casos selecionados como primeira linha de tratamento. Atualmente a radioterapia é reservada para casos resistentes às outras terapias (47).

2.2 EFEITOS DO GH E IGF-1 NOS OSSOS E ARTICULAÇÕES

2.2.1 Aspectos Gerais

O hormônio de crescimento e IGF-1 são importantes reguladores da homeostasia óssea e cartilaginosa e têm papel central no crescimento ósseo longitudinal e da massa óssea normal. O GH estimula a proliferação celular da linhagem osteoblástica e afeta o destino dos precursores mesenquimais favorecendo a osteoblastogênese e condrogênese e opondo-se à adipogênese. Tanto a deficiência como o excesso do GH afetam a saúde óssea diminuindo ou estimulando o remodelamento ósseo, respectivamente (48).

O GH é secretado de maneira pulsátil pelos somatotrofos hipofisários e atua direta ou indiretamente nos tecidos periféricos por meio da estimulação da síntese e secreção de IGF-1. Além da ação direta do GH, tanto o IGF-1 de origem endócrina, predominantemente sintetizada pelo fígado na circulação sistêmica, como o sintetizado localmente, atuando de maneira parácrina, são relevantes para a ação do GH no esqueleto (49).

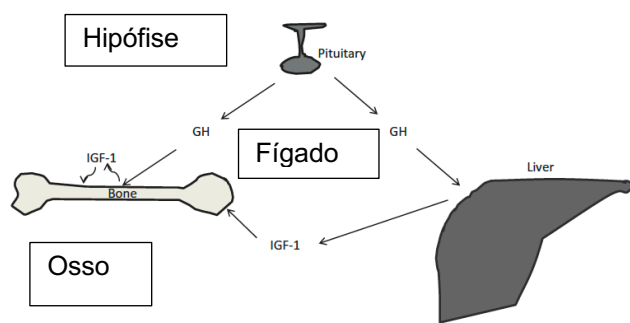


Figura 1 GH, IGF-1 e o esqueleto. Adaptado da referência (50)

Baseado nos dados obtidos de modelos animais, o IGF-1 sistêmico influencia predominantemente o osso cortical. Estudos experimentais com roedores demonstraram diminuição da espessura do osso cortical sem alteração na espessura e volume do osso trabecular em roedores com deficiência genética de receptores de GH (51).

O GH estimula diretamente a atividade osteoblástica e a formação óssea. Além disso, os osteoblastos expressam IGF-1 pelo estímulo do PTH (52). O IGF-1 intermedeia os efeitos anabólicos do PTH no osso, promovendo formação óssea. Vários outros hormônios, incluindo o hormônio da tireoide e o estrogênio também estimulam a atividade parácrina da secreção do IGF-1 pelos osteoblastos, enquanto os glicocorticoides a inibem (53).

Além disso, múltiplas proteínas de ligação do IGF-1 (IGFBPs) são expressas no osso e modulam a ação do IGF-1. Além dos efeitos na formação óssea, o IGF-1 induz a síntese do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANK-L). É conhecido que a ligação *in vitro* do RANK-L ao receptor RANK estimula a diferenciação dos osteoclastos, ativa os osteoclastos maduros e inibe sua apoptose.

A Osteoprotegerina (OPG) bloqueia os efeitos do RANK-L prevenindo sua ligação ao receptor RANK (figura 2) (54). Outro fator que a OPG está envolvida é na regulação dos osteoblastos e osteoclastos na manutenção da massa óssea. Um estudo recente demonstrou que a reposição de GH em pacientes com deficiência foi capaz de induzir um aumento significativo da OPG no plasma, assim como, o osso trabecular e cortical. Este resultado demonstrou que a exposição ao hormônio de crescimento foi capaz de estimular a secreção da OPG em uma concentração dependente do GH (55).

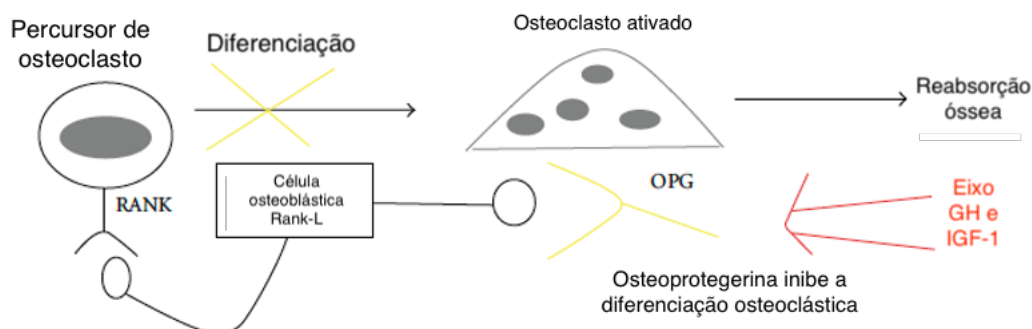


Figura 2 Mecanismo de remodelação óssea RANK - RANK-L – Osteoprotegerina. Adaptado da Referência (56)

A acromegalia ativa leva ao aumento dos marcadores de remodelação óssea. O excesso de GH inibe a diferenciação e atividade dos osteoclastos pela via RANK-RANK-L-OPG. O valor do GH, IGF-1, assim como a idade do paciente são preditores independentes da remodelação óssea. Há uma correlação entre a reabsorção e formação óssea, sugerindo uma ligação entre os marcadores da remodelação óssea. Após o tratamento da acromegalia estes marcadores ósseos normalizam conforme o controle do IGF-1 (57).

2.2.3 Disfunções Articulares na Acromegalia

O curso clínico exato da artropatia nos pacientes acromegálicos e sua associação com o tratamento da acromegalia e seus fatores de risco ainda não foram totalmente elucidados. Entretanto, a artropatia da acromegalia e a osteoartrose primária são consideradas como doenças articulares degenerativas.

Existem duas fases na patogênese da artropatia acromegálica. Primeiramente, os níveis elevados de GH e IGF-1 induzem a hipertrofia cartilaginosa e frouxidão dos ligamentos peri-articulares, o que resulta em limitação da amplitude do movimento. Nesta fase, as anormalidades radiográficas incluem alargamento do espaço articular e hipertrofia do tecido mole peri-articular. Este estágio inicial pode ser reversível pelo tratamento adequado (58). Porém, com a persistência do excesso do GH, a doença articular adquire padrão de doença degenerativa articular, resultando em cicatriz, cistos e formação de osteófitos com posterior deterioração da arquitetura articular.

Nesta fase tardia, as alterações tornam-se irreversíveis e podem ser GH independente e o tratamento da acromegalia tem efeito limitado nos sintomas articulares.

Uma característica da doença articular da acromegalia é a hipertrofia cartilaginosa com osteofitose grave, contrastando com a perda da cartilagem articular que ocorre na osteoartrose primária.

2.2.2.1 Artropatia Axial

A coluna é um dos alvos mais frequentes do excesso crônico do GH. As alterações degenerativas da coluna vertebral mais comuns são aumento do espaço intervertebral, alargamento das vértebras e formação de osteófitos que é causado pelo crescimento ósseo vertebral na margem endocondral e subligamentar (59). As alterações hiperostóticas podem ser tão relevantes a ponto de se assemelharem àqueles observados na síndrome de hiperostose idiopática difusa do esqueleto (DISH), descrita em distúrbios metabólicos, como diabetes mellitus, hiperinsulinemia e gota. Essa complicação óssea invalidante pode estar associada à acromegalia (60).

As alterações radiológicas da artropatia na acromegalia progridem apesar da remissão bioquímica da doença. Os estudos transversais observacionais indicam aumento dos espaços articulares em pacientes curados da acromegalia, entretanto, o seguimento prolongado dos casos demonstra diminuição do espaço articular e progressão da osteofitose, apesar do longo prazo de controle bioquímico. Portanto, a artropatia aparenta ser uma doença articular progressiva que não é apenas revertida ou interrompida pelo controle da acromegalia (61).

Pacientes com doença controlada por medicamentos mostram maior progressão radiológica em comparação com pacientes curados cirurgicamente. Alguns estudos demonstraram que a secreção de GH ainda era um pouco anormal durante o tratamento com análogos de somatostatina, apesar do controle bioquímico adequado pelos critérios atuais (62). Entretanto, a secreção anormal persistente de GH apesar do uso de análogos de somatostatina não parece ser uma explicação direta, já que a acromegalia em atividade está associada com aumento do espaço articular e não com diminuição do mesmo. Alternativamente, uma hipótese seria a de que os análogos de somatostatina teriam um efeito direto na cartilagem das articulações, assim, pode ser possível que os análogos contribuam para a fisiopatologia da progressão da artropatia na acromegalia (61).

Örük e colaboradores em 2012 publicaram um estudo onde o foco seria nas manifestações de outras doenças reumatológicas em pacientes com acromegalia tratados com análogos de somatostatina. Anormalidades radiológicas não especificadas de outras doenças reumatológicas estavam presentes em 62,5% dos pacientes, em acordo com evidência significativa da alta prevalência de artropatia acromegálica. Isto incluiu evidência radiológica de DISH em seis pacientes (15%), o que pode representar forma grave da artropatia acromegálica. Além disso, o excesso crônico de GH e IGF-1 resulta em alterações radiológicas do esqueleto axial com desenvolvimento de alterações graves da morfologia e funcionalidade da coluna vertebral (63).

2.3 QUALIDADE DE VIDA E COMORBIDADES

A acromegalia é uma condição que resulta em impacto negativo na qualidade de vida e na morbidade dos indivíduos acometidos, devido ao seu caráter sindrômico, uma vez que o desbalanço hormonal inerente à essa condição afeta diversos sistemas do organismo humano (64).

No que tange às consequências sistêmicas, sabe-se que os sistemas cardiovascular e respiratório são os mais acometidos, estando as complicações cardiovasculares dentre as principais causas de morte em pacientes acromegálicos (65).

A apneia do sono é o principal fator respiratório a interferir na qualidade de vida desses indivíduos está presente em 80% dos pacientes e sua incidência é 10 vezes maior em pessoas com acromegalia. Seu impacto na qualidade de vida é atribuído ao fato de causar sonolência diária em decorrência dos episódios de hipóxia durante o sono e por ser uma condição que também é fator agravante de complicações cardiovasculares (64).

Outras condições respiratórias também estão associadas a piora da qualidade de vida dos pacientes com acromegalia, como estenose e tortuosidade da traqueia, aumento do volume pulmonar, obstrução das vias aéreas inferiores, macroglossia, dentre outros. Isso ocorre devido ao fato do excesso de GH causar deformidade das vias aéreas, alterando a anatomia pulmonar (66).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na alteração no sistema respiratório não estão claramente elucidados, mas as hipóteses existentes

relacionam-se a ação do GH/IGF-1 sobre o crescimento das estruturas faciais, hipertrofia e hiperplasia alveolar, aumento do tamanho dos pulmões, alteração da musculatura e osteologia da caixa torácica e consequente efeito obstrutivo, resultante das alterações anatômicas e vasculares (67).

Por outro lado, o surgimento de neoplasias em pacientes com acromegalia vem ascendendo como importante causa de mortalidade dentre pacientes acromegálicos, principalmente nos países mais desenvolvidos (68).

Além das comorbidades associadas e da deformidade facial inerente à acromegalia, outros fatores interferem eloquentemente na qualidade de vida dos portadores dessa condição, como dor articular, cefaleia, fadiga e redução da libido (64).

Em um estudo sobre a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia define qualidade de vida como a percepção de diversos aspectos da vida pelo paciente, como sua saúde física e mental, função cognitiva, depressão, ansiedade e o seu julgamento subjetivo sobre o próprio nível de energia (69).

Diversos estudos buscam definir os fatores preditores de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes e, nesse sentido, o índice de massa corpórea (IMC) e a presença de depressão apresentam-se como os mais significativos. Lenders e colaboradores concluíram em sua revisão narrativa que as pacientes do sexo feminino apresentam maior prejuízo no que tange a qualidade de vida e isso seria devido ao fato de a acromegalia se manifestar mais tardiamente no sexo feminino e essas terem um maior atraso na definição do seu diagnóstico (70).

Os sintomas que afetam a qualidade de vida nesses pacientes podem se originar a partir de um fator central: a dor. Desta forma, as cefaleias, as dores neuropáticas e as artropatias seriam os precursores de diversos impactos negativos, como disfunções físicas, depressão ou ansiedade. É bem verdade que o uso crônico de medicamentos, a terapia com radiação e até mesmo o próprio hipopituitarismo (incluindo deficiência de GH) possuem seu impacto, porém todos, de certa forma, se relacionam com a dor (71).

A osteoartrite é a principal causa de dor na acromegalia, apesar de ocorrer uma melhora na hipertrofia articular e periarticular após a normalização do GH/IGF-1. Em contrapartida, a degeneração articular é, de certa forma, irreversível e, mesmo após controle bioquímico, as artralguas costumam permanecer presentes (72).

A qualidade de vida é definida como a percepção do paciente acerca da sua saúde mental e física, funções cognitivas, ansiedade, depressão e sensações subjetivas relacionados aos níveis de energia. Ela pode ser mensurada utilizando-se questionários genéricos ou idealizados para doenças específicas, como o Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) (73).

No manejo da acromegalia, o objetivo principal é oferecer a melhor qualidade de vida possível dentro dos parâmetros presentes, além da remissão bioquímica e do controle tumoral. É importante manter a atenção às percepções do paciente e utilizar questionários específicos a fim de identificar pontos a serem melhorados ou monitorados. Outras intervenções, como o uso da técnica cognitiva chamada “Pense saudável e sinta a diferença” também trazem impactos positivos a longo prazo. Somado a isso, atividade física, conhecimento sobre a doença e grupos de discussões guiadas por médicos podem ser excelentes opções para se promover a melhora da qualidade de vida (74).

Estudos recentes do nosso grupo demonstraram benefícios da terapia cognitivo-comportamental na qualidade de vida de pacientes acromegálicos (74, 75).

A partir de numerosos estudos voltados para a avaliação da relação entre opções terapêuticas e o nível de qualidade de vida, a cirurgia pituitária se mostrou superior, quando comparada a tratamentos medicamentosos isolados. Além disso, também se sobressaiu no que tange a supressão de GH, quando comparada ao uso de análogo de receptor de somatostatina. É importante pontuar que, em casos de remissão, ainda existe o fator positivo de não se precisar lidar com efeitos colaterais de medicamentos e controle bioquímico (76).

É importante reforçar que um bom tratamento é capaz de causar uma melhora na qualidade de vida, mas pode não normalizá-la completamente (77).

2.3.1 Questionários de Qualidade de Vida

Por se tratar de uma doença que pode trazer diversos impactos a longo prazo ao organismo do paciente acometido, que vão desde dores até disfunções endócrinas, desenvolveu-se uma série de questionários e tabelas a fim de se determinar e quantificar o grau de qualidade de vida pós início de tratamento e, dessa forma, corroborar para o bem-estar e bom prognóstico do indivíduo em questão.

Cada vez mais, a comunidade científica se interessa pela preservação da qualidade de vida dos pacientes e o impacto das terapêuticas na evolução da mesma. Dessa forma, houve um aumento na demanda de questionários de confiança, validade e respaldo com a proposta de quantificar o nível de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). Esses questionários podem surgir com diversas propostas, formando, assim, uma serie de opções avaliativas que variam desde objetivos de análises e conteúdo dos instrumentos em si até linguagem e pontuação, características essas que determinam questionários específicos ou genéricos.

Os questionários genéricos, por exemplo, possuem, em seu conteúdo, tópicos que se encaixam em diversas patologias, fazendo com que um mesmo questionário possa ser utilizado em diferentes quadros e mesmo assim eles dialoguem entre si (são exemplos: SF-36 Health Survey ou Perfil de Saúde de Nottingham). Apesar disso, esses questionários não são capazes de abordar domínios específicos de certas patologias, tornando seu uso relativamente superficial, ou seja, questionários específicos (são exemplos: AcroQoL ou Acro-TSQ) tendem a ser mais relevantes e sensíveis em relação a áreas que o profissional da saúde tenha interesse em monitorar (8).

O Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia (AcroQoL) é um instrumento desenvolvido especificamente para a doença e foi projetado a fim de realizar o monitoramento da evolução de pacientes com a condição, bem como para auxiliar no processo de avaliação durante ensaios clínicos. Possui bons parâmetros psicométricos, apresentando alta confiabilidade e consistência e se mostrando ideal para avaliação da Qualidade de Vida em indivíduos com idade entre 18 e 70 anos (78).

Esse questionário pode ser utilizado tanto em ensaios clínicos de novos medicamentos, quanto no monitoramento de pacientes em prática clínica, e, por ser de simples aplicação, é usado para triar e para avaliar autopercepção dos pacientes que apresentam a patologia. Dessa forma, ao se aplicar o AcroQoL nas consultas e estudos, avalia-se a Qualidade de Vida de forma longitudinal, identificando-se os impactos da doença e da terapêutica escolhida no bem estar e no funcionamento do individuo como um todo (78).

2.4 ALTERAÇÕES DEGENERATIVAS DA COLUNA LOMBAR

2.4.1 Dor Lombar

A dor lombar constitui uma causa frequente de morbidade e de incapacidade, perdendo apenas para cefaleia na escala dos distúrbios dolorosos que afetam as pessoas. Pode atingir até 65% das pessoas anualmente, apresentando uma prevalência de 11,9% na população mundial (79).

