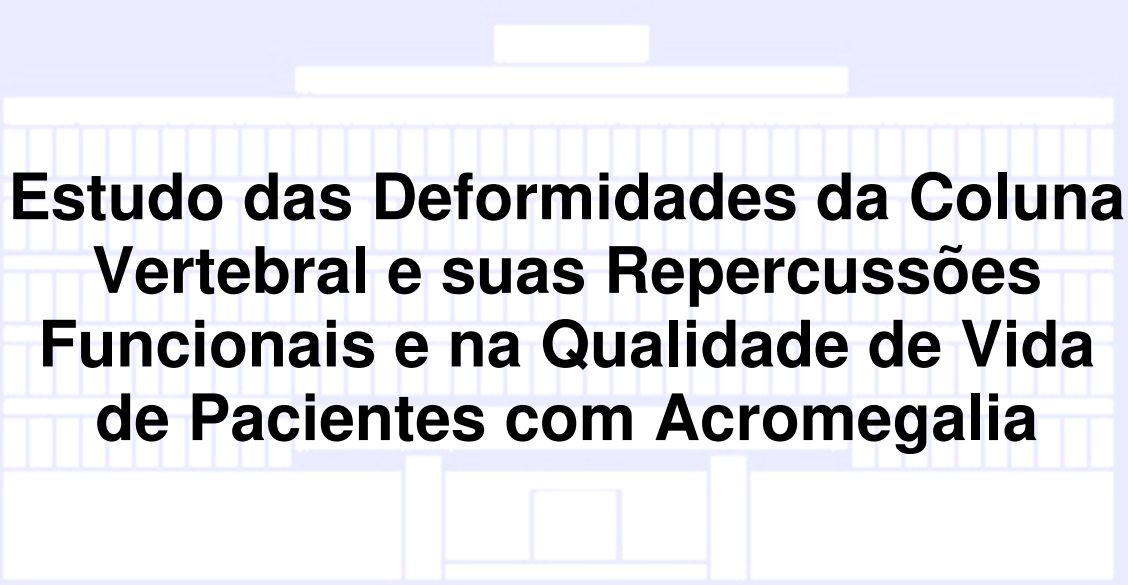


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Bruno de Azevedo Oliveira



**Estudo das Deformidades da Coluna
Vertebral e suas Repercussões
Funcionais e na Qualidade de Vida
de Pacientes com Acromegalia**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2019**

Bruno de Azevedo Oliveira

**Estudo das Deformidades da Coluna Vertebral e suas
Repercussões Funcionais e na Qualidade de Vida de
Pacientes com Acromegalia**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre como requisito
para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Miriam da Costa
Oliveira

Porto Alegre

2019

Catálogo na Publicação

Oliveira, Bruno de Azevedo

Estudo das deformidades da coluna vertebral e suas repercussões funcionais e na qualidade de vida de pacientes com acromegalia / Bruno de Azevedo Oliveira. -- 2019.

114 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2019.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Miriam da Costa Oliveira.

1. Coluna Vertebral. 2. Acromegalia. 3. Qualidade de Vida. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Aos meus pais Ângela e Mário, minha irmã Paula, mestre em Patologia, minha esposa Dulce e minha filha Carmen, pelo incentivo, amor e carinho incondicionais.

À UFCSPA e toda equipe de Neuroendocrinologia da Santa Casa, Dra. Julia Pereira-Lima, Dra. Carolina Leães Rech e cada um dos residentes do Serviço pelo apoio. À Bruna Araújo, Taina Mafalda e Bárbara Ongaratti pela contribuição na coleta de dados e estruturação dos artigos científicos. À amiga Renata Fragomeni que me mostrou por onde começar.

Ao amigo Marcelo Simões, que considero irmão mais velho, pela ajuda na elaboração do projeto inicial e por ser fonte de admiração profissional e pessoal inestimáveis.

À minha orientadora Miriam da Costa Oliveira, pela paciência, disponibilidade, dedicação e confiança. Por seu rigor científico, pelo acompanhamento de todas as etapas do trabalho, pelo amparo e principalmente pela amizade.

À cada um dos pacientes que aceitaram participar do estudo e a todos os que de alguma maneira contribuíram para que este trabalho fosse realizado, os meus sinceros agradecimentos.

Resumo

Introdução: Artropatia do esqueleto axial e fraturas vertebrais osteoporóticas são achados comuns em pacientes acromegálicos e podem resultar em severa deformidade na coluna vertebral. **Objetivo:** Investigar a presença de fraturas e deformidades da coluna, desequilíbrios sagitais e mecanismos compensatórios espino-pélvicos em acromegálicos e avaliar o impacto destas lesões na qualidade de vida (QV). **Materiais e Métodos:** Foram analisados prontuários de 69 pacientes acompanhados num centro referencial de neuroendocrinologia. Os pacientes foram avaliados por meio de radiografias panorâmicas da coluna para detectar a presença de fraturas e escoliose, medir a cifose torácica, a lordose lombar (LL), a incidência pélvica (IP), a versão pélvica (VP) e o eixo vertical sagital (EVS). Foram considerados critérios de desequilíbrio sagital: Cifose Torácica $>50^\circ$, IP-LL $>10^\circ$, VP $>20^\circ$ e EVS $>5\text{cm}$. Os pacientes responderam aos questionários de qualidade de vida SF-36 e AcroQoL. **Resultados:** A prevalência de fraturas foi de 13,8%, predominantemente torácicas, de grau leve e com acunhamentos anteriores. Escoliose esteve presente em 34,5% dos casos, todas com ápice da curva em coluna lombar, do tipo degenerativo. Cifose torácica $> 50^\circ$ ocorreu em 36,8% dos pacientes, IP-LL $>10^\circ$ em 48,3%, VP $>20^\circ$ em 41,4% e EVS $>5\text{cm}$ em 12,1%. No questionário SF-36, em 7 dos 8 domínios, observou-se redução dos escores de 9,7 a 38,9% quando comparados com população não-acromegálica. No AcroQoL a média dos escores foi de 61,3%. Entre as deformidades vertebrais, as fraturas tiveram impacto no domínio Aspectos Sociais do SF-36, a VP teve impacto em Vitalidade e o EVS teve impacto em Capacidade Funcional, Aspectos Físicos e Dor. **Conclusão:** Os autores introduzem novos parâmetros para o acompanhamento das comorbidades ósseas na acromegalia, destacam que fraturas vertebrais osteoporóticas, eixo vertical anteriorizado e retroversão excessiva

da pelve estiveram associados com impacto negativo na QV e sugerem que esta avaliação faça parte do *follow up* de pacientes acromegálicos.

Palavras-Chave: Acromegalia, Coluna Vertebral, Fraturas Osteoporóticas, Cifose Equilíbrio Sagital, Qualidade de Vida

Abstract

Introduction: Axial skeleton arthropathy and osteoporotic vertebral fractures are common features in acromegalic patients and can result in severe spinal deformity.

Objective: To investigate the presence of spinal fractures and deformities, sagittal imbalances, and spinopelvic compensatory mechanisms in acromegaly and to evaluate the impact of these features on quality of life (QOL). **Methods:** The medical records of 69 patients from a referral neuroendocrinology center were analyzed. Patients were evaluated by panoramic spinal radiographs to detect fractures and scoliosis, to measure thoracic kyphosis, lumbar lordosis (LL), pelvic incidence (PI), pelvic tilt (PT) and sagittal vertical axis. (SVA). Sagittal imbalance criteria were considered: Thoracic Kyphosis $>50^{\circ}$, PI-LL $>10^{\circ}$, PT $>20^{\circ}$ and SVA $>5.0\text{cm}$. The patients answered the SF-36 and AcroQoL quality of life questionnaires. **Results:** The prevalence of fractures was 13.8%, predominantly in the thoracic spine, with mild and anterior wedge compressions. Scoliosis was present in 34.5% of cases, all of them with degenerative lumbar curve apex. Thoracic kyphosis $>50^{\circ}$ occurred in 36.8% of patients, PI-LL $>10^{\circ}$ in 48.3%, PT $>20^{\circ}$ in 41.4% and SVA $>5.0\text{cm}$ in 12.1%. On the SF-36 questionnaire, in 7 of 8 Domains, scores decreased from 9.7 to 38.9% when compared to non-acromegalic population. On AcroQoL the average score was 61.3%. Fractures impacted the SF-36 Social Functioning Domain, PT impacted in Vitality, and SVA impacted in Physical Functioning, Role-Physical and Bodily Pain. **Conclusion:** The authors introduce new parameters for the follow-up of bone comorbidities in acromegaly. Osteoporotic vertebral fractures, forward displacement of the axis of gravity and excessive pelvic retroversion were associated with negative impact on QOL of acromegalic patients.