O tempo médio de duração dos sintomas é entre um a sete dias. Cerca de 90% dos pacientes se recuperam sem tratamento específico, 60% retornam para as suas funções no prazo de um mês e 30 a 60% dos pacientes podem apresentar recidiva da dor em um a dois anos (80).

A dor lombar, além de ser prevalente, é uma das principais responsáveis por incapacidade e faltas ao trabalho, gerando alto custo para a sociedade e para os sistemas de saúde (81). O impacto financeiro é intersetorial, pois aumenta os custos tanto nos sistemas de saúde quanto nos sistemas de assistência social (82). Além do valor monetário gasto diretamente no tratamento da doença, a dor lombar é uma das principais causas de absenteísmo ao trabalho e incapacidade permanente, identificada como a principal contribuinte no estudo da carga global de doenças de 2010 (traduzido de *Global Burden of Disease*) (83).

Para a maior parte das pessoas com lombalgia não é possível identificar uma causa específica. Há várias causas de dor lombar que necessitam de identificação e manejo específico, como: fratura vertebral, espondilodiscite, desordens inflamatórias e neoplásicas, além de alterações degenerativas avançadas, porém estas respondem por uma pequena proporção dos casos. Pessoas com dor lombar costumam sentir dores em outras partes do corpo, bem como outros problemas físicos e mentais, em comparação com pessoas que não relatam dor lombar (84).

2.4.2 Artrose Facetária

A osteoartrose da coluna lombar envolve a articulação facetária. Estas articulações diartrodiais emparelhadas na porção posterior da coluna vertebral são as únicas articulações sinoviais verdadeiras entre os níveis vertebrais adjacentes. A artrose facetária está intimamente relacionada à doença degenerativa discal, que

afeta a porção anterior da coluna vertebral. Considerada uma das principais causas de dor lombar (85).

Ocorre pela falha funcional da articulação sinovial das facetas. Embora vista como um processo baseado na perda da cartilagem articular e hipertrofia óssea, o processo de falha envolve toda a articulação, incluindo o osso subcondral, cartilagem, ligamentos, cápsula, musculatura e tecidos moles paravertebrais. A faceta articular é um componente do seguimento de movimentação, que também é composto pelo disco intervertebral, que costuma se degenerar em conjunto com as facetas articulares (86).

O diagnóstico é realizado por meio de exames de imagens da coluna lombar. Os marcos clássicos radiológicos envolvem tanto o padrão degenerativo como o proliferativo, incluindo a diminuição do espaço das articulações facetarias, erosões do osso subcondral, cistos subcondrais, formação de osteófitos e hipertrofia do processo articular (87).

2.4.3 Discopatia Degenerativa

A degeneração do disco intervertebral é uma consequência das alterações degenerativas no ânulo fibroso e no núcleo pulposo, incluindo alterações granulares, lacerações e fissuras, degeneração mucoide, proliferação de condrócitos e morte celular. Apesar de incerto, estes fatores podem ser secundários a alterações na placa terminal das vértebras e na musculatura paravertebral (88).

Os discos intervertebrais mais comumente acometidos são o L4-L5 e L5-S1 (89). Com a evolução do processo degenerativo, o disco intervertebral sofre alterações estruturais que comprometem sua capacidade de resistir às forças compressivas, tensionais e torcionais às quais é constantemente submetido. Em determinado momento desse processo, a combinação desses elementos pode levar ao rompimento do ânulo fibroso com extravasamento de parte do núcleo pulposo em direção ao canal vertebral causando a compressão de uma ou mais raízes nervosas (90).

Há consenso entre especialistas de que se trata de uma doença com evolução favorável na maioria dos doentes, independentemente do tratamento aplicado (91).

2.4.4 Estenose do Canal Lombar

A estenose do canal vertebral é uma patologia decorrente do envelhecimento da coluna lombar, cursando com redução do canal vertebral secundária à artrose facetária, hipertrofia do ligamento amarelo e degeneração do disco intervertebral causando compressão crônica e progressiva das raízes lombares. Pode ocorrer nas regiões centrais, recesso lateral e região foraminal. Em conjunto com a estenose do canal podem-se encontrar instabilidades decorrentes do processo degenerativo global como as espondilolisteses e escoliose (92).

A prevalência desta alteração degenerativa é estimada em aproximadamente 400.000 casos nos Estados Unidos. Os portadores desta alteração encontram-se predominantemente na faixa etária de 60 a 69 anos; 47,9% desta faixa etária possuem estenose leve a moderada e 19,7% possuem estenose grave. A estenose de canal lombar está se tornando cada vez mais comum à medida que a população envelhece (93). Apesar de ser uma alteração que não causa ameaça à vida, impacta negativamente a qualidade de vida pela incapacidade substancial com limitações para realizar atividades rotineiras da vida diária.

2.4.5 Osteófito Vertebral

A osteoartrose é complicada por várias alterações degenerativas, incluindo a formação de osteófitos no corpo vertebral. São definidos como formação óssea anormal ou esporão ósseo, que são projeções ósseas formadas ao longo das articulações. Pode-se formar em qualquer articulação como: o quadril; joelho; interfalangiana distal, entretanto, os osteófitos da coluna lombar podem apresentar sintomas únicos dependendo da estrutura adjacente afetada. Trata-se de um achado radiológico comum, podendo afetar 20 a 30% da população idosa (94).

Os osteófitos da coluna lombar são resultados de fatores mecânicos e atividade física de alto impacto mesmo em pessoas jovens (95). Um estudo publicado em 2004 analisou a coluna lombar de 159 atletas a procura de alterações degenerativas. Concluiu-se que atletas em modalidades de arremesso, como arremesso de peso e disco, e saltadores tiveram uma maior propensão a desenvolver osteofitose em comparação com atletas da corrida. Indiscutivelmente, o aumento da rotação e da

carga na porção inferior da coluna durante estas atividades, predispõem à formação de osteófitos (96).

2.4.6 Espondilolistese Degenerativa

A palavra espondilolistese deriva do grego *spondilos* (vértebra) e *olisthesis* (escorregamento), significando, o escorregamento de um corpo vertebral sobre o outro, podendo causar instabilidade do segmento (97). Pode ser classificada em seis categorias: ístmica; traumática; patológica; displásica; pós-cirúrgica; e degenerativa. A mais comum é a degenerativa, que afeta a população mais idosa (98).

A espondilolistese degenerativa afeta mais comumente a coluna lombar inferior. Sua prevalência varia de 19,1 a 43.1% com a idade média variando de 71,5 a 75,7 anos, com uma pequena predominância do sexo feminino (99). Ocorre com o escorregamento de uma vértebra sobre a vértebra subjacente sem a ruptura ou defeito do anel vertebral, pelo resultado da artrose degenerativa das facetas articulares. É mais comum em pessoas acima de 50 anos e a maior parte dos casos ocorre entre a quarta e a quinta vértebras lombares (100).

O evento inicial ocorre pela degeneração discal, levando subsequentemente ao estabelecimento de um segmento de movimento entre as vértebras e ao estreitamento do espaço discal, que por sua vez, causam coletivamente uma microinstabilidade com a resultante em um escorregamento anterior (anterolistese) ou posterior (retrolistese) (101). Consequentemente, outras alterações degenerativas como: formação de osteófitos, hipertrofia ligamentar e artrose facetária, aparecem no segmento com instabilidade. A causa da dor na espondilolistese degenerativa é multifatorial, podendo causar lombalgia mecânica pelas alterações degenerativas ósseas, claudicação neurogênica pela estenose de canal vertebral e dor radicular pela compressão da raiz nervosa no recesso lateral ou forame neural (102).

2.4.7 Deformidade Degenerativa

As alterações demográficas globais afetaram substancialmente a prevalência das doenças musculoesqueléticas. A deformidade da coluna vertebral dos adultos consiste em um espectro heterogêneo de anormalidades da coluna lombar na idade adulta. A deformidade espinhal é altamente prevalente em indivíduos com mais de 65

anos de idade, afetando entre 32 e 68% desta população. Múltiplos fatores relacionados à idade estão implicados no seu desenvolvimento, incluindo redução da densidade mineral óssea, degeneração da coluna vertebral, redução da mobilidade e desordens neurodegenerativas (103).

A deformidade degenerativa tem um efeito debilitante na saúde global dos pacientes. Entre 27 a 38% dos pacientes são psicologicamente afetados associado com transtornos de saúde mental como morbidade. Apesar de ser uma alteração global semelhante entre os países subdesenvolvidos e desenvolvidos, diferentes abordagens são necessárias para os efeitos incapacitantes da deformidade da coluna vertebral com base nas diferenças inerentes aos sistemas de saúde de cada local (104).

Trata-se de uma condição crônica que resulta de alterações degenerativas do osso e do tecido mole, muitas vezes causando radiculopatia ou, em última instância, instabilidade da coluna vertebral, produzindo estenose do canal vertebral. O processo se inicia no disco intervertebral com mudanças na micro e macroestrutura, na anatomia e bioquímica do disco, levando à diminuição da altura discal com perda de água e conteúdo de proteoglicanos e aumento da degradação enzimática. A degeneração em última instância leva a mudanças patológicas no suporte da carga da região intervertebral e articulações facetárias, resultando na remodelação óssea e instabilidade destas articulações. Este ciclo leva a um declínio progressivo da estrutura ligamentar da coluna vertebral e da musculatura paravertebral, resultando, em última análise, na deformidade da coluna vertebral (105).

A deformidade degenerativa da coluna lombar, assim como as outras alterações degenerativas, podem ser tratadas de forma conservadora ou cirúrgica. O manejo não cirúrgico é considerado como o tratamento de primeira linha (106).

As principais alterações degenerativas encontradas nos pacientes acromegálicos são: osteofitose, artrose facetária e conseqüentemente a estenose de canal lombar. Estas alterações necessitam de um diagnóstico e tratamento dirigido precoce para não interferir ainda mais na qualidade de vida destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 PRIMÁRIOS

Descrever as alterações estruturais da coluna lombar em acromegálicos e sua relação com a qualidade de vida.

3.2 SECUNDÁRIOS

Avaliar a presença e intensidade de dor em pacientes com acromegalia;

Avaliar o impacto na qualidade de vida de acordo com as alterações e gravidade de sintomas;

Identificar os fatores de risco preditores do desenvolvimento de alterações osteo-articulares;

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional e analítico, com delineamento transversal. Os participantes da pesquisa foram 64 indivíduos, sendo 35 pacientes portadores de acromegalia divididos em dois grupos (doença ativa e inativa) e 29 indivíduos sem doença (grupo controle), pareados para idade, sexo e raça. Os pacientes foram recrutados do ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e os indivíduos do grupo controle foram voluntários saudáveis. A coleta e a seleção dos dados foram realizadas no período de julho de 2018 a dezembro de 2019.

4.2 AMOSTRA DE PACIENTES

Foram selecionados para o estudo 35 pacientes com diagnóstico confirmado de acromegalia em acompanhamento médico regular no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Os voluntários recrutados para o grupo controle, foram 29 indivíduos saudáveis, pareados para a idade e sexo.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Todos os participantes com idade maior ou igual a 18 anos;

Diagnóstico de Acromegalia confirmado com não supressibilidade do Hormônio de Crescimento (GH) no Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG) e IGF-1 aumentada para a idade e presença de tumor hipofisário na investigação radiológica.

Acompanhamento médico regular no HUB, com pelo menos três consultas anuais e boa aderência ao tratamento

Ausência de doenças endócrinas conhecidas ou crônicas para a inclusão no grupo controle

Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), aplicado por um dos médicos envolvidos na pesquisa.

4.2.2 Critérios de Exclusão

Foram considerados inaptos ao estudo os pacientes que apresentarem histórico de alcoolismo; doenças gastrointestinais crônicas (Cirrose Biliar Primária, Doença Celíaca, Doenças Inflamatórias Intestinais, Pós-gastrectomia); doenças reumatológicas inflamatórias (Lúpus Eritematoso Sistêmico), Hemocromatose e Homocitinúria; insuficiência renal ou hepática; uso de drogas que interfiram no metabolismo ósseo (anticonvulsivantes, heparina, lítio, metotrexato, raloxifeno, bifosfonatos, teriparatide, ranelato de estrôncio ou denosumab); hiperparatireoidismo primário ou secundário por hiposuficiência de Vitamina D e Gestação.

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os participantes do estudo foram atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília, Distrito Federal, no período de maio de 2018 a dezembro de 2019 e submetidos a anamnese geral, específica e exame físico.

4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foi realizada a venopunção para realização das seguintes dosagens laboratoriais: GH, IGF-1, LH, FSH, testosterona total, estradiol. O procedimento foi realizado no laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 258).

4.4.1 Análise das Concentrações de GH

A determinação da concentração de GH foi realizada por ensaio imunométrico por Quimioluminescência com dois sítios de ligação. O ensaio tem sensibilidade de 0.01 ng/ml e coeficiente de variação interensaio < 10%. O equipamento utilizado foi o Immulite 2000 Xpi, limite de detecção: 0,05 ng/mL, Linearidade: 40 ng/mL, imprecisão intra-ensaio ~4,6% e imprecisão inter-ensaio ~6,5%.

4.4.2 Análise das concentrações de IGF-1

A determinação de IGF-1 foi realizada por ensaio imunométrico por Quimioluminescência em fase sólida, com pré-tratamento da amostra para extração de ligação com proteínas. O coeficiente de variação interensaio foi $< 5\%$. As concentrações séricas de IGF-1 podem ser expressos de forma absoluta ou como variação percentual em relação ao limite superior para a idade (%ULNV normal $\leq 100\%$). O equipamento foi o Immulite 2000 Xpi com limite de detecção: 20ng/mL, Linearidade: 1600 ng/mL, Imprecisão intra-ensaio $\sim 3,9\%$ e imprecisão interensaio $\sim 8,1\%$. O valor de referência é ajustado para a idade. O coeficiente de variação interensaio foi $< 5\%$.

4.4.3 Avaliação Radiológica

Os participantes do estudo foram encaminhados ao setor de radiologia do HUB para a realização de Tomografia Computadorizada (TC) da coluna lombossacra com irradiação das vértebras L1, L2, L3, L4 e L5, sem contraste. Foi utilizado o aparelho General Electric LightSpeed VCT® 32 canais, calibrado diariamente para garantir a acurácia dos valores de atenuação medidos. Apenas um examinador realizou o processamento e leitura do exame, sem nenhum custo adicional para o hospital ou para o paciente.

4.4.4 Avaliação da Dor e Qualidade de Vida

Foram realizados os Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (Anexo A), Índice de Incapacidade Oswestry (Anexo B) e a Escala Visual Analógica (Anexo C).

4.4.4.1 Escala Visual Analógica (EVA) para Dor

A intensidade e características da dor foram avaliadas na anamnese por questões referentes a dores articulares na coluna vertebral lombar e uma avaliação da dor utilizando-se a Escala de Dor Visual Analógica (EVA).

A Escala Visual Analógica consiste em uma linha horizontal ou vertical, com 10 centímetros de comprimento, que tem assinalada numa extremidade a classificação “Sem Dor” e, na outra, a classificação “Dor Máxima” (107).

O paciente realiza a marcação fazendo um traço no ponto que representa a intensidade de sua dor. Para correta avaliação da intensidade da dor foi necessário uma linguagem mais coloquial entre o avaliador devidamente treinado e os voluntários, traduzindo na padronização e ensinamento das escalas, assegurando aos pacientes a compreensão adequada e o seu significado.

4.4.4.2 Questionário Short Form – SF-36

A qualidade de vida foi avaliada pela aplicação do questionário Short Form – SF-36. Cada paciente recebeu um questionário e o preencheu em entrevista de 30 minutos.

Todos os pacientes responderam as 36 questões com “sim ou não”. O questionário SF-36 é composto por 36 itens, subdivididos em 8 escalas ou componentes: Capacidade Funcional (10 itens) – avalia a presença e extensão de limitações relacionadas à capacidade física. Aspecto Físico (04 itens) – avalia as limitações quanto ao tipo e quantidade de trabalho, bem como quanto essas limitações dificultam a realização do trabalho e das atividades da vida diária. Dor (02 itens) – avalia a presença de dor, sua intensidade e sua interferência nas atividades da vida diária; Estado Geral de Saúde (05 itens) – avalia como o paciente se sente em relação a sua saúde global. Vitalidade (04 itens) – considera o nível de energia e de fadiga. Aspecto Social (02 itens) – analisa a integração do indivíduo em atividades sociais. Aspecto Emocional (03 itens) – avalia o impacto de aspectos psicológicos no bem-estar do paciente. Saúde Mental (05 itens) – inclui questões a respeito de ansiedade, depressão, alterações no comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico (108).

4.4.4.3 Questionário De Incapacidade Oswestry (ODI)

A escala de Oswestry é um instrumento doença específico recomendado para a avaliação das desordens da coluna. O ODI é um instrumento ordinal, onde são analisados 10 critérios com seis alternativas de resposta para cada critério. A

contagem total varia de 0 a 100, sendo que zero corresponde à função normal e 100 indica grande incapacidade. Para cada quesito zero é a normalidade e cinco é a maior alteração funcional. A soma dos 10 quesitos é expresso como porcentagem e, se o paciente falha para completar um dos quesitos o score é ajustado. A soma dos 10 quesitos divididos por cinco multiplicados pelo número de questões respondidas, e, multiplicando tudo por 100, constitui o ODI (109).