Keywords: Acromegaly, Spine, Osteoporotic Fractures, Sagittal Balance, Kyphosis, Quality of Life

Lista de Abreviaturas

AcroQoL: *Acromegaly Quality of Life Questionnaire*

CBCT: Tomografia computadorizada de feixe cônico de alta resolução

DISH: Hiperostose esquelética idiopática difusa

DMO: Densidade Mineral Óssea

EVS: Eixo Vertical Sagital

GH: Hormônio do Crescimento

GHR: Receptor de hormônio do crescimento

HRQOL: *Health-related quality of life*

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina 1

IP: Incidência Pélvica

IS: Inclinação Sacral

PTH: Paratormônio

QcT: Tomografia computadorizada quantitativa periférica

QV: Qualidade de vida

SF-36: *Short Form Health Survey 36-item*

SRS: *Scoliosis Research Society*

TBS: Escore ósseo trabecular

VP: Versão Pélvica

MANF: Macroadenoma não-funcionante

Lista de Figuras

Figura 1: Representação de um caso de acromegalia por Fritsche e Klebs Pág. 17

Figura 2: Ilustração histórica da autópsia do esqueleto de Ghirlenzoni Pág. 24

Figura 3: Representação gráfica do método semi-quantitativo de Genant Pág. 28

Figura 4: Diagrama esquemático do alinhamento sagital Pág. 31

Figura 5: Diagrama esquemático dos principais parâmetros espino-pélvicos Pág. 33

Figura 6: Ilustração histórica do acromegálico francês Jean-Pierre MazasPág. 35

Lista de Quadros:

Quadro 1: Valores normais dos parâmetros espino-pélvicos no adulto Pág. 37

Sumário

1. Introdução e Justificativa	11
2. Acromegalia	13
3. Artropatia e Acromegalia	16
3.1 Aspectos Gerais.....	16
3.2 Quadro Clínico	17
3.3 Quadro Radiológico	19
4. Osteoporose e Acromegalia	21
4.1 Metabolismo Ósseo na Acromegalia.....	21
4.2 Fraturas vertebrais na Acromegalia.....	23
4.3 Diagnóstico Radiológico das Fraturas.....	26
5. Deformidades da Coluna e Parâmetros Espinopélvicos	31
6. Qualidade de Vida	40
6.1 Aspectos Gerais.....	40
6.2 Qualidade de Vida em Acromegalia	42
7. Referências	48
8. Objetivos	61
8.1 Objetivo geral:.....	61
8.2 Objetivos específicos:	61
9. Artigos Submetidos para Publicação	62
10. Considerações finais	103
Anexos	105

1. Introdução e Justificativa

A acromegalia cursa com alterações ósteo-articulares que incluem a coluna vertebral. Historicamente, encontramos registros descritivos, gráficos e fotográficos de pacientes com cifoses e escolioses. Nos últimos anos tem ocorrido avanço considerável nos conhecimentos de biomecânica e fisiopatologia das cifo escolioses, condição que antes era tida como intratável. Na literatura médica da acromegalia não há dados que explorem outras alterações de eixo vertical da coluna, explorando parâmetros espino-pélvicos, que possam comprometer o equilíbrio sagital do indivíduo.

Nos pacientes com acromegalia existe uma elevada prevalência de fraturas espinhais osteoporóticas. Somado a isso, os níveis aumentados de GH e IGF-1 promovem o crescimento de cartilagens e ligamentos periarticulares, o que predispõe à artropatia e hipertrofia de facetas articulares da coluna. Tais situações tornam o paciente com acromegalia vulnerável ao aparecimento de deformidades cifóticas e ao desequilíbrio das curvas fisiológicas, com suas conseqüentes implicações orgânicas e psicossociais. As fraturas espinhais que, por serem às vezes assintomáticas, podem passar despercebidas no curso clínico da doença, merecem assim redobrada atenção clínica.

No caso de pacientes com doenças crônicas até o momento incuráveis, onde se inclui a acromegalia, é importante avaliar o impacto negativo da doença e orientar o tratamento baseado na percepção do indivíduo sobre sua qualidade de vida e seu desempenho nas funções diárias. A literatura tem mostrado impacto negativo da acromegalia sobre a qualidade de vida como um todo ou, ao menos, em subitens dos questionários avaliativos. No entanto, apesar dos dados epidemiológicos, da possibilidade de quadros dolorosos e sequelas físicas, a literatura não mostra estudos, em

acromegálicos, dedicados à associação de problemas de coluna com dor e perda de qualidade de vida.

O presente estudo visou explorar fraturas vertebrais, deformidades vertebrais, equilíbrio espino-pélvico, qualidade de vida e possível impacto das alterações da coluna vertebral nos parâmetros de qualidade de vida em pacientes acromegálicos.

2. Acromegalia

Acromegalia é uma doença rara, crônica, progressiva, consequente ao excesso de secreção de hormônio de crescimento (GH) e de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (Dineen e cols., 2017). Na grande maioria dos casos é causada por um adenoma hipofisário, em mais de 70% um macroadenoma (Mestron e cols., 2004). A prevalência estimada é de 36-60 casos por milhão e a incidência de 3-4 casos por milhão (Mestron e cols., 2004).

No quadro clínico são prevalentes o crescimento esquelético desproporcionado (das extremidades, proeminência frontal, prognatismo), crescimento tecidual (de tecidos moles e espessamento da pele), crescimento de órgãos (tireoide e outros), além de hiperidrose, parestesias, cefaleia, apneia do sono, artrite, cifoescoliose, desordens reprodutivas, cardiovasculares e metabólicas. Fraturas vertebrais são igualmente motivo de atenção. O quadro clínico na apresentação pode não ser exuberante, razão de considerável atraso do diagnóstico, que oscila entre 5-10 anos (Reid e cols., 2010).

As principais morbidades associadas são a hipertensão, diabetes mellitus, apneia do sono e artropatias. A incidência de câncer na acromegalia também tem sido alvo de várias publicações, sendo a taxa de risco para câncer em geral, de 1,5 (Dal e cols., 2018). A mortalidade associada à doença, especialmente por doença vascular, tem diminuído em função de melhoria no timing diagnóstico e avanços nas opções terapêuticas, que normalizam ou reduzem consideravelmente os valores de GH/IGF-1. Níveis de GH menores que 2,5 µg/litro igualam a taxa de mortalidade às da população (Kauppinen e cols., 2005, Holdaway e cols., 2008).

A partir do quadro clínico sugestivo, a triagem diagnóstica utiliza o nível de IGF-1, enquanto a confirmação depende da supressão do GH durante o teste de tolerância à

glicose (Katznelson e cols., 2014). A avaliação complementar inclui a realização de imagem da sela turca por ressonância magnética, de campimetria para investigar comprometimento visual na presença de extensão supraselar tumoral, e avaliação dos demais eixos hormonais hipofisários, que pode identificar possível hiperprolactinemia por cossecreção tumoral ou compressão da haste hipofisária, e/ou déficits hormonais compatíveis com hipopituitarismo.

O tratamento inicial de escolha é a cirurgia hipofisária por via transesfenoidal. O grau de sucesso cirúrgico depende de vários fatores, com ênfase no volume tumoral. O controle bioquímico com cirurgia a longo prazo é obtido em menos de 65% dos pacientes (Melmed e cols., 2018). Enquanto em microadenomas a taxa de cura é de aproximadamente 75%, nos macroadenomas invasivos gira em torno de 33-44% dos casos (Colao e cols., 2019). Na impossibilidade ou insucesso cirúrgico, opta-se por terapia medicamentosa, quer com análogos de somatostatina de primeira geração (octreotida ou lanreotida), de segunda geração (pasireotida) ou antagonista de receptor de GH (pegvisomant). Aproximadamente metade dos pacientes tratados com terapia medicamentosa obtém controle do IGF-1 (Melmed e cols., 2018). Relatos iniciais com análogos de primeira geração mostravam taxas de normalização de GH/IGF-1 e de redução de volume tumoral que se retraíram nos últimos anos. Estudos atuais mostram normalização hormonal em 25-45% dos casos (Melmed e cols., 2018). Agonistas dopaminérgicos, como a cabergolina, são opções viáveis como droga única ou em associação, em casos com elevação discreta do IGF-1, quando são efetivos em 34 a 52% dos casos (Sandret e cols., 2011). Radioterapia, especialmente a estereotáxica, é utilizada na falha cirúrgica/medicamentosa ou em situações especiais. Critérios de cura ou controle bioquímico utilizam dosagens de GH e IGF-1.