O questionário Oswestry é amplamente utilizado para classificar o grau de incapacidade que a lombalgia pode levar aos pacientes.

4.5 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Após o recrutamento dos pacientes e assinatura do TCLE (Anexo D), foram realizadas anamnese, avaliação laboratorial e radiológica dos participantes.

Os procedimentos realizados neste estudo atenderam às normas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas em seres humanos e encontram-se aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo parecer nº 2.865.319 (Anexo E), inscrita na Plataforma Brasil sob o número 46520015.2.0000.0030, que contemplaram uma Tese de doutorado e a presente Dissertação de Mestrado.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo foi dividido na análise descritiva, de associação e de regressão logística. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. Na análise descritiva, as variáveis qualitativas categóricas foram expressas através das suas porcentagens e frequências. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade quando necessário.

Para as variáveis quantitativas, inicialmente foi utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio das medidas descritivas média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil. Para a maioria das variáveis houve rejeição

da hipótese nula de normalidade, optando-se, portanto, por utilizar o teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas e para as variáveis qualitativas ordinais. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA ANALISADA

Foram avaliados 35 pacientes com diagnóstico clínico, radiológico e laboratorial confirmado de Acromegalia e 29 voluntários não portadores de doenças endócrinas (grupo controle). A idade média do grupo de pacientes foi $51,71 \pm 14$ anos e do grupo controle $52 + 12,1$ anos, sem diferenças estatisticamente significativas.

A maioria dos pacientes com acromegalia eram do sexo masculino (51,43%), apresentavam atividade da doença controlada sob o tratamento proposto, mantendo concentrações de IGF-1 adequadas para a idade (54,29%). A dor foi um sintoma frequente, ocorrendo em 68,57% dos casos, independente das concentrações hormonais ou tipo de tratamento prévio. A maior parte dos pacientes não praticava atividades físicas regulares (62,86%), todavia, apenas 37,93% dos indivíduos controle eram sedentários. (Tabela 1)

Na avaliação de comorbidades endócrinas e metabólicas, observamos maior frequência de Diabetes Mellitus no grupo de pacientes, e apenas um paciente do grupo controle apresentava disglucemia. O hipogonadismo foi constatado na maioria dos pacientes portadores de acromegalia (51.43%) e em apenas 17.24% dos indivíduos controle ($p=0,005$). A frequência de relatos de Tabagismo não foi diferente entre os dois grupos ($p=0,578$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização clínica de pacientes portadores de acromegalia e voluntários (grupo controle), atendidos no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB)

		Acromegálico		Controle		P valor
		N=35	%	N=29	%	
Sexo	Feminino	17	48,57	15	51,72	0,802
	Masculino	18	51,43	14	48,28	
Atividade da doença	Inativa	19	54,29	-	-	-
	Ativa	16	45,71	-	-	
Tabagismo	Sim	8	22,86	5	17,24	0,578
	Não	27	77,14	24	82,76	
Dor	Sim	24	68,57	16	55,17	0,270
	Não	11	31,43	13	44,83	
Sedentarismo	Sim	22	62,86	11	37,93	0,047
	Não	13	37,14	18	62,07	
Diabetes Mellitus	Sim	7	20,00	1	3,45	0,107
	Não	28	80,00	28	96,55	
Hipogonadismo	Sim	18	51,43	5	17,24	0,005
	Não	17	48,57	24	82,76	

5.1.1 Características Clínicas dos Pacientes Acromegálicos

Os pacientes foram analisados de acordo com o grau de atividade da Acromegalia. A doença ativa é caracterizada quando o paciente apresenta níveis de IGF-1 20% maior que o valor de referência (do inglês *upper limit normal variation* ULNV >1,2). A maior parte dos pacientes foi submetida a cirurgia prévia, e em 60% dos casos necessitaram de tratamento adjuvante para o controle hormonal, a maioria com o tratamento farmacológico pós-operatório com análogos da somatostatina, e 25,7% da amostra total foi submetida a radioterapia.

Dos pacientes com doença ativa, 66,6% realizaram tratamento cirúrgico. Apenas 6,6% realizaram tratamento cirúrgico transcraniano e endonasal combinado, todos os outros que realizaram tratamento cirúrgico, foram abordados apenas por via endonasal. 33,33% destes pacientes realizaram tratamento farmacológico primário. 26,6% realizaram radioterapia como terapia complementar e 60% realiza tratamento farmacológico adjuvante.

Dos pacientes com doença controlada, 70% realizaram procedimento cirúrgico, sendo que todos foram abordados por via transesfenoidal. O tratamento farmacológico primário foi realizado em apenas 25% dos casos, porém 60% dos

pacientes persistiram em tratamento adjuvante com análogos da Somatostatina. (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes acromegálicos

Características Clínicas	Atividade da Doença		
		Ativa	Controlada
Idade (anos)	51,71 ± 14	48,06 ± 11,93	54,45 ± 15,08
Tempo de Doença (anos)	12,30 ± 6,84	10,86 ± 7,37	13,37 ± 7,07
GH ng/dL	3,8 ± 8,04	7,13 ± 11,78	1,3 ± 1,94
IGF-1 (ULNV)	1,39 ± 0,99	2,11 ± 1,14	0,85 ± 0,32
Peso (kg)	86,81 ± 18,77	86,83 ± 27,87	86,8 ± 26,99
Altura cm	172 ± 13	172 ± 10,5	171,4 ± 14,6
IMC kg/m ²	28,96 ± 3,72	28,65 ± 4,23	29,19 ± 3,38
Cirurgia (%)	68,6	66,6	70
Radioterapia (%)	25,7	26,6	25
Tratamento Farmacológico Adjuvante (%)	60	60	60
Tratamento Farmacológico Primário (%)	28,6	33,33	25

*Resultados expressos em média e desvio padrão; ULNV=variação acima da normalidade

5.1.2 Avaliação de Alterações Osteo-articulares

Foram observadas alterações degenerativas nos dois grupos analisados por tomografia computadorizada. No grupo de pacientes portadores de Acromegalia as alterações mais frequentes foram a osteofitose marginal (91,43%), artrose facetária (74,29%) e degeneração discal (88,57%). A maioria dos indivíduos acromegálicos não apresentou espondilolistese (85,71%), hipertrofia ligamentar (65,71%), estenose do canal/ foraminais lombar (57,14%) e deformidade degenerativa (71,43%).

Nos indivíduos do grupo controle, a osteofitose marginal foi observada em 65,52%, porém em menor frequência que no grupo de pacientes (p=0,01). Alterações como artrose facetária, espondilolistese, hipertrofia ligamentar, estenose do canal/ foraminais lombar foram menos frequentes que no grupo de pacientes, mas a maioria apresentava degeneração discal (72,40%). (Tabela 3)

Tabela 3 - Alterações osteo-articulares na amostra estudada

	n	Grupo		Total	P	RC	I.C. 95%
		Acromegálico	Controle				
Osteofitose marginal	n	32	19	51	0,010	5,614	1,371 - 22,985
Artrose facetária	n	26	12	38	0,008	4,093	1,420 - 11,796
Hipertrofia ligamentar	n	12	1	13	0,002	14,609	1,765 - 120,887
Degeneração discal	n	31	21	52	0,099	2,952	0,787 - 11,073
Estenose do canal/ foraminal lombar	n	15	11	26	0,690	1,227	0,449 - 3,354
Deformidade degenerativa	n	10	4	14	0,155	2,500	0,691 - 9,039
Espondilolistese	n	5	4	9	1,000	1,042	0,252 - 4,300
Total	n	35	29	64			

* Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade quando necessário.

5.1.3 Associação entre Alterações Degenerativas e Parâmetros Clínicos

Para avaliar possíveis características associadas às alterações degenerativas nos pacientes com acromegalia, primeiramente as variáveis qualitativas foram associadas a essas alterações de forma bivariada. Observou-se que para todas as alterações degenerativas não houve associação significativa com as variáveis qualitativas estudadas.

Em relação às variáveis quantitativas, foi avaliada a associação com as alterações degenerativas em pacientes com acromegalia. Observamos que para osteofitose marginal (tabela 4) houve associação estatística significativa com a idade, onde pacientes com essa alteração apresentaram idade significativamente maior que pacientes sem a alteração.

Tabela 4 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa osteofitose marginal nos pacientes Acromegálicos

	Osteofitose marginal						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	32	18,00	24,00	3	20,00	18,00	0,890
Escala visual analógica	32	4,00	7,00	3	4,00	4,00	0,890
SF 36	32	108,50	29,95	3	97,60	0,10	0,846
SF 36 Capacidade funcional	32	62,50	53,75	3	70,00	25,00	0,890
SF 36 Limitação de aspectos físicos	32	55,00	100,00	3	25,00	25,00	0,717
SF 36 Dor	32	53,50	40,00	3	41,00	10,00	0,481
SF 36 Saúde	32	50,00	35,75	3	67,00	25,00	0,318
SF 36 Vitalidade	32	59,00	30,00	3	50,00	0,00	0,803
SF 36 Social	32	75,00	50,00	3	62,50	0,00	0,676
SF 36 Emocional	32	66,67	66,67	3	100,00	66,67	0,676
SF 36 Saúde mental	32	64,00	36,00	3	56,00	12,00	0,518
Idade	32	51,00	21,00	3	36,00	1,00	0,031
Tempo de doença	32	10,50	12,25	3	16,00	7,00	0,518
GH	32	1,07	2,19	3	2,20	1,52	0,595
IGF-1	32	244,00	213,75	3	338,00	84,00	0,318
ULNV	32	1,06	0,69	3	1,21	0,36	1,000
Peso	32	91,00	29,75	3	83,00	24,50	0,347
Altura	32	1,71	0,13	3	1,66	0,06	0,846
IMC	32	29,70	5,04	3	25,40	4,20	0,379

* Teste U de Mann-Whitney.

Foram analisados parâmetros hormonais e domínios de qualidade de vida em relação à presença de artrose facetária houve associação estatística significativa com a idade com valor de $p = 0,005$. A presença dessa alteração não esteve associada às concentrações hormonais. (Tabela 5)

Tabela 5 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa artrose facetária de pacientes com Acromegalia

	Artrose Facetária						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	26	19,00	24,50	9	18,00	17,00	0,753
Escala visual analógica	26	4,00	7,00	9	5,00	6,00	0,753
SF 36	26	108,50	32,28	9	97,60	19,85	0,868
SF 36 Capacidade funcional	26	60,00	51,25	9	70,00	47,50	0,643
SF 36 Limitação de aspectos físicos	26	55,00	100,00	9	50,00	100,00	0,956
SF 36 Dor	26	55,00	41,50	9	41,00	27,00	0,810
SF 36 Saúde	26	48,50	37,00	9	62,00	37,50	0,725
SF 36 Vitalidade	26	59,00	30,00	9	55,00	22,50	0,956
SF 36 Social	26	75,00	53,13	9	75,00	43,75	0,725
SF 36 Emocional	26	66,67	75,00	9	100,00	33,33	0,184
SF 36 Saúde mental	26	64,00	37,00	9	56,00	30,00	0,590
Idade	26	55,50	21,00	9	37,00	13,00	0,005
Tempo de doença	26	12,00	9,00	9	9,00	13,00	0,753
GH	26	1,23	2,09	9	0,68	2,36	0,171
IGF-1	26	244,50	226,75	9	254,00	169,00	0,956
ULNV	26	1,13	0,68	9	0,98	0,53	0,305
Peso	26	87,50	26,75	9	95,00	27,00	0,342
Altura	26	1,71	0,13	9	1,70	0,22	0,697
IMC	26	29,43	5,00	9	31,02	6,81	0,342

* Teste U de Mann-Whitney.

Para a alteração espondilolistese, houve diferença estatística significativa para peso e IMC, onde pacientes com a alteração apresentaram peso e IMC significativamente maiores que pacientes sem espondilolistese (tabela 6).

Tabela 6 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa espondilolistese de pacientes com Acromegalia

	Espondilolistese						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	5	20,00	22,00	30	18,00	24,00	0,421
Escala visual analógica	5	6,00	7,50	30	4,00	7,00	0,873
SF 36	5	104,50	28,20	30	108,50	27,53	0,982
SF 36 Capacidade funcional	5	60,00	60,00	30	65,00	50,00	0,631
SF 36 Limitação de aspectos físicos	5	50,00	77,50	30	55,00	100,00	0,506
SF 36 Dor	5	55,00	50,00	30	51,50	41,50	0,732
SF 36 Saúde	5	50,00	46,00	30	50,00	33,25	0,732
SF 36 Vitalidade	5	65,00	15,00	30	56,50	30,00	0,448
SF 36 Social	5	75,00	43,75	30	75,00	53,13	0,567
SF 36 Emocional	5	66,67	50,00	30	100,00	66,67	0,477
SF 36 Saúde mental	5	76,00	34,00	30	60,00	36,00	0,567
Idade	5	55,00	24,00	30	48,00	23,00	0,732
Tempo de doença	5	22,00	18,50	30	10,50	10,25	0,170
GH	5	0,74	3,21	30	1,18	2,22	0,369
IGF-1	5	205,00	362,50	30	249,50	175,00	0,802
ULNV	5	0,98	1,57	30	1,09	0,63	0,598
Peso	5	98,00	11,50	30	84,50	28,25	0,048
Altura	5	1,75	0,17	30	1,71	0,14	0,536
IMC	5	33,90	5,95	30	29,43	5,35	0,029

* Teste U de Mann-Whitney.

A análise da alteração caracterizada por hipertrofia ligamentar houve associação significativa com a concentração do GH. Observa-se que pacientes com essa alteração apresentaram níveis de GH significativamente maiores que pacientes sem as alterações em questão. (tabela 7)

Tabela 7 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa hipertrofia ligamentar de pacientes com Acromegalia

	Hipertrofia ligamentar						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	12	19,00	28,50	23	18,00	22,00	0,644
Escala visual analógica	12	3,00	7,75	23	5,00	7,00	0,851
SF 36	12	108,50	25,68	23	104,50	31,50	0,595
SF 36 Capacidade funcional	12	55,00	65,00	23	65,00	45,00	0,344
SF 36 Limitação de aspectos físicos	12	62,50	100,00	23	55,00	100,00	1,000
SF 36 Dor	12	41,50	42,00	23	55,00	33,00	0,310
SF 36 Saúde	12	42,00	30,25	23	52,00	37,00	0,619
SF 36 Vitalidade	12	57,50	30,00	23	58,00	25,00	0,932
SF 36 Social	12	62,50	59,38	23	75,00	50,00	0,278
SF 36 Emocional	12	66,67	91,67	23	100,00	66,67	0,572
SF 36 Saúde mental	12	70,00	47,00	23	60,00	32,00	0,595
Idade	12	51,50	22,50	23	48,00	26,00	0,294
Tempo de doença	12	10,00	10,25	23	14,00	13,00	0,797
GH	12	2,10	6,98	23	0,74	1,87	0,010
IGF-1	12	350,00	335,50	23	244,00	157,00	0,195
ULNV	12	1,47	1,69	23	0,98	0,36	0,092
Peso	12	93,50	22,25	23	86,00	29,00	0,327
Altura	12	1,74	0,18	23	1,70	0,15	0,327
IMC	12	29,60	3,02	23	29,70	5,70	0,548

* Teste U de Mann-Whitney.

A análise da presença da alteração caracterizada como estenose do canal/foraminal lombar houve associação significativa com a concentração do GH. Observa-se que pacientes com essa alteração apresentaram níveis de GH significativamente maiores. (tabela 8)

Tabela 8 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Estenose do canal/foraminal lombar de pacientes com Acromegalia

	Estenose do canal/ foraminal lombar						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	15	18,00	30,00	20	19,00	21,50	0,400
Escala visual analógica	15	4,00	7,00	20	4,50	6,00	0,633
SF 36	15	108,40	25,10	20	106,65	32,85	0,610
SF 36 Capacidade funcional	15	50,00	70,00	20	70,00	48,75	0,099
SF 36 Limitação de aspectos físicos	15	50,00	100,00	20	55,00	100,00	0,657
SF 36 Dor	15	52,00	42,00	20	53,00	32,50	0,542
SF 36 Saúde	15	42,00	17,00	20	64,50	39,25	0,438
SF 36 Vitalidade	15	60,00	30,00	20	55,00	27,50	0,730
SF 36 Social	15	62,50	62,50	20	75,00	46,88	0,268
SF 36 Emocional	15	66,67	66,67	20	83,33	66,67	0,934
SF 36 Saúde mental	15	72,00	44,00	20	56,00	31,00	0,240
Idade	15	53,00	21,00	20	47,50	24,00	0,347
Tempo de doença	15	10,00	8,00	20	13,50	13,00	0,882
GH	15	1,82	4,51	20	0,74	1,76	0,014
IGF-1	15	310,00	370,00	20	244,00	142,25	0,400
ULNV	15	1,44	1,89	20	1,01	0,33	0,214
Peso	15	93,00	32,00	20	88,00	27,50	0,587
Altura	15	1,70	0,18	20	1,72	0,10	0,987
IMC	15	29,50	5,40	20	29,80	5,66	0,780

* Teste U de Mann-Whitney.

Um outro parâmetro avaliado foi a presença de degeneração discal da coluna lombar (tabela 9) não houve associação significativa com nenhuma variável quantitativa.