Detalhamentos da apresentação clínica, armadilhas na avaliação hormonal, características tumorais na imagem, patogênese tumoral incluindo análise genética, uso primário de análogos da somatostatina, variáveis relacionadas à cirurgia, drogas (modo de ação, doses, colaterais, etc) ou à radioterapia, qualidade de vida na acromegalia, bem como preditores teciduais de resposta e o novo conceito de “tratamento personalizado” da acromegalia fogem do escopo deste estudo, remetendo-se os leitores a recentes revisões e recomendações que aprofundam o conhecimento dos tópicos (Dineen e cols., 2017, AlDalal, 2018, Melmed e cols., 2018, Colao e cols., 2019).

3. Artropatia e Acromegalia

3.1 Aspectos Gerais

Dor musculoesquelética é uma das queixas mais frequentes em acromegalia e sintomas relacionados com as articulações podem afetar até 70% dos pacientes na época do diagnóstico (Killinger e cols., 2012).

A fisiopatologia da artropatia na acromegalia é complexa, e pode ser dividida em duas fases: uma fase inicial onde predomina o envolvimento de fatores endócrinos, e uma fase mais tardia com predomínio de causas mecânicas.

Nas fases iniciais da doença, o excesso de GH estimula o aumento do IGF-1 sérico, bem como sua produção local nas cartilagens. Isso promove proliferação e hiperfunção dos condrócitos articulares e aumento da síntese de matriz cartilaginosa. A cartilagem ganha volume, alargando e aumentando a mobilidade da articulação. GH e IGF-1 elevados também estimulam as células do tecido conjuntivo, resultando em aumento das estruturas periarticulares e cápsulas sinoviais. A distribuição de carga nas superfícies articulares fica alterada. Até essa fase acredita-se que o processo possa ser ao menos parcialmente revertido com o restabelecimento dos níveis normais dos hormônios alterados.

À medida em que a doença progride, acontece a segunda fase da artropatia, de natureza mecânica, quando surgem fissuras e proliferação de processos regenerativos fibróticos. Estas alterações frequentemente tornam-se calcificadas causando a formação de osteófitos. Nos casos mais avançados as fissuras avançam até o osso levando à formação de cistos subcondrais e esclerose óssea. A geometria articular fica alterada

propiciando microtraumas intra-articulares e um ciclo vicioso de reparação cicatricial e deterioração anatômica. Neste ponto o processo já não pode mais ser revertido, mesmo com a supressão do GH e IGF-1 alterados. A artropatia neste momento assume as características de uma doença degenerativa e o paciente pode seguir com sintomas mesmo com a doença bioquimicamente controlada (Wassenaar e cols., 2009).

3.2 Quadro Clínico

A queixa mais comum da osteoartrite na acromegalia é a dor articular. Geralmente afeta múltiplas articulações e pode ser tanto axial quanto apendicular. Também frequentes são as queixas relacionadas com a diminuição da amplitude de movimento (o paciente sente-se “encurtado” e “travado”) e com a instabilidade articular (crepitações, joelhos “falseiam”, etc.) O crescimento das extremidades causa deformidades articulares em mãos e pés; síndrome do túnel do carpo e fibromialgia são diagnósticos muito comuns (Killinger e cols., 2012).

Na coluna vertebral a dor pode ser tanto cervical, dorsal ou lombar. Nas fases mais avançadas da osteoartrose acontece desidratação da cartilagem discal e proliferação dos elementos articulares posteriores. Isso pode determinar sintomas radiculares ou medulares se houver compressão destas estruturas no canal vertebral ou nos foramens intervertebrais. É comum a dor lombar crônica por estresse mecânico dos discos e facetas degenerados.

Outro evento crítico para a doença degenerativa na coluna do paciente acromegálico são as fraturas osteoporóticas, como aprofundaremos à frente. A perda da altura do disco e a hipertrofia articular causada pelo processo osteoartrótico, associadas

com a perda de altura do corpo vertebral causada pela osteoporose, leva à deformidade em cifose da coluna.

Inúmeras descrições clássicas de acromegalia incluem a representação do “corcunda”, com severa cifose muitas vezes associada com deformidade torácica. É frequente que o esterno se projete para frente acompanhando a consequente anomalia costo-vertebral (Figura 1).