Tabela 9 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Degeneração discal de pacientes com Acromegalia

	Degeneração discal						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	31	20,00	24,00	4	11,00	16,00	0,407
Escala visual analógica	31	4,00	7,00	4	3,50	5,25	0,671
SF 36	31	108,60	30,30	4	93,85	20,40	0,277
SF 36 Capacidade funcional	31	60,00	50,00	4	70,00	51,25	0,671
SF 36 Limitação aspectos físicos	31	55,00	100,00	4	12,50	81,25	0,352
SF 36 Dor	31	52,00	41,00	4	51,50	30,00	0,900
SF 36 Saúde	31	50,00	37,00	4	36,00	42,00	0,130
SF 36 Vitalidade	31	60,00	30,00	4	50,00	15,00	0,160
SF 36 Social	31	75,00	50,00	4	68,75	40,63	1,000
SF 36 Emocional	31	100,00	66,67	4	66,67	50,00	0,745
SF 36 Saúde mental	31	64,00	36,00	4	46,00	25,00	0,379
Idade	31	49,00	20,00	4	41,50	34,75	0,301
Tempo de doença	31	11,00	11,00	4	10,50	21,13	0,900
GH	31	1,27	2,42	4	0,54	0,79	0,056
IGF-1	31	245,00	229,00	4	248,50	85,25	0,900
ULNV	31	1,16	0,72	4	0,94	0,11	0,213
Peso	31	90,00	31,00	4	89,00	24,00	0,980
Altura	31	1,71	0,13	4	1,65	0,14	0,326
IMC	31	29,50	5,30	4	31,72	5,30	0,160

* Teste U de Mann-Whitney.

Para a alteração deformidade degenerativa a associação significativa foi com o a variação percentual em relação ao limite superior para a idade do IGF-1 (ULNV) descrito na tabela 10, com valor de $p = 0,045$. Pacientes com essa deformidade apresentaram valores de ULNV significativamente maiores que pacientes sem essa alteração. As deformidades degenerativas mais comuns foram a escoliose e a retificação da lordose fisiológica da coluna lombar.

Tabela 10 - Análise de associação entre as variáveis quantitativas e a alteração degenerativa Deformidade de pacientes com Acromegalia

	Deformidade degenerativa						P
	Sim			Não			
	n	Mediana	Amplitude interquartil	n	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (lombalgia)	10	23,00	45,00	25	18,00	23,00	0,131
Escala visual analógica	10	3,00	5,75	25	4,00	6,50	0,760
SF 36	10	110,10	35,10	25	104,50	27,65	1,000
SF 36 Capacidade funcional	10	47,50	76,25	25	65,00	45,00	0,460
SF 36 Limitação de aspectos físicos	10	37,50	100,00	25	55,00	100,00	0,339
SF 36 Dor	10	57,00	44,50	25	51,00	38,00	0,733
SF 36 Saúde	10	42,00	22,75	25	52,00	33,50	0,131
SF 36 Vitalidade	10	62,50	32,50	25	55,00	22,50	0,957
SF 36 Social	10	68,75	68,75	25	75,00	43,75	0,733
SF 36 Emocional	10	83,33	100,00	25	66,67	66,67	0,653
SF 36 Saúde mental	10	76,00	55,00	25	60,00	30,00	0,418
Idade	10	50,50	23,25	25	48,00	21,50	0,957
Tempo de doença	10	12,50	10,25	25	10,00	12,00	0,577
GH	10	1,07	9,02	25	1,19	2,02	0,602
IGF-1	10	391,50	447,75	25	244,00	149,50	0,083
ULNV	10	1,54	2,10	25	0,98	0,40	0,045
Peso	10	85,50	34,00	25	90,00	28,50	0,602
Altura	10	1,71	0,14	25	1,72	0,15	0,928
IMC	10	29,70	3,83	25	29,70	5,95	0,815

* Teste U de Mann-Whitney.

A evolução de doença inativa para ativa, um indivíduo com acromegalia apresenta 2.683,45 vezes mais chance de ter hipertrofia ligamentar. A cada aumento em um ano de idade o indivíduo com acromegalia tem 1,70 vezes mais chance de ter hipertrofia ligamentar, assim como o aumento em uma unidade de IGF1, aumenta a chance em 1,01 vezes. A altura também foi significativa, a cada aumento em 1 cm de altura, a chance de ter hipertrofia ligamentar aumenta em 1,50 vezes.

Observamos que houve associação estatisticamente significativa para hipogonadismo, osteofitose marginal, artrose facetária e hipertrofia ligamentar. Como as variáveis eram binárias, foi possível calcular a razão de chance. Observa-se que pacientes acromegálicos apresentaram 5,082 vezes mais chance de ter hipogonadismo e 5,614 de ter osteofitose marginal. Pacientes acromegálicos também tiveram 4,093 vezes mais chance de apresentar artrose facetaria e 14,609 vezes mais chance de apresentar hipertrofia ligamentar.

5.1.4 Avaliação Clínica da Dor

A queixa de dor lombar foi frequente em ambos os grupos analisados. Foram avaliados parâmetros como características da apresentação e fatores desencadeadores, intensidade e frequência do quadro álgico.

No grupo de pacientes portadores de Acromegalia 68,57% dos pacientes apresentavam dor lombar com 50% deste total de mulheres e os outros 50% de homens. No grupo controle 55,17% das pessoas apresentavam algum quadro álgico lombar, destes, 56,25% eram homens e 43,75% mulheres.

Dos pacientes que apresentavam lombalgia 29,16% a classificaram como contínua; 33,33% como intermitente e 37,5% como dor relacionada à mobilização. No grupo controle 25% dos indivíduos que apresentavam lombalgia a classificaram como intermitente; 43,75% como contínua e 31,25% relacionada à mobilização.

Quanto à frequência, os pacientes acromegálicos apresentavam dor diária em 58,33% dos casos; 1 a 2 vezes na semana em 4,16%; e menos de uma vez na semana em 37,5%. No grupo controle, 6,25% apresentavam dor lombar uma a duas vezes na semana; 25% de 3 a 4 vezes por semana; 31,25% diariamente; e 37,5% menos de uma vez na semana.

Conforme apresentado na figura 3, a avaliação da intensidade da dor pelo EVA mostrou que entre as mulheres controle e acromegálicas a dor intensa foi semelhante, mas a de moderada intensidade foi maior nas acromegálicas e as leves um pouco maior nas mulheres controles. Em relação aos homens, nenhum do grupo controle teve dor intensa, enquanto 4,16% dos acromegálicos a tinham; a intensidade da dor moderada foi semelhante a ambos os grupos, mas aquela de intensidade leve foi mais frequente nos controles (Figura 3).

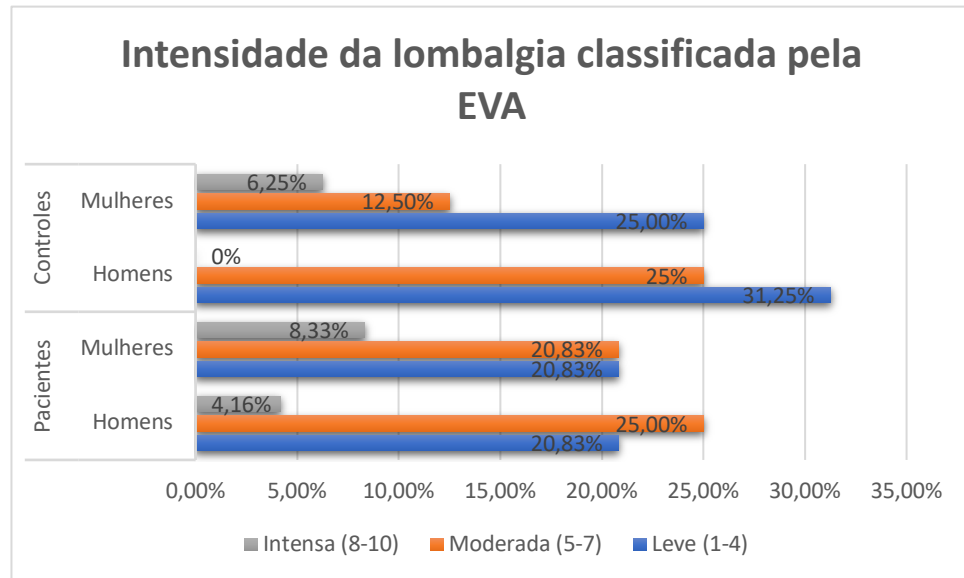


Figura 3 Intensidade da lombalgia classificada pela EVA no grupo controle e no grupo da acromegalia

5.1.5 Avaliação de Qualidade de Vida

Em relação à qualidade de vida medida pelo questionário SF-36 o menor valor entre os homens portadores de acromegalia foi no domínio saúde geral com valor de $54,94 \pm 20,02$, assim como no grupo controle masculino com valor de $52,00 \pm 19,45$. O domínio onde obteve-se o maior valor no grupo da acromegalia entre os homens foi o social com média de $77,20 \pm 23,06$. Já no grupo controle masculino foi no domínio emocional com média de $73,81 \pm 39,61$. Entre as mulheres acromegálicas o domínio de menor valor foi o de limitação de aspectos físicos com valor de $40,29 \pm 44,42$. No grupo controle feminino, assim como nos homens o menor valor foi no domínio saúde geral com valor de $54,69 \pm 22,78$. O domínio de maior valor entre as mulheres acromegálicas foi o domínio emocional com média de $58,82 \pm 46,44$, assim como no grupo controle feminino com valor de $75 \pm 37,51$. (Figura 4). Em nenhum dos domínios foi evidenciado diferença estatística significativa (Tabela 11).

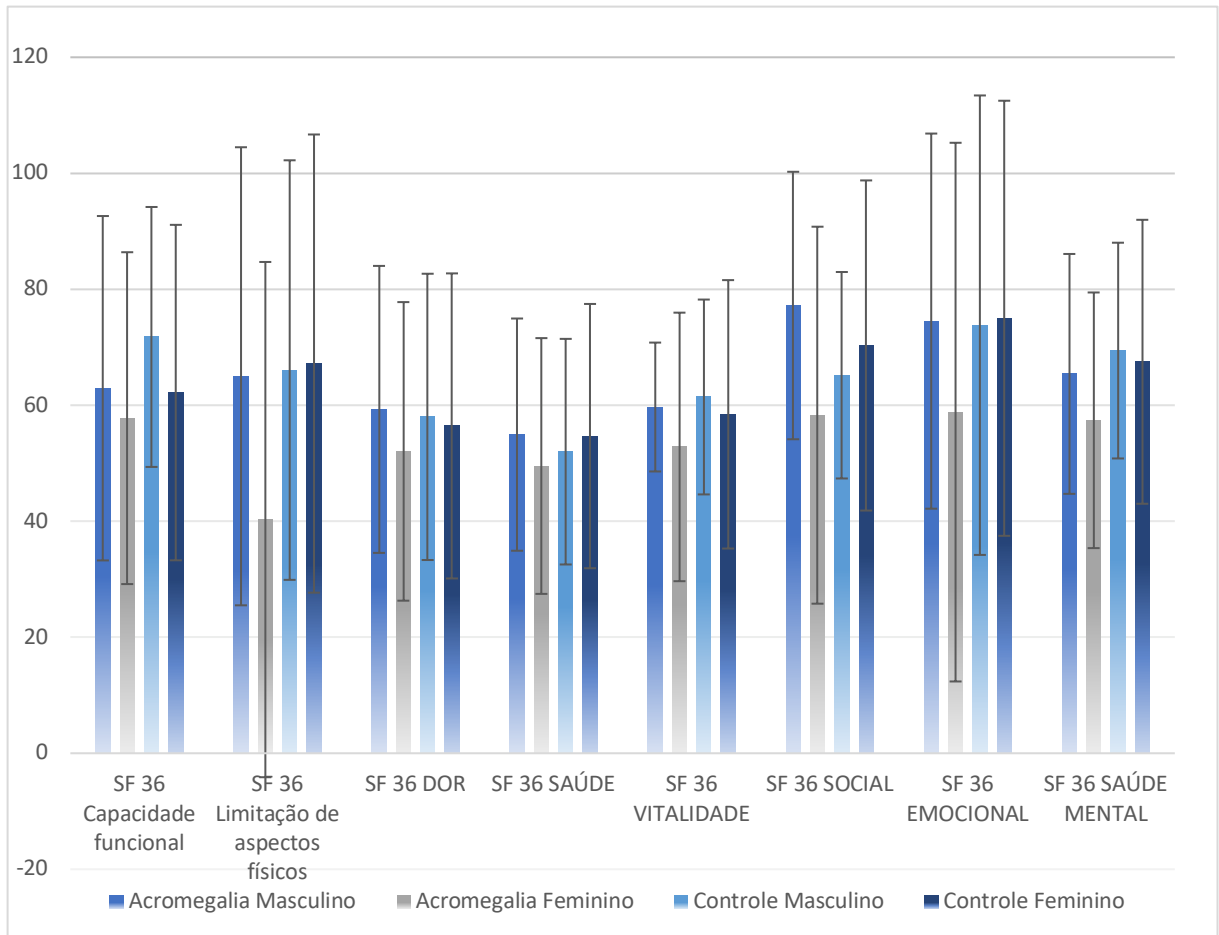


Figura 4 Escores médios obtidos nos domínios do SF-36. Resultados expressos em média e desvio padrão.

Observamos na análise do índice de capacidade Oswestry (ODI) que os pacientes acromegálicos apresentam mediana de 18 e o grupo controle mediana de 12 com valor de $p = 0,448$, não evidenciando diferença estatística significativa. (Tabela 11)

Tabela 11 - Análise de associação entre qualidade de vida entre os grupos acromegálico e controle

	Pacientes Acromegálicos		Grupo Controle		P
	Mediana	Amplitude interquartil	Mediana	Amplitude interquartil	
Incapacidade (Oswestry)	18,00	24,00	12,00	22,00	0,448
Escala visual analógica	4,00	7,00	2,00	5,00	0,092
SF 36 (total)	108,40	25,90	103,50	23,70	0,676
Capacidade funcional	65,00	50,00	75,00	35,00	0,259
Limitação de aspectos físicos	55,00	100,00	75,00	50,00	0,239
Dor	52,00	41,00	72,00	33,00	0,616
Saúde Geral	50,00	37,00	60,00	27,50	0,632
Vitalidade	58,00	30,00	60,00	27,50	0,528
Social	75,00	50,00	62,50	50,00	0,736
Emocional	66,67	66,67	100,00	50,00	0,239
Saúde mental	64,00	36,00	76,00	30,00	0,226

* Teste U de Mann-Whitney.

6 DISCUSSÃO

O comprometimento osteo-articular na Acromegalia tem sido descrito desde os primeiros relatos da doença. Charcot já havia descrito a artropatia neuropática. Pierre Marie forneceu grandes contribuições para a compreensão de doenças osteo-articulares. Descreveu a acromegalia em 1886, além de fornecer a base descritiva da espondilite anquilosante. (110, 111)

As manifestações osteo-articulares ocorrem na maior parte dos pacientes com acromegalia, sendo uma das complicações clínicas mais frequentes. O intervalo estimado entre o início da doença e o surgimento de doença articular é de aproximadamente 10 anos. Além de poder causar redução na qualidade de vida destes pacientes. O diagnóstico precoce da artropatia relacionada à acromegalia com tratamento adequado podem diminuir a chance de casos graves e sequelas articulares (56).

Artropatia é a principal causa de morbidade e déficit funcional da acromegalia. Pode envolver tanto o esqueleto axial como o apendicular. As alterações radiológicas das diferentes articulações são mais comuns que a sintomatologia deste envolvimento. A artropatia da acromegalia é uma doença progressiva, nos estágios iniciais da doença, a principal característica é o espessamento e a hipertrofia da cartilagem e tecido mole periarticular evoluindo para alterações degenerativas com padrão de osteoartrite (112). A artropatia pode ser reversível se o nível bioquímico do GH e IGF-1 for normalizado nos estágios iniciais do diagnóstico, se isso não ocorrer, as sequelas osteo-articulares vão permanecer apesar do tratamento adequado (113).

Osteófitos são definidos como crescimento ósseo anormal ou esporões ósseos, que são projeções ósseas formadas ao longo das articulações. Embora os osteófitos podem se formar em qualquer articulação, os vertebrais são sinais comuns de processo degenerativo e apresentam sintomas clínicos exclusivos das estruturas adjacentes afetadas. O osteófito vertebral é um achado radiológico comum, afetando 20 a 30% da população idosa (94).

No presente estudo, 91,43% dos pacientes acromegálicos apresentou osteofitose marginal, frequência significativamente maior que o grupo controle, que apresentou essa alteração em 65% dos casos. Em um estudo observacional caso-controle realizado na Itália, com 54 pacientes com acromegalia ativa, a artropatia axial foi encontrada em 52% dos acromegálicos e em 22% dos controles (P=0,003). A

idade média no estudo era de $46,3 \pm 1,8$ anos com tempo médio de diagnóstico de $11,5 \pm 6,5$ anos (30). No nosso estudo a idade média foi de $51,71 \pm 14$ anos com tempo médio de diagnóstico de $12,30 \pm 6,84$ anos, portanto a amostra dos estudos são comparáveis.

A artrose facetária ocorre com o processo degenerativo da coluna vertebral, levando à hipertrofia facetaria, edema da articulação interfacetária, podendo levar à estenose do canal lombar e estenose foraminal. O sintoma principal da artrose facetária é dor lombar mecânica com acentuação durante a rotação do tronco. A progressão da artrose facetária com hipertrofia das facetas em associação com a hipertrofia do ligamento amarelo pode levar à estenose do canal lombar (94).

A estenose do canal lombar é caracterizada pela compressão crônica do canal vertebral e seus componentes, como a cauda equina e sua vascularização. Sua principal causa é o processo degenerativo, que leva à discopatia degenerativa, hipertrofia facetária e do ligamento amarelo. Sua principal sintomatologia é a claudicação neurogênica (114).

Na amostra analisada no estudo atual, 68,57% dos pacientes queixavam-se de dor lombar moderada a intensa, enquanto no grupo controle 55,17% das pessoas relatavam algum quadro álgico lombar. A frequência foi maior que a descrita por Scarpa e colaboradores, em que 50% dos pacientes e 18% dos controles sofriam com lombalgia frequente (30).

A coluna lombo-sacra é a mais frequentemente envolvida. A presença de deformidade degenerativa é comum nos pacientes portadores de acromegalia. Múltiplos fatores podem contribuir para a ocorrência das alterações degenerativas da coluna vertebral. Alterações endocrinológicas, como o excesso crônico de GH e IGF-1, associados com fatores locais podem levar a um espectro amplo de envolvimento da coluna vertebral, desde formas leves potencialmente reversíveis com o controle bioquímico da doença até formas mais graves estruturadas e incapacitantes, que não são reversíveis com o controle da doença.(30, 113).

O desenvolvimento de comorbidades relacionadas à acromegalia usualmente precedem o diagnóstico da doença e é influenciado pela idade, sexo e pelo nível de atividade bioquímica. Após o controle bioquímico as comorbidades melhoram, porém, as alterações articulares estruturais não. A qualidade de vida é influenciada pela atividade de doença e tratamento. Apesar da remissão bioquímica, não há melhora

da qualidade de vida nos pacientes acromegálicos em comparação com a população geral (115, 116).

As afecções músculo-esqueléticas correspondem a uma das principais causas de problema de saúde ocupacional, considerado uma importante causa de absenteísmo no trabalho. Entre estes distúrbios, a dor lombar é a principal causa de incapacidade e limitação da atividade laborativa em trabalhadores na idade produtiva (117).

No presente estudo avaliamos o grau de incapacidade pelo questionário Oswestry. O escore médio observado no índice de incapacidade foi 15,72 no grupo controle e de 19,06 nos acromegálicos. Vigatto e col na validação do questionário para a língua portuguesa avaliou um grupo de 120 pacientes portadores de lombalgia. Foi encontrado uma média de 25,1 no questionário *Oswestry Disability Index* (ODI) (109). Esta variação entre o presente estudo pode ser devido ao fato de que 68,57% dos acromegálicos e 55,17% do grupo controle possuíam dor lombar, em comparação com 100 % no outro estudo.

Na avaliação da intensidade da dor foi obtido uma média de 3,89 no grupo acromegálico e de 2,59 no grupo controle em relação à Escala Visual Analógica (EVA). No presente estudo 20,83% dos pacientes e 31,25% do grupo controle classificaram sua dor como leve. Apesar de não ser estatisticamente significativa a frequência de dor leve foi muito menor nos pacientes em comparação com o grupo controle. Em um estudo italiano com 211 pacientes acromegálicos, 75% apresentavam artropatia, sendo a coluna o local mais afetado, com uma incidência de 62%. A coluna lombar estava envolvida em 54%. A média da escala visual analógica foi de 3,3, semelhante ao do presente estudo (118).

A diminuição na qualidade de vida dos pacientes com acromegalia pode estar relacionada com a depressão, dor, alteração no humor, baixa autoestima, atividade física e saúde mental prejudicadas (119). Biermasz e col. demonstraram que pacientes com acromegalia que relatavam problemas articulares afetou negativamente a qualidade de vida pelo questionário SF-36, incluindo os aspectos emocional e social. Um dos menores valores obtidos foi no domínio saúde geral com valor de 47,3 nos pacientes com dor articular (120) . Este valor foi semelhante ao encontrado no estudo atual.

Em um estudo prévio do grupo do ambulatório de neuroendocrinologia do HUB, Dantas e col. avaliaram o impacto da qualidade de vida em pacientes acromegálicos

e sua relação com a atividade física. Os melhores resultados foram adquiridos nos pacientes com níveis intermediário ou alto de atividade física nos domínios social, saúde geral e saúde mental (121). No presente estudo o menor valor nos pacientes acromegálicos foi obtido no domínio saúde geral e o maior no domínio social. O tempo de doença foi semelhante entre os estudos, sendo 13,74 no estudo de Dantas e col e 12,3 no estudo atual. Em outro estudo recente na mesma coorte de pacientes, foi demonstrado benefício da Terapia Cognitivo-Comportamental na qualidade de vida de pacientes portadores de Acromegalia (75).

No estudo atual não foi evidenciado fratura vertebral nos pacientes acromegálicos. A Fratura vertebral na acromegalia é comum e ocorre independentemente da atividade da doença ou da densidade mineral óssea, explicado pelas mudanças na microarquitetura e na renovação óssea causada pelo excesso de GH e IGF-1 (122). De Azevedo e col. em um estudo com uma amostra de 58 pacientes com acromegalia que foram submetidos à avaliação radiológica da coluna vertebral evidenciaram 13,8% de pacientes com acromegalia com fratura vertebral, com predomínio da coluna torácica (123). Outro estudo com 55 pacientes com acromegalia evidenciou uma porcentagem ainda maior de 34,2% de fratura vertebral (124).

No estudo radiológico da nossa amostra de pacientes, foram considerados os parâmetros de Entropia e Uniformidade na aquisição de imagens da Tomografia Computadorizada, o que permitiu uma maior acurácia na avaliação radiológica (45). Uma limitação do estudo foi a não avaliação da coluna torácica para diagnosticar fratura vertebral.

A escoliose é um achado comum em doenças com alta estatura como o gigantismo hipofisário, mas há poucos relatos de escoliose degenerativa em adultos acromegálicos. A alteração da curvatura da coluna lombar com alteração do balanço sagital pode gerar dor lombar crônica secundária à sobrecarga dos músculos eretores da coluna, degeneração discal e das facetas, entre outros (125). De Azevedo e col evidenciaram 34,5% de escoliose degenerativa com ápice da curva na coluna lombar na amostra dos pacientes acromegálicos (123). No presente estudo evidenciamos 28,57% de deformidade degenerativa nos pacientes acromegálicos e 13,79% no grupo controle. O percentual de deformidade degenerativa no grupo acromegálico foi semelhante entre os estudos.

Uma das limitações do estudo atual é o desenho transversal. Isto impediu a monitorização individual das alterações osteo-articulares e sua relação na qualidade

de vida ao longo do tempo, com base no tratamento e no período de controle da doença. Estudos longitudinais e controlados com seguimento longo são essenciais para avaliar as principais causas e consequências das alterações osteo-articulares e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.

Foi avaliado um número pequeno de pacientes e controles, o que pode ter contribuído para a não significância estatística de alguns achados osteo-articulares. Entretanto, por se tratar de uma doença rara, o nosso estudo é um dos com o maior número de pacientes acromegálicos avaliando as alterações ósteo-articulares, comparados com um grupo controle, o que confere relevância ao estudo na literatura e reforça a importância da avaliação multidisciplinar desses pacientes.

7 CONCLUSÃO

A avaliação das alterações degenerativas da coluna lombar e sua relação com a qualidade de vida é muito importante na população acromegálica, por ser uma das principais co-morbidades encontradas nesses pacientes. Observamos em nosso estudo que os pacientes acromegálicos possuem mais alterações degenerativas da coluna lombar, com maior predomínio de osteofitose marginal, artrose facetária e degeneração discal que o grupo controle, além de terem mais chances de apresentarem estas artropatias ao longo da vida.

A queixa de dor lombar foi relatada em ambos os grupos analisados. No grupo de pacientes portadores de Acromegalia a dor lombar foi relevante, sendo mais frequentes os padrões intermitente e relacionada a mobilização, porém com frequência diária na maior parte dos pacientes.

Apesar da presença de dor, deformidades articulares e co-morbidades da Acromegalia, não foi observada diferença significativa na avaliação da Qualidade de Vida, em relação ao grupo controle. Esse resultado pode estar relacionado ao apoio multidisciplinar de tratamento nessa amostra de pacientes.

A análise das alterações caracterizadas por hipertrofia ligamentar e estenose do canal lombar tiveram associação significativa com a concentração do GH. No caso da deformidade degenerativa houve associação significativa com o valor do ULNV.

Mais estudos longitudinais e controlados são necessários para comprovar os nossos achados com o seguimento a longo prazo destes pacientes e novas intervenções para evitarmos a progressão dessa morbidade.

8 REFERÊNCIAS

1. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LAd, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55:91-105.
2. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294-302.
3. Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):243-58.
4. Barkan A. Acromegalic arthropathy and sleep apnea. *J Endocrinol*. 1997;155 Suppl 1:S41-4; discussion S5.
5. Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord*. 2000;13(3):205-17.
6. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769-81.
7. Thelin A, Holmberg S, Thelin N. Functioning in neck and low back pain from a 12-year perspective: a prospective population-based study. *J Rehabil Med*. 2008;40(7):555-61.
8. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):251-8.
9. Salvetti MdG, Pimenta CAdM, Braga PE, Corrêa CF. Incapacidade relacionada à dor lombar crônica: prevalência e fatores associados. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2012;46:16-23.
10. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain*. 1985;22(1):1-31.
11. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27(1):117-26.
12. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-83.

13. Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2117-21.
14. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 1990;322(14):966-77.
15. Bergman L, Teh B, Cardinal J, Palmer J, Walters M, Shepherd J, et al. Identification of MEN1 gene mutations in families with MEN 1 and related disorders. *Br J Cancer.* 2000;83(8):1009-14.
16. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7 Suppl 1(Suppl 1):S4.
17. Gadelha MR, Prezant TR, Une KN, Glick RP, Moskal SF, 2nd, Vaisman M, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in two families with acromegaly/gigantism is independent of mutations of the multiple endocrine neoplasia type I gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):249-56.
18. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics.* 2012;67:37-41.
19. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(3):353-67.
20. Siebert DM, Rao AL. The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health.* 2018;10(5):419-26.
21. Molitch ME. Clinical Manifestations of Acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 1992;21(3):597-614.
22. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.
23. Pereira-Neto A, Borba AM, Mello PA, Naves LA, Araújo AS, Jr., Casulari LA. Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):350-4.
24. Freitas Tda S, Ferreira IC, Pereira Neto A, Neto OR, Gomes Gdo V, da Mota LA, et al. Treatment of severe trigeminal headache in patients with pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2011;68(5):1300-8; discussion 8.
25. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:17.

26. Castro Cabezas M, Zelissen PM, Jansen GH, Van Gils AP, Koppeschaar HP. Acromegaly: report of two patients with an unusual presentation. *Neth J Med.* 1999;54(4):163-6.
27. Capatina C, Wass JA. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T141-60.
28. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481-512.
29. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(5):515-24.
30. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic Axial Arthropathy: A Clinical Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(2):598-603.
31. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2a):234-9.
32. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
33. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract.* 2007;13(4):363-72.
34. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
35. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(22):3484-9.
36. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014;9(2):e88787.
37. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17-9.
38. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I

concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1613-7.

39. Le Roith D, Scavo L, Butler A. What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(2):48-52.

40. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-78.

41. Wass JA. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the follow-up of acromegaly. *J Endocrinol.* 1997;155 Suppl 1:S17-9; discussion S21.

42. Losa M, von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(2):123-35.

43. Reddy R, Hope S, Wass J. Acromegaly. *Bmj.* 2010;341:c4189.

44. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4973-8.

45. de Castro Dytz O, de Azevedo Berger P, Dytz MG, Barbosa BA, Júnior AJ, Reggateri NAT, et al. Entropy and uniformity as additional parameters to optimize the effectiveness of bone CT in the evaluation of acromegalic patients. *Endocrine.* 2020;69(2):368-76.

46. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med.* 1979;301(21):1138-42.

47. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):526-9.

48. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;29(5):535-59.

49. Daughaday WH. Endocrinology--the way we were: a personal history of somatomedin. *Growth Horm IGF Res.* 2006;16 Suppl A:S3-5.

50. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:193-211.

51. Sims NA, Clément-Lacroix P, Da Ponte F, Bouali Y, Binart N, Moriggl R, et al. Bone homeostasis in growth hormone receptor-null mice is restored by IGF-I but independent of Stat5. *J Clin Invest.* 2000;106(9):1095-103.

52. Lee JH, Hwang KJ, Kim MY, Lim YJ, Seol IJ, Jin HJ, et al. Human parathyroid hormone increases the mRNA expression of the IGF system and hematopoietic growth factors in osteoblasts, but does not influence expression in mesenchymal stem cells. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(7):491-6.
53. Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol*. 2001;15(10):1781-9.
54. Ueland T. GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):327-32.
55. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Losa M, Guidobono F, Rubinacci A. Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Endocrinol*. 2007;192(3):639-45.
56. Killinger Z, Kužma M, Sterančáková L, Payer J. Osteoarticular changes in acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:839282.
57. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5650-5.
58. Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marinò V, Annecchino M, Ferone D, et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2121-5.
59. Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):615-31.
60. Littlejohn GO, Hall S, Brand CA, Davidson A. New bone formation in acromegaly: pathogenetic implications for diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(2):99-104.
61. Claessen KM, Ramautar SR, Pereira AM, Smit JW, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):235-44.
62. Biermasz NR, Pereira AM, Frölich M, Romijn JA, Veldhuis JD, Roelfsema F. Octreotide represses secretory-burst mass and nonpulsatile secretion but does not restore event frequency or orderly GH secretion in acromegaly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(1):E25-30.
63. Öruk G, Tarhan F, Arğin M, Özmen M. Is every joint symptom related to acromegaly? *Endocrine*. 2013;43(2):404-11.

64. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1-13.
65. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1):46-62.
66. Camilo GB, Guimarães FS, Silva DP, Mogami R, Kasuki L, Gadelha MR, et al. Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):70.
67. Rodrigues MP, Naves LA, Viegas CA, Melo-Silva CA, de Paula WD, Cabral MT, et al. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(5):394-400.
68. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Gupta R, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10226):785-94.
69. Fleseriu M, Fogelfeld L, Gordon MB, Sisco J, Crosby RD, Ludlam WH, et al. An evaluation of the Acromegaly Treatment Satisfaction Questionnaire (Acro-TSQ) in adult patients with acromegaly, including correlations with other patient-reported outcome measures: data from two large multicenter international studies. *Pituitary*. 2020;23(4):347-58.
70. Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):R67-r82.
71. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268-332.
72. Colao A, Cannavò S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G, et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(1):31-8.
73. Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of

QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3337-41.

74. Kunzler LS, Naves LA, Casulari LA. The Effect of Cognitive-Behavioral Therapy on Acromegalics After a 9-Month Follow-Up. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:380.

75. Kunzler LS, Naves LA, Casulari LA. Cognitive-behavioral therapy improves the quality of life of patients with acromegaly. *Pituitary.* 2018;21(3):323-33.

76. Waddle MR, Oudenhoven MD, Farin CV, Deal AM, Hoffman R, Yang H, et al. Impacts of Surgery on Symptom Burden and Quality of Life in Pituitary Tumor Patients in the Subacute Post-operative Period. *Front Oncol.* 2019;9:299.

77. Wolters TLC, Roerink S, Sterenborg R, Wagenmakers M, Husson O, Smit JWA, et al. The effect of treatment on quality of life in patients with acromegaly: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):319-31.

78. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:13.

79. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):2028-37.

80. Bombardier C, Hayden J, Beaton DE. Minimal clinically important difference. Low back pain: outcome measures. *J Rheumatol.* 2001;28(2):431-8.

81. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J.* 2008;8(1):8-20.

82. Maniadakis N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain.* 2000;84(1):95-103.

83. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):968-74.

84. Hartvigsen J, Natvig B, Ferreira M. Is it all about a pain in the back? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(5):613-23.

85. Kalichman L, Li L, Kim DH, Guermazi A, Berkin V, O'Donnell CJ, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(23):2560-5.

86. Cohen SP, Huang JH, Brummett C. Facet joint pain--advances in patient selection and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(2):101-16.

87. Pathria M, Sartoris DJ, Resnick D. Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiology*. 1987;164(1):227-30.
88. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(23):2631-44.
89. Teichtahl AJ, Urquhart DM, Wang Y, Wluka AE, O'Sullivan R, Jones G, et al. Lumbar disc degeneration is associated with modic change and high paraspinal fat content - a 3.0T magnetic resonance imaging study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):439.
90. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(17):1873-8.
91. van Tulder MW, Koes B, Malmivaara A. Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 1(Suppl 1):S64-81.
92. Costandi S, Chopko B, Mekhail M, Dews T, Mekhail N. Lumbar spinal stenosis: therapeutic options review. *Pain Pract*. 2015;15(1):68-81.
93. Kalichman L, Cole R, Kim DH, Li L, Suri P, Guermazi A, et al. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. *Spine J*. 2009;9(7):545-50.
94. Chanchairujira K, Chung CB, Kim JY, Papakonstantinou O, Lee MH, Clopton P, et al. Intervertebral disk calcification of the spine in an elderly population: radiographic prevalence, location, and distribution and correlation with spinal degeneration. *Radiology*. 2004;230(2):499-503.
95. O'Neill TW, McCloskey EV, Kanis JA, Bhalla AK, Reeve J, Reid DM, et al. The distribution, determinants, and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. *J Rheumatol*. 1999;26(4):842-8.
96. Schmitt H, Dubljanin E, Schneider S, Schiltenswolf M. Radiographic changes in the lumbar spine in former elite athletes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(22):2554-9.
97. Fredrickson BE, Baker D, McHolick WJ, Yuan HA, Lubicky JP. The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66(5):699-707.
98. Gramse RR, Sinaki M, Ilstrup DM. Lumbar spondylolisthesis: a rational approach to conservative treatment. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(11):681-6.

99. Wang YXJ, Káplár Z, Deng M, Leung JCS. Lumbar degenerative spondylolisthesis epidemiology: A systematic review with a focus on gender-specific and age-specific prevalence. *J Orthop Translat.* 2017;11:39-52.
100. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Rosing H, Monrad H, Gebuhr P. Degenerative lumbar spondylolisthesis: an epidemiological perspective: the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(1):120-5.
101. Herkowitz HN. Spine update. Degenerative lumbar spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995;20(9):1084-90.
102. Sengupta DK, Herkowitz HN. Degenerative spondylolisthesis: review of current trends and controversies. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(6 Suppl):S71-81.
103. Fehlings MG, Tetreault L, Nater A, Choma T, Harrop J, Mroz T, et al. The Aging of the Global Population: The Changing Epidemiology of Disease and Spinal Disorders. *Neurosurgery.* 2015;77 Suppl 4:S1-5.
104. Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet.* 2018;391(10137):2384-8.
105. Marty-Poumarat C, Scattin L, Marpeau M, Garreau de Loubresse C, Aegerter P. Natural history of progressive adult scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(11):1227-34; discussion 35.
106. Teles AR, Mattei TA, Righesso O, Falavigna A. Effectiveness of Operative and Nonoperative Care for Adult Spinal Deformity: Systematic Review of the Literature. *Global Spine J.* 2017;7(2):170-8.
107. Pedroso RA, Celich KLS. Dor: quinto sinal vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem.* 2006;15:270-6.
108. Larson JS. The MOS 36-item short form health survey. A conceptual analysis. *Eval Health Prof.* 1997;20(1):14-27.
109. Vigatto R, Alexandre NM, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(4):481-6.
110. Ryckewaert A, Naveau B. [Osteoarticular diseases from J.M. Charcot to the present time]. *Rev Neurol (Paris).* 1982;138(12):997-1008.
111. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):7-17.
112. Cirolia JT. Acromegalic Arthropathy. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019;49(11):864.

113. Colao A, Pivonello R, Scarpa R, Vallone G, Ruosi C, Lombardi G. The acromegalic arthropathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(8 Suppl):24-31.
114. Choi YS. Pathophysiology of degenerative disc disease. *Asian Spine J*. 2009;3(1):39-44.
115. Ioachimescu AG. Acromegaly: achieving timely diagnosis and improving outcomes by personalized care. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):419-26.
116. Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1217-25.
117. Hagen KB, Thune O. Work incapacity from low back pain in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(19):2091-5.
118. Prencipe N, Scarati M, Manetta T, Berton AM, Parisi S, Bona C, et al. Acromegaly and joint pain: is there something more? A cross-sectional study to evaluate rheumatic disorders in growth hormone secreting tumor patients. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1661-7.
119. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):775-84.
120. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2731-9.
121. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(7):550-7.
122. Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valenti MT, Mottes M, Francia G, et al. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. *Pituitary*. 2018;21(1):56-64.
123. de Azevedo Oliveira B, Araujo B, Dos Santos TM, Ongaratti BR, Rech C, Ferreira NP, et al. The acromegalic spine: fractures, deformities and spinopelvic balance. *Pituitary*. 2019;22(6):601-6.
124. Cellini M, Biamonte E, Mazza M, Trenti N, Ragucci P, Milani D, et al. Vertebral Fractures Associated with Spinal Sagittal Imbalance and Quality of Life in Acromegaly:

A Radiographic Study with EOS 2D/3D Technology. *Neuroendocrinology*. 2021;111(8):775-85.

125. Mammis A, Eloy JA, Liu JK. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E1.

9 ANEXOS

ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

ANEXO B - ÍNDICE DE INCAPACIDADE OSWESTRY

ANEXO C – ESCALA VISUAL ANALÓGICA

ANEXO D – TCLE

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2

b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6

g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO B - ÍNDICE DE INCAPACIDADE OSWESTRY

Por favor, responda todas as seções deste questionário. Assinale em cada uma delas apenas a resposta que mais claramente descreve a sua condição no dia de HOJE. Ao ler uma frase que descreve você hoje, marque com um (X). Em cada SEÇÃO SOMENTE UMA ALTERNATIVA DEVERÁ SER ASSINALADA.

Seção 1: Intensidade da Dor

- Não sinto dor no momento
- A dor é muito leve no momento
- A dor é moderada no momento
- A dor é razoavelmente intensa no momento
- A dor é muito intensa no momento
- A dor é a pior que se pode imaginar no momento

Seção 2: Cuidados Pessoais (lavar-se, vestir-se, etc)

- Posso cuidar de mim mesmo normalmente, sem que isso aumente a dor
- Posso cuidar de mim mesmo normalmente, mas sinto muita dor
- Sinto dor ao cuidar de mim mesmo e faço isso lentamente e com cuidado
- Necessito de alguma ajuda, porém consigo fazer a maior parte dos meus cuidados pessoais.
- Necessito de ajuda diária na maioria dos aspectos de meus cuidados pessoais
- Não consigo me vestir, lavo-me com dificuldade e permaneço na cama.

Seção 3: Levantar Objetos

- Consigo levantar objetos pesados sem aumentar a dor.
- Consigo levantar objetos pesados, mas isso aumenta a dor
- A dor me impede de levantar objetos pesados do chão, mas consigo levá-los se estiverem convenientemente posicionados, por exemplo, sobre uma mesa
- A dor me impede de levantar objetos pesados, mas consigo levantar objetos leves a moderados, se estiverem conveniente posicionados.
- Consigo levantar apenas objetos muito leves
- Não consigo levantar ou carregar absolutamente nada

Seção 4: Andar

- A dor não me impede de caminhar qualquer distância
- A dor me impede de caminhar mais de 1.600 (16 quarteirões de 100 metros)
- A dor me impede de caminhar mais de 800 metros (8 quarteirões de 100 metros)
- A dor me impede de caminhar mais de 400 metros (4 quarteirões de 100 metros)
- Só consigo andar usando bengala ou muletas
- Fico na cama a maior parte do tempo e preciso me arrastar para ir ao banheiro

Seção 5: Sentar

- Consigo sentar em qualquer tipo cadeira durante o tempo que quiser
- Consigo sentar em uma confortável durante o tempo que quiser

- A dor me impede de ficar sentado por mais de 1 hora
- A dor me impede de ficar sentado por mais de meia hora
- A dor me impede de ficar sentado por mais de 10 minutos
- A dor me impede de sentar

Seção 6: Ficar em pé

- Consigo ficar em pé o tempo que eu quiser sem aumentar a dor
- Consigo ficar em pé durante o tempo que quiser, mas isso aumenta a dor
- A dor me impede de ficar em pé por mais de 1 hora
- A dor me impede de ficar em pé por mais de meia hora.
- A dor me impede de ficar em pé por mais de 10 minutos
- A dor me impede de ficar em pé eu fique em pé

Seção 7: Dormir

- Meu sono nunca é perturbado pela dor
- Meu sono é ocasionalmente perturbado pela dor
- Durmo menos de 6 horas por causa da dor
- Durmo menos de 4 horas por causa da dor
- Durmo menos de 2 horas por causa da dor
- A dor me impede totalmente de dormir

Seção 8: Vida Sexual

- Minha vida sexual é normal e não aumenta minha dor
- Minha vida sexual é normal, mas causa um pouco mais de dor
- Minha vida sexual é quase normal, mas causa muita dor
- Minha vida sexual é severamente limitada pela dor
- Minha vida sexual é quase ausente por causa da dor
- A dor me impede de ter uma vida sexual

Seção 9: Vida Social

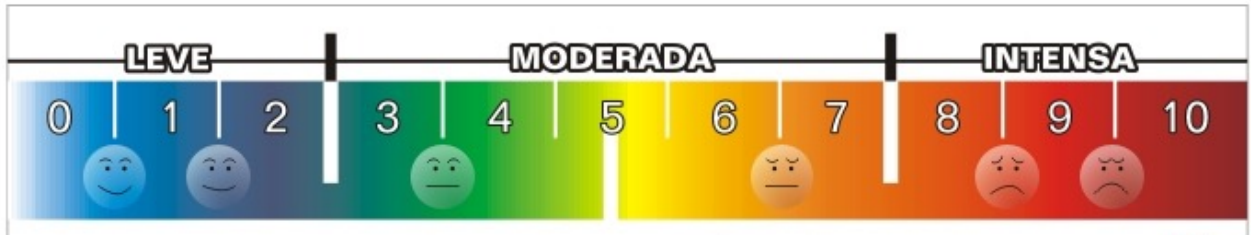
- Minha vida social é normal e não aumenta a dor
- Minha vida social é normal, mas aumenta a dor
- A dor não tem nenhum efeito significativo na minha vida social, porém limita alguns interesse que demandam mais energia, como por exemplo, esporte, etc.
- A dor tem restringido minha vida social e não saio de casa com tanta frequência.
- A dor tem restringido minha vida social ao meu lar
- Não tenho vida social por causa da dor

Seção 10: Locomoção (ônibus/carro/taxi)

- Posso ir a qualquer lugar sem sentir dor
- Posso ir a qualquer lugar, mas isso aumenta a dor
- A dor é intensa, mas consigo me locomover durante 2 horas.
- A dor restringe-me a locomoções de menos de 1 hora
- A dor restringi-me a pequena locomoções necessárias de menos de 30 minutos.
- A dor impede de locomover-me, exceto para receber tratamento

ANEXO C – ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Marque na escala abaixo o valor que representa sua dor HOJE, sendo “0” sem dor e “10” do máxima que pode existir. Marque exatamente a dor HOJE:



ANEXO D – TCLE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) para participar da pesquisa **“Avaliação de Lesões Osteo-Articulares na Coluna Lombar e seu Impacto na Qualidade de Vida em Pacientes Portadores de Acromegalia”**, que será a continuação da pesquisa: “Avaliação da Desmineralização Óssea por Tomografia Computadorizada como Marcador de Risco de Fratura em Pacientes Portadores de Acromegalia”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Olga de Castro Dytz e Bernardo Alves Barbosa. Este é um estudo que compara os resultados de exames clínicos, laboratoriais e radiológicos obtidos em pacientes com acromegalia aos de um grupo de indivíduos sem acromegalia.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se o exame de tomografia computadorizada que o(a) senhor(a) realizou na primeira parte da pesquisa, apresenta alguma alteração degenerativa na coluna. Além disso, através do questionário de dor e de qualidade de vida que o(a) senhor(a) responderá, saberemos se esta alteração detectada na tomografia, traz algum prejuízo para a sua saúde.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de uma entrevista médica e exame físico, com análise dos exames laboratoriais e tomografia de coluna previamente realizados na primeira parte da pesquisa. O(a) senhor(a) também responderá dois questionários relacionados à presença de dor lombar e se esta dor prejudica a sua qualidade de vida com tempo estimado de resposta dos questionários de 20 (vinte) minutos.

A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB por um Neurocirurgião. O objetivo da entrevista é saber se o(a) senhor(a) apresenta algum tipo de dor lombar e suas características. O exame físico será para saber se o(a) senhor(a) apresenta alguma dificuldade em se mover ou se esta dor prejudica de alguma forma a sua vida.

Os resultados de exame de sangue realizados pelo senhor na primeira etapa da pesquisa serão utilizados pra avaliar se existem alterações relacionadas às alterações da coluna.

Após a avaliação dos questionários, dos exames laboratoriais e da tomografia de coluna o senhor (a) será orientado e encaminhado para realizar reabilitação com fisioterapia e terapia medicamentosa para a dor quando necessário.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que o(a) senhor(a) e, se for necessário, seu acompanhante tiverem relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) poderá buscar ser indenizado(a), obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil. Caso haja algum dano decorrente da participação na pesquisa, os pesquisadores garantirão assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no ambulatório de neuroendocrinologia do HUB, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Olga de Castro Dytz ou Dr. Bernardo Alves Barbosa, no Hospital Universitário de Brasília, no telefone 2028-5000, entre 14h e 18h ou no telefone 99988-9985 podendo realizar ligações a cobrar.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa

dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

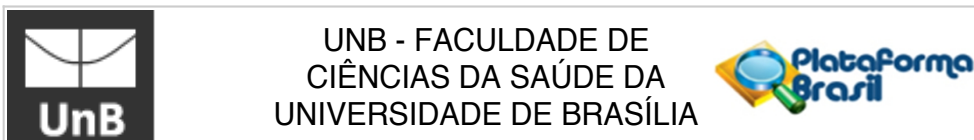
Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor(a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável (Nome e assinatura)

Brasília, ___ de _____ de _____.

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de Desmineralização Óssea por Tomografia Computadorizada como Marcador de Risco de Fratura em pacientes Portadores de Acromegalia.

Pesquisador: Olga de Castro Dytz

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 46520015.2.0000.0030

Instituição Proponente: FACULDADE DE SAÚDE - FS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.865.319

Apresentação do Projeto:

Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf":

"Resumo:

Objetivo: Avaliar a presença de alterações precoces de osteoporose por meio da avaliação da densidade óssea por tomografia computadorizada com multi-canaís (TCMC) em pacientes com acromegalia, desenvolver software para melhorar a sensibilidade do método de imagem, propor uma classificação de qualidade óssea a fim de planejar o tratamento precoce da osteoporose secundária à acromegalia, correlacionando-a com perfil do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e vitamina D, hipopituitarismo (LH, FSH)) e atividade da doença (GH, IGF-1). • Avaliar o percentual de participantes com dor lombar classificadas como leve, moderada a grave, as alterações estruturais da coluna lombar encontradas nos exames de imagens, bem como o impacto na qualidade de vida de acordo com as alterações e gravidade de sintomas. Desenho do estudo: Transversal, comparando os resultados obtidos em pacientes com acromegalia divididos em dois grupos, um grupo com doença ativa e o outro com controle da doença em relação a um grupo de indivíduos sem doença (grupo controle), pareados por idade e sexo. Casuística: Serão selecionados para o estudo pacientes portadores de acromegalia em acompanhamento regular no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e voluntários saudáveis para o grupo controle, com o número estimado de 40 pacientes e 40 controles. Critérios de inclusão: Todos os participantes e controles deverão ter idade maior ou igual a 18 anos;

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

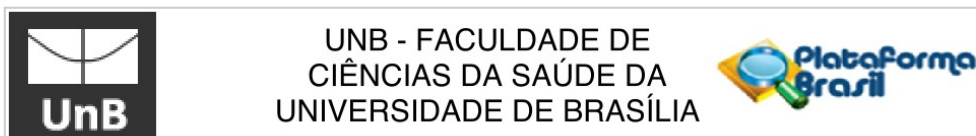
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

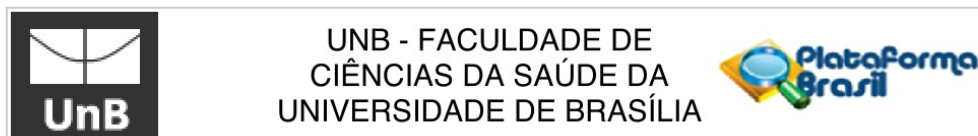
E-mail: ceptsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

matrícula no HUB e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, após esclarecimento por um dos médicos envolvidos na pesquisa. Os pacientes deverão ter acromegalia e os controles GH e IGF-1 normais. Critérios de exclusão: Serão considerados inaptos ao estudo os pacientes ou controles que apresentarem histórico de alcoolismo; doenças gastrointestinais crônicas (cirrose biliar primária, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, pós-gastrectomia); doenças reumatológicas inflamatórias (lúpus eritematoso sistêmico), hemocromatose e homocistinúria; insuficiência renal ou hepática; uso de drogas que interfiram no metabolismo ósseo (anticonvulsivantes, heparina, lítio, metotrexato, raloxifeno, bifosfonatos, teriparatida, ranelato de estrôncio ou denosumab); hiperparatireoidismo primário ou secundário por deficiência de Vitamina D e Gestação. Pacientes e Métodos: Todos os participantes do estudo serão atendidos no ambulatório de endocrinologia do HUB e submetidos a anamnese geral e específica, exame físico e preenchimento do questionário do estudo (anexo). O atendimento dos pacientes da rotina deste ambulatório não terá prejuízo algum, já que os pacientes da pesquisa serão atendidos como pacientes extra. Em seguida será solicitada venopunção para realização das seguintes dosagens laboratoriais: GH, IGF-1, PTH intacto, cálcio, fósforo, 25(OH) vitamina D, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, prolactina, LH, FSH, testosterona total, estradiol, realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUB. Posteriormente serão encaminhados à Unidade de Diagnóstico por Imagem do HUB para a realização de TCMC da coluna lombar (Toshiba Aquilon 64) e da densitometria óssea de coluna lombar e fêmur (GE Lunar DPX). Apenas um examinador irá realizar o processamento e leitura do exame, sem nenhum custo para o paciente. A pesquisa se encerrará com o término da avaliação clínica, laboratorial e radiológica dos pacientes e controles, no número estimado. Caso sejam encontradas, alterações dos exames que indiquem necessidade de tratamento específico, o paciente permanecerá sendo atendido no ambulatório. Justificativa do Estudo: O estudo permitirá o desenvolvimento de um novo método de análise das imagens de tomografia computadorizada, por desenvolvimento de software inédito que aumenta a acurácia para análise dos ossos trabecular e cortical e estabelecer estratificação de risco de fraturas nessa patologia. Riscos e Prejuízos no estudo: Os pacientes serão submetidos apenas ao risco de venopunção, procedimento rotineiro na prática clínica, sem maiores complicações e ao de um exame de tomografia computadorizada da coluna lombar, sem administração intravenosa de meio de contraste. A dose de radiação a que os pacientes serão submetidos raramente ultrapassa a quantidade de radiação natural que recebem todos os dias, não oferecendo risco estatisticamente maior que o natural de morte por neoplasia. Não haverá ônus adicional ao Hospital Universitário pois os exames fazem parte do acompanhamento habitual dos pacientes. Resultados Esperados: A avaliação clínica e laboratorial e

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

a medida da densidade óssea e posterior classificação de risco, possibilitarão a detecção precoce de uma situação de risco de fratura aumentado, permitindo a tomada de medidas terapêuticas e higiênico-dietéticas de impacto positivo comprovado na morbimortalidade dos pacientes e voluntários."

Objetivo da Pesquisa:

Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf":

"Objetivo Primário:

Avaliar a densidade volumétrica do osso (g/cm³), bem como a proporção de osso cortical e trabecular em pacientes portadores de acromegalia; Estabelecer critérios para classificação óssea em pacientes portadores de acromegalia; Avaliar o percentual de participantes com dor lombar classificadas como leve, moderada a grave, as alterações estruturais da coluna lombar encontradas nos exames de imagens, bem como o impacto na qualidade de vida de acordo com as alterações e gravidade de sintomas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf":

"Riscos:

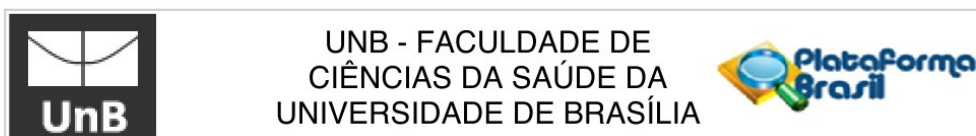
Os pacientes serão submetidos apenas ao risco de venopunção, procedimento rotineiro na prática clínica, sem maiores complicações e ao de um exame de tomografia computadorizada da coluna lombar, sem administração intravenosa de meio de contraste. A dose de radiação a que os pacientes serão submetidos raramente ultrapassa a quantidade de radiação natural que recebem todos os dias, não oferecendo risco estatisticamente maior que o natural de morte por neoplasia. Não haverá ônus adicional ao Hospital Universitário pois os exames fazem parte do acompanhamento habitual dos pacientes.

Benefícios:

O estudo permitirá o desenvolvimento de um novo método de análise das imagens de tomografia computadorizada, por desenvolvimento de software inédito que aumenta a acurácia para análise dos ossos trabecular e cortical e estabelecer estratificação de risco de fraturas nessa patologia."

No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, os riscos apresentados são: "A coleta de sangue venoso será realizada na sala especializada também no Ambulatório do HUB.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

O objetivo da coleta é avaliar o perfil hormonal para avaliarmos se há atividade de doença da acromegalia e outros fatores de risco para doença degenerativa da coluna lombar e fratura. Os desconfortos possíveis do exame são dor local, pequeno sangramento ou manchas roxas no local. A tomografia computadorizada da coluna será realizada no setor da Radiologia do HUB (EBSERH), em um dia específico, marcado previamente, com tempo estimado para a realização do exame de 15 (quinze) minutos. Você receberá uma dose de radiação ionizante (energia contida no aparelho da tomografia, raio-x entre outros) total raramente maior que a quantidade de radiação natural que recebe todos os dias. Essa radiação natural resulta do sol, da terra e do ar que respiramos. Todas as pessoas do planeta estão expostas à radiação, porém o excesso de radiação pode, raramente, causar danos biológicos no nosso corpo."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

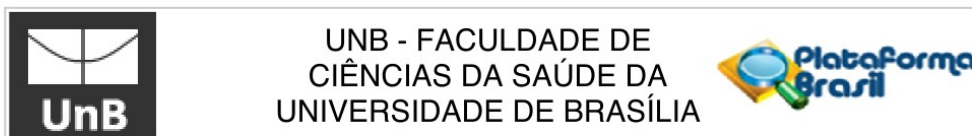
Trata-se de emenda a projeto de pesquisa que foi apresentado como projeto para ingresso ao Programa de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, nível de doutorado para o segundo semestre de 2016. Foi aprovado pelo CEP/FS, em 10/08/2015, Parecer Consubstanciado No. 1.178.769.

Justificativa da emenda, conforme apresentada no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_e1.PDF", POSTADO EM 16/04/2018: "Os pacientes com acromegalia que estão participando da pesquisa original, apresentam mais queixa de dor do que os participantes do grupo sem controle (grupo controle). Ao analisar os exames de imagem não foram detectadas causas (alterações estruturais) para esse percentual elevado de dor. Por isso, um médico neurocirurgião analisará novamente as imagens de tomografia e densitometria já realizadas e aplicará os questionários de dor e qualidade de vida para avaliar tais achados. Este neurocirurgião está sendo incluído como pesquisador e será o responsável pela emenda do projeto."

Foram identificadas como alterações ao projeto inicial aprovado pelo CEP/FS na seguinte emenda:

1. A inclusão ou alteração de objetivo primário: "Avaliar o percentual de participantes com dor lombar classificadas como leve, moderada a grave, as alterações estruturais da coluna lombar encontradas nos exames de imagens, bem como o impacto na qualidade de vida de acordo com as alterações e gravidade de sintomas."
2. A inclusão de questionário de incapacidade de Oswestry, que resultará no Índice de

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

Incapacidade Oswestry, a Escala Visual Analógica e o Questionário de Qualidade de Vida SF-36 (dois deles apresentados no anexo do "Emenda_projeto.docx", postado em 16/04/2018).

Página 04 de

3. A inclusão das etapas:

"Etapa 5 – Realização dos Questionários de dor e qualidade de vida (julho 2018-janeiro 2019).

Etapa 5 - Elaboração do trabalho final (janeiro/2018 a março/2019) Etapa 6 - Redação do artigo e defesa da Tese (março/2019 a março/2020)."

4. A inclusão de duas novas referências bibliográficas:

"14. Vigatto R, Alexandre NM, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. Spine (Phila Pa1976).

2007;32(4):481-6.

15. Sousa FAEF, Hortense P. Mensuração da dor. In: Chaves LD, Leão ER, orgs. Dor: 5º sinal vital: reflexões e intervenções de enfermagem. Curitiba: Ed. Maio; 2004. cap.7. p.75-84."

Ainda, em carta de encaminhamento de emenda, ,postada na Plataforma Brasil em 18/06/2018, são informadas as seguintes alterações:

1. Alteração de título do projeto de "Avaliação de Desmineralização Óssea por Tomografia Computadorizada como Marcador de Risco de Fratura em Pacientes Portadores de Acromegalia." para "Avaliação de lesões osteo-articulares na coluna lombar e seu impacto na qualidade de vida em pacientes portadores de acromegalia."

2. Inclusão do pesquisador Bernardo Alves Barbosa.

A pesquisadora responsável justifica a presente emenda, informando que o projeto inicial era projeto de doutorado. "Após a defesa, será dada continuidade ao mesmo trabalho com avaliação clínica e conduta terapêutica a partir dos achados radiológicos da pesquisa anterior. Essa fase do trabalho será conduzida pelo pesquisador Bernardo Alves Barbosa, em tese de mestrado. Ambos os trabalhos são orientados pela Professora Luciana Ansaneli Naves."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

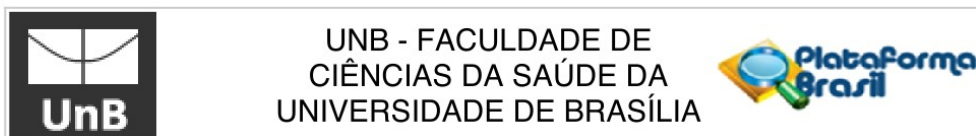
Documentos analisados para emissão do presente parecer:

1. Informações Básicas do Projeto - "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf", postado em 11/08/2018.

2. Projeto detalhado emendado - "Emendacorrigidanovo.docx", postado em 11/08/2018.

3. Carta de resposta às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 2.789.188

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

"CartaRespPendenciasnovo.doc", postado em 11/08/2018.

4. Modelo de TCLE atualizado - "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado No. 2.789.188:

1. Solicita-se apresentar planilha orçamentária referente às etapas que serão executadas na presente emenda (Norma Operacional CNS 001/2013, item 3.3, subitem e).

RESPOSTA - Parecer No. 2.638.156:

Na emenda do projeto propusemos que o pesquisador incluído Bernardo Aves Brabosa, neurocirurgião, vai olhar os exames realizados pelos pacientes e controles e verá se há alguma alteração nesses exames. Como este pesquisador é aluno especial da pós-graduação em Ciências da Saúde da FS-UnB e quer ingressar no mestrado, ele vem frequentando o serviço de neuroendocrinologia do HUB e não cobra honorários médicos por isto e nem cobrará para esta análise de exames. Portanto, os custos de honorários médicos são de responsabilidade do pesquisador Bernardo Alves.

ANÁLISE - Parecer No. 2.638.156: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Considerando-se que na presente emenda a projeto, a pesquisadora responsável propõe a aplicação detrés novos instrumentos, solicita-se apresentar novo modelo de TCLE a ser apresentado ao participante de pesquisa. O novo modelo de TCLE deverá incluir todas as etapas realizadas e a nova etapa proposta pela presente emenda a projeto (Carta nº 17-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, 26/07/2017, "Esclarecimentos acerca das atualizações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que ocorrem no decurso da pesquisa". O modelo de TCLE derá ser apresentado em arquivo único.

RESPOSTA - Parecer No. 2.638.156:

O novo modelo de TCLE com as novas etapas da pesquisa está, conforme solicitado, em arquivo único, com as avaliações adicionais presentes no quarto parágrafo e quarta linha do TCLE.

ANÁLISE - Parecer No. 2.638.156:

Novo TCLE, "TCLEnovo.docx", postado em 11/05/2018, foi apresentado. Contudo, conforme Carta nº 17-

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

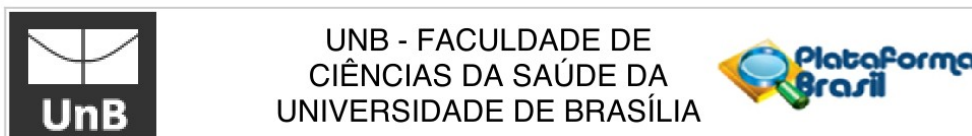
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, 26/07/2017, "Esclarecimentos acerca das atualizações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que ocorrem no decurso da pesquisa", o TCLE deve conter as informações anteriores acrescidas das informações dos procedimentos constantes da emenda proposta.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Vide análise da resposta da pendência 7.

PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

3. Na justificativa do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf", postado em 16/04/2018, lê-se: "Por isso, um médico neurocirurgião analisará novamente as imagens de tomografia e densitometria já realizadas e aplicará os questionários de dor e qualidade de vida para avaliar tais achados. Este neurocirurgião está sendo incluído como pesquisador e será o responsável pela emenda do projeto.". Solicita-se informar o nome do pesquisador incluído e anexar seu currículo Lattes na Plataforma Brasil.

RESPOSTA - Parecer No. 2.638.156:

O nome do pesquisador incluído é Bernardo Alves Barbosa. Incluo o pesquisador na Plataforma Brasil, além de incluir em anexo o seu currículo em documentos "outros".

ANÁLISE - Parecer No. 2.638.156: PENDÊNCIA ATENDIDA

4. No projeto detalhado e projeto da Plataforma Brasil, solicita-se adicionar os riscos, bem como formas de minimizá-los, e benefícios relacionados à nova etapa proposta na presente emenda.

RESPOSTA - Parecer No. 2.638.156:

Foi adicionado ao projeto e à Plataforma Brasil, no item 5, os riscos e benefícios relacionados à nova proposta da emenda.

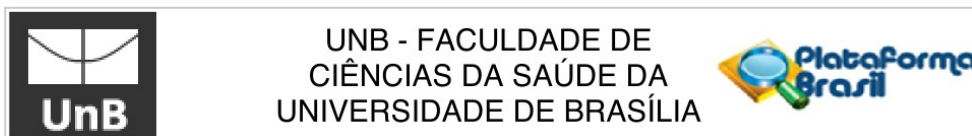
ANÁLISE - Parecer No. 2.638.156: PENDÊNCIA ATENDIDA

5. Solicita-se que os objetivos apresentados no documento "Emenda_projeto.docx" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf", postados em 16/04/2018 sejam uniformizados.

RESPOSTA - Parecer No. 2.638.156:

Os objetivos descritos no "documento_projeto.doc" estão iguais aos da Plataforma Brasil, conforme solicitado.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

ANÁLISE - Parecer No. 2.638.156: Objetivos foram uniformizados nos documentos "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf" e "Emendaprojeto.docx", postados em 11/05/2018.
PENDÊNCIA ATENDIDA

6. Solicita-se apresentar Carta de encaminhamento de emenda contendo as modificações solicitadas.
PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerando-se que novos documentos foram apresentados, a saber, "Emendaprojeto.docx" e "TCLEnovo.docx", postados em 11/05/2018, e "cartaemendaUnb2.pdf" e "cartaemendaUnb.pdf", postados em 18/06/2018, NOVAS PENDÊNCIAS foram geradas:

7. No documento "cartaemendaUnb2.pdf", postado em 18/06/2018, lê-se: "será dada continuidade ao mesmo trabalho com avaliação clínica e conduta terapêutica a partir dos achados radiológicos da pesquisa anterior.". Embora, o trecho informe que serão utilizados os achados radiológicos da pesquisa anterior, o documento "TCLEnovo.docx", postado em 11/05/2018, informa que "A tomografia computadorizada da coluna será realizada no setor da Radiologia do HUB (EBSERH), em um dia específico, marcado previamente.". Solicitam-se esclarecimentos e adequação. Se for o caso, adequações devem ser realizadas no projeto detalhado, projeto da Plataforma Brasil e modelo de TCLE.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Os pacientes selecionados serão os mesmos da pesquisa previamente autorizada. Os paciente já realizaram a tomografia para o projeto de pesquisa prévio. Iremos utilizar os mesmos pacientes.

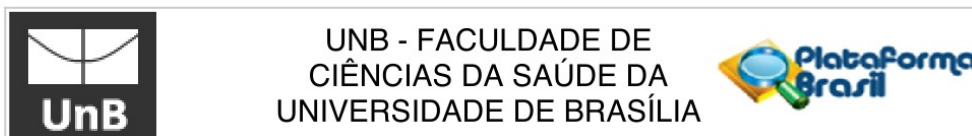
ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Foi esclarecido que serão os mesmos pacientes. Contudo, o TCLE não informa que serão utilizados exames realizados. Tão pouco deixa claro, quais exames de fato serão realizados após apresentação dos procedimentos e consentimento por meio do TCLE. Entende-se pelo modelo de TCLE que os exames ainda serão agendados para realização. Solicita-se adequação do modelo de TCLE.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no segundo parágrafo da primeira página do TCLE.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018, lê-se: "O objetivo desta pesquisa é avaliar se o exame de tomografia computadorizada que o(a) senhor(a) realizou na primeira parte da pesquisa, apresenta alguma

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

alteração degenerativa na coluna. Além disso, através do questionário de dor e de qualidade de vida que o(a) senhor(a) responderá, saberemos se esta alteração detectada na tomografia, traz algum prejuízo para a sua saúde."

PENDÊNCIA ATENDIDA

8. Os documentos apresentados não deixam claro se serão recrutados novos participantes de pesquisa ou se os mesmos serão re consentidos para participação na fase proposta pela emenda ao projeto de pesquisa. Solicita-se esclarecimento.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Serão usados os mesmos pacientes que serão re consentidos para participar desta nova etapa do projeto.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Os documentos devem explicitar claramente o que se propõe na emenda.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação na emenda e no TCLE

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

9. Quanto ao documento "TCLEnovo.docx", postado em 11/05/2018:

9.1. Por tratar-se de emenda, assim sendo atualização e continuação do projeto, conforme Carta nº 17SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, 26/07/2017 que trata de "Esclarecimentos acerca das atualizações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que ocorrem no decurso da pesquisa", o modelo de TCLE deverá conter as informações apresentadas no consentimento inicial, sendo adicionados os procedimentos atuais para re consentimento de participação na pesquisa. Solicita-se adequação.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequações realizadas

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Deve ser deixado claro ao participante de pesquisa o que já foi realizado e o que o pesquisador se propõe a realizar com as alterações realizadas no projeto. Os tempos verbais devem ser revistos, caso sejam utilizados exames já realizados, conforme informa o pesquisador. Vide Carta nº 17-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, 26/07/2017.

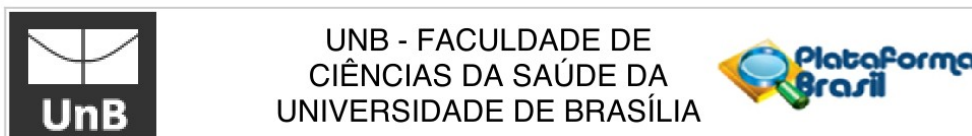
PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequações no TCLE nos tempos verbais.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

9.2. Considerando que o modelo de TCLE deverá "conter todas as informações necessárias, em

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar" e utilizar-se "das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa" (Res. CNS 466/2012, itens II.23 e IV.1.b), solicita-se que termos técnicos sejam evitados ou explicados como, por exemplo, "tomografia computadorizada com multi-detectores", "radiação ionizante", "osso cortical e trabecular". Solicita-se adequação.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Retirado do texto o termo multi-detectores

Explicado os termos radiação ionizante, osso trabecular e cortical no quarto parágrafo da primeira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Os termos citados na resposta do pesquisador foram adequados. Contudo, solicita-se explicar o termo "medicação anti-osteoclástica" no quarto parágrafo, página 2 de 3, documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Retirado o termo medicação anti-osteoclástica

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

9.3. Solicita-se informar de forma mais evidente e clara, o objetivo e a justificativa para a realização da pesquisa.

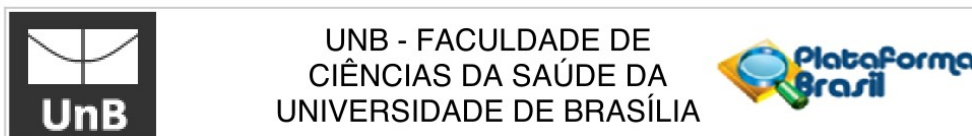
RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no segundo parágrafo da primeira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 1 de 3, segundo parágrafo, lê-se: "O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de alterações precoces de osteoporose por meio da avaliação da desmineralização do osso e alterações degenerativas da coluna lombar por tomografia computadorizada (TCMD) da coluna lombar em pacientes com acromegalia, comparando os resultados com parâmetros clínicos e laboratoriais, além de questionários de qualidade de vida e de incapacidade associado com entrevista médica com neurocirurgião para avaliar o grau de degeneração que os pacientes acromegálicos sofrem na coluna em comparação com o grupo controle.". É confuso saber de fato o que o pesquisador pretende nessa segunda parte da pesquisa. Recomenda-se o uso de frases mais curtas. Solicita-se adequação.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no segundo parágrafo da primeira página do TCLE modificado.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018, lê-se: "O objetivo desta pesquisa é avaliar se o exame de tomografia computadorizada que o(a) senhor(a) realizou na primeira parte da pesquisa, apresenta alguma alteração degenerativa na coluna. Além disso, através do questionário de dor e de qualidade de vida que o(a) senhor(a) responderá, saberemos se esta alteração detectada na tomografia, traz algum prejuízo para a sua saúde."

PENDÊNCIA ATENDIDA

9.4. Solicita-se detalhar as seguintes informações relacionadas aos procedimentos que serão realizados:

9.4.a. Informar no que consistirá a entrevista médica

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequação no quinto parágrafo da primeira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 1 de 3, último parágrafo, lê-se: "A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB. Consiste em uma consulta médica com Neurocirurgião com avaliação da história clínica e exame físico detalhado da coluna lombar.". Trecho considerado adequado. Contudo, deve estar claro quais resultados serão utilizados e quais exames de fato serão realizados.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quinto parágrafo da primeira página do TCLE mod.

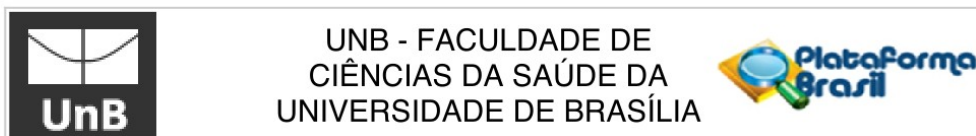
ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018, lê-se: "A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB por um Neurocirurgião. O objetivo da entrevista é saber se o(a) senhor(a) apresenta algum tipo de dor lombar e suas características. O exame físico será para saber se o(a) senhor(a) apresenta alguma dificuldade em se mover ou se esta dor prejudica de alguma forma a sua vida.". PENDÊNCIA ATENDIDA

9.4.b. Informar no que consistirá o exame físico

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequação no quinto parágrafo da primeira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 1 de 3, último parágrafo, lê-se: "A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB.

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

Consiste em uma consulta médica com Neurocirurgião com avaliação da história clínica e exame físico detalhado da coluna lombar.". Trecho adequado. Contudo, deve estar claro quais resultados serão utilizados e quais exames de fato serão realizados.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quinto parágrafo da primeira página do TCLE mod.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Vide "análise" da pendência 9.4.a. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

9.4.c. Informar o objetivo da coleta de sangue venoso

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequação no primeiro parágrafo da segunda página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 1 de 3, primeiro parágrafo, lê-se: "A coleta de sangue venoso será realizada na sala especializada também no Ambulatório do HUB. O objetivo da coleta é avaliar o perfil hormonal para avaliarmos se há atividade de doença da acromegalia e outros fatores de risco para doença degenerativa da coluna lombar e fratura. Os desconfortos possíveis do exame são dor local, pequeno sangramento ou manchas roxas no local.". Não está claro, que etapa será realizada e qual já foi realizada. Caso seja nova coleta, deverá ser informado que será realizada nova coleta de sangue para novos exames.". Trecho considerado adequado. Contudo, deve estar claro quais resultados serão utilizados e quais exames de fato serão realizados.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no primeiro parágrafo da segunda página do TCLE

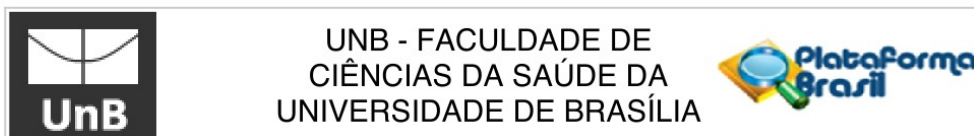
ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018, lê-se: "Os resultados de exame de sangue realizados pelo senhor na primeira etapa da pesquisa serão utilizados pra avaliar se existem alterações relacionadas às alterações da coluna. ". **PENDÊNCIA ATENDIDA**

9.4.d. Informar o tempo para responder o questionário

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequação no quarto parágrafo da primeira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 1 de 3, quarto parágrafo, lê-se: "O(a) senhor(a) também responderá dois questionários relacionados à presença de dor lombar e se esta

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

dor prejudica a sua qualidade de vida com tempo estimado de resposta dos questionários de 20 (vinte) minutos.".

PENDÊNCIA ATENDIDA

9.4.e. Informar o tempo gasto para a tomografia computadorizada

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequação no segundo parágrafo da segunda página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 2 de 3, segundo parágrafo, lê-se: "A tomografia computadorizada da coluna será realizada no setor da Radiologia do HUB (EBSERH), em um dia específico, marcado previamente, com tempo estimado para a realização do exame de 15 (quinze) minutos.". Trecho considerado adequado. Contudo, deve estar claro quais resultados serão utilizados e quais exames de fato serão realizados.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quarto parágrafo da primeira página do TCLE

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 11/08/2018, lê-se: "A sua participação se dará por meio de uma entrevista médica e exame físico, com análise dos exames laboratoriais e tomografia de coluna previamente realizados na primeira parte da pesquisa. O(a) senhor(a) também responderá dois questionários relacionados à presença de dor lombar e se esta dor prejudica a sua qualidade de vida com tempo estimado de resposta dos questionários de 20 (vinte) minutos.". **PENDÊNCIA ATENDIDA**

9.5. Solicita-se que as informações quanto ao risco sejam realizadas tomando-se o cuidado de não banalizá-las.

Por exemplo: Quanto à tomografia computadorizada, "Todas as pessoas estão expostas à radiação."; quanto à coleta de sangue, "Não há nenhuma diferença entre este exame e qualquer outro exame de sangue rotineiro que você tenha coletado.".

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Adequações realizadas no primeiro e terceiro parágrafos da segunda página.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 2 de 3, primeiro parágrafo, quanto à coleta de sangue, lê-se: "Os desconfortos possíveis do exame são dor local, pequeno sangramento ou manchas roxas no local.". No segundo parágrafo, quanto à tomografia computadorizada, lê-se:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.865.319

"Você receberá uma dose de radiação ionizante (energia contida no aparelho da tomografia, raio-x entre outros) total raramente maior que a quantidade de radiação natural que recebe todos os dias. Essa radiação natural resulta do sol, da terra e do ar que respiramos. Todas as pessoas do planeta estão expostas à radiação, porém o excesso de radiação pode, raramente, causar danos biológicos no nosso corpo.". Trecho considerado adequado. Contudo, deve estar claro quais resultados serão utilizados e quais exames de fato serão realizados.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quarto parágrafo da primeira página do TCLE

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Vide "análise" da pendência 9.4.e. **PENDÊNCIA ATENDIDA**

9.6. Na página 2 de 2, terceiro parágrafo, lê-se: "Ao final do estudo poderemos saber em qual grupo de risco para sofrer alguma fratura óssea, você se encontra. Isso permitirá que seja oferecida uma ampla gama de medidas como a prática de exercícios, a mudança no padrão de alimentação e o uso de medicações específicas para a redução da sua chance de fratura e doença.". Solicita-se esclarecer ao CEP/FS e informar no TCLE como se darão essas medidas (Res. CNS 466/2012, item IV.2.c).

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizar atividade física e reposição de possíveis deficiências que possam causar fratura, como reposição de vitamina D, cálcio ou em alguns casos de medicação antiosteoclástica. Realizado adequação no quarto parágrafo da segunda página do TCLE.

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: Conforme indicado pelo pesquisador, no documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 2 de 3, quarto parágrafo, lê-se: "(Realizar atividade física e reposição de possíveis deficiências que possam causar fratura, como reposição de vitamina D, cálcio ou em alguns casos de medicação anti-osteoclástica)".

PENDÊNCIA ATENDIDA

9.7. Solicita-se estender a garantia de ressarcimento ao participante de pesquisa e ao acompanhante, se houver (Res. CNS 466/2012, item II.21).

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no sétimo parágrafo da segunda página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 2 de 3, sexto parágrafo, lê-se: "Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

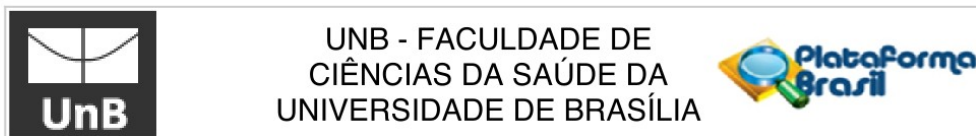
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.". Solicita-se substituir o trecho citado por "Todas as despesas que o(a) senhor(a) e, se for necessário, seu acompanhante tiverem relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.".

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quarto parágrafo da segunda página do TCLE

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

9.8. Na página 2 de 2, quinto parágrafo, lê-se: "Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa (nexo causal comprovado), você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.". Solicita-se retirar o termo "nexo causal comprovado", devido à própria dificuldade prática em comprovar o nexo causal entre o estudo e os danos apresentados pelo participante da pesquisa. O pesquisador deve garantir assistência integral, gratuita e pelo tempo que for necessário para o tratamento do dano (direto ou indireto) e explicitar o direito à indenização.

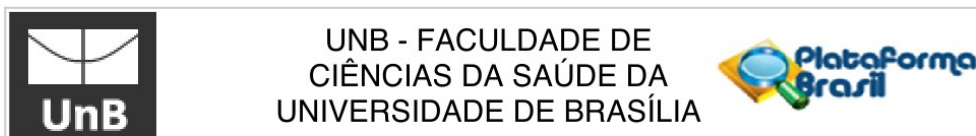
RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Retirado termo. E realizado adequação solicitada no sétimo parágrafo da segunda página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 2 de 3, sétimo parágrafo, lê-se: "Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, você e seu acompanhante (se houver) poderá ser indenizado pelo pesquisador responsável integralmente pelo tempo necessário para o ressarcimento dos danos causados pela pesquisa, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.". Solicita-se substituir o trecho citado por "Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) poderá buscar ser indenizado(a), obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil. Caso haja algum dano decorrente da participação na pesquisa, os pesquisadores garantirão assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário.".

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no quinto parágrafo da segunda página do TCLE

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

9.9. No parágrafo, solicita-se disponibilizar ligação a cobrar.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no segundo parágrafo da terceira página

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: No documento "TCLEnovoatualmod.docx", postado em 30/06/2018, página 3 de 3, segundo parágrafo, lê-se: "Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Olga de Castro Dytz ou Dr Bernardo Alves Barbosa, no Hospital Universitário de Brasília, no telefone 2028-5000, entre 14h e 18h ou no telefone 99988-9985 podendo realizar ligações a cobrar.".

PENDÊNCIA ATENDIDA

9.10. Solicita-se numerar as páginas do modelo de TCLE (por exemplo, página 1 de 2, página 2 de 2) para preservar a integridade do documento.

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: A numeração realizada pelo pesquisador foi de 1 a 3. Solicita-se numerar da forma "página 1 de 3, página 2 de 3, página 3 de 3". Ainda, no caso do TCLE possuir mais de uma folha, as páginas deverão ser rubricadas, apondo na última folha as assinaturas (Res. CNS 466/2012, item Iv.5.d). Recomenda-se a criação de campos para rubrica.

PENDÊNCIA PARCIALMENTE ATENDIDA

RESPOSTA - Parecer No. 2.719.945: Realizado adequação no TCLE

ANÁLISE - Parecer No. 2.719.945: PENDÊNCIA ATENDIDA

Todas as pendências foram atendida.

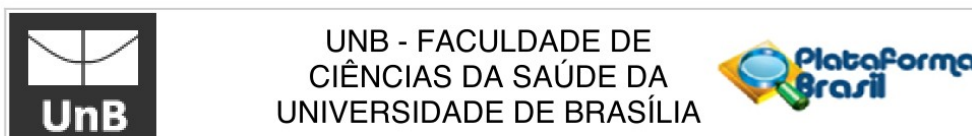
Não há óbices éticos para a realização da emenda ao projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que, conforme a Resolução CNS 466/2012, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa inicial.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro	
Bairro: Asa Norte	CEP: 70.910-900
UF: DF	Município: BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947	E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1115058_E1.pdf	11/08/2018 08:40:19		Aceito
Outros	Emendacorrigidanovo.docx	11/08/2018 08:39:41	BERNARDO ALVES BARBOSA	Aceito
Outros	CartaRespPendenciasnovo.doc	11/08/2018 08:37:28	BERNARDO ALVES BARBOSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovoatualmod.docx	11/08/2018 08:34:06	BERNARDO ALVES BARBOSA	Aceito
Outros	CartaRespPendenciasCEPFS.doc	30/06/2018 08:49:17	BERNARDO ALVES BARBOSA	Aceito
Outros	cartaemendaUnb2.pdf	18/06/2018 16:29:19	Marie Togashi	Aceito
Outros	cartaemendaUnb.pdf	18/06/2018 16:29:02	Marie Togashi	Aceito
Outros	Emendaprojeto.docx	11/05/2018 12:09:35	Olga de Castro Dytz	Aceito
Outros	CartaRespPendencias.doc	11/05/2018 12:09:00	Olga de Castro Dytz	Aceito
Outros	curriculoBernardo.pdf	11/05/2018 11:56:45	Olga de Castro Dytz	Aceito
Outros	Emenda_projeto.docx	16/04/2018 11:15:06	Olga de Castro Dytz	Aceito
Outros	Projetooriginal.docx	16/04/2018 11:12:26	Olga de Castro Dytz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Emenda.docx	16/04/2018 10:25:32	Olga de Castro Dytz	Aceito
Outros	Carta resposta ao CEP.docx	29/07/2015 08:59:09		Aceito
Outros	Planilha orçamentária Detalhada.docx	24/06/2015 11:31:49		Aceito
Outros	Currículo pesquisador Armindo Jreige.pdf	24/06/2015 10:35:07		Aceito
Outros	Currículo pesquisador Pedro Berger.pdf	24/06/2015 10:33:27		Aceito
Outros	Currículo pesquisador Wagner de Paula.pdf	24/06/2015 10:32:41		Aceito
Outros	Currículo pesquisadora Luciana Naves.pdf	24/06/2015 10:29:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	IMG.pdf	26/05/2015 23:48:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	26/05/2015 23:43:02		Aceito

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte

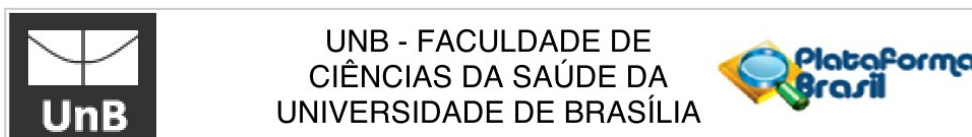
CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.865.319

Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	26/05/2015 23:43:02		Aceito
Outros	carta ao cep.pdf	25/05/2015 14:15:20		Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo de responsabilidade.pdf	25/05/2015 14:14:42		Aceito
Outros	termo de responsabilidade.pdf	25/05/2015 14:14:20		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Coparticipação.pdf	25/05/2015 14:12:52		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	25/05/2015 14:12:18		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 31 de Agosto de 2018

Assinado por:
Marie Togashi
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1947 **E-mail:** cepfsunb@gmail.com