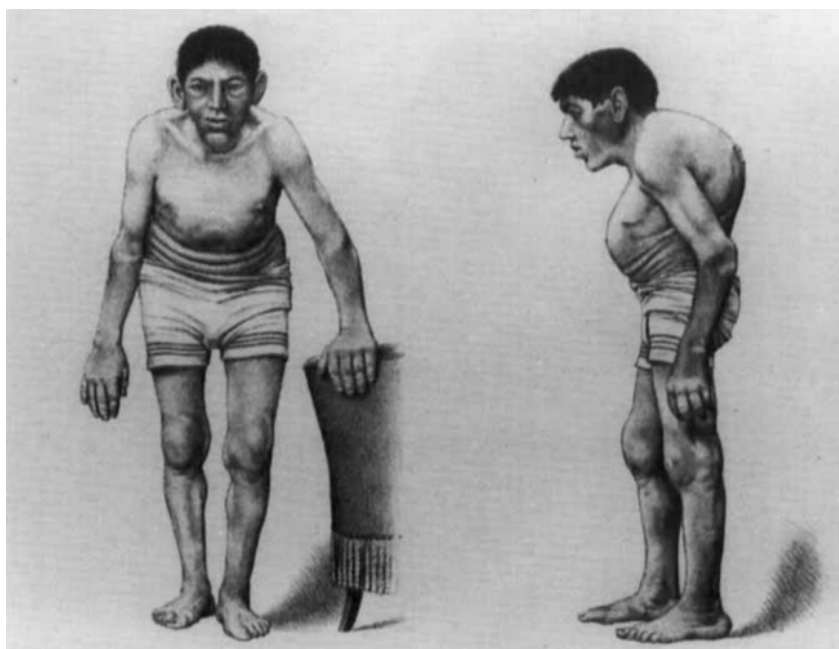


Figura 1: Representação de um caso de acromegalia publicado por Fritsche e Klebs em 1884, antes mesmo de ser cunhado o termo “acromegalia” por Pierre Marie em 1886. Nota-se a severa deformidade em cifose da coluna torácica. Obtido de: Bryson, 1996.

As deformidades afetam os indivíduos com doença mais avançada, normalmente aqueles cujo tempo estimado entre o início da doença e o diagnóstico ultrapassou 10 anos,

porém sinais precoces de degeneração articular podem acontecer mesmo em pacientes nas fases iniciais da acromegalia (Colao et al, 2004).

3.3 Quadro Radiológico

Na acromegalia as alterações radiológicas das articulações periféricas são muito comuns, sendo encontradas em aproximadamente 60 a 70% dos pacientes na época do diagnóstico. Da mesma maneira, o comprometimento do esqueleto axial é identificado em aproximadamente 50% dos pacientes, principalmente da coluna lombar (Barkan, 2001).

Os achados radiológicos clássicos da acromegalia no esqueleto são o alargamento do espaço articular e a hipertrofia dos tecidos moles periarticulares, que ocorrem na primeira fase da artropatia. Além disso, podem ser visualizadas deformidades angulares e em tufo nas articulações, osteófitos, formação de cistos subcondrais, eburnação (esclerose e endurecimento do osso, que assume o aspecto de marfim), e entesopatia (degeneração ou inflamação das inserções dos tendões e ligamentos no osso). Na doença severa, o espaço articular inicialmente alargado torna-se diminuído, conforme progredem os processos degenerativos por estresse mecânico.

Especificamente em relação à coluna, podem ser observados o alargamento tanto do espaço discal, quanto do próprio corpo vertebral, e a formação de osteófitos por calcificação marginal, endocondral e subligamentar das vértebras. Essas manifestações hiperostóticas podem ser importantes a ponto de assemelharem-se com a Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (DISH). A conversão do disco alargado para a discopatia

com perda de altura intervertebral está diretamente associada com o tempo de duração da doença (Scarpa e cols., 2004).

Scarpa et al. (2004) também analisaram as alterações de eixo da coluna, comparando os achados de 54 pacientes acromegálicos com 54 controles. Deformidades escolióticas e cifosantes foram significativamente mais prevalentes em acromegálicos. Nos níveis normalmente lordóticos como a cervical e a lombar, foram diagnosticadas retificações e até inversão da lordose para cifose, e na coluna torácica, que já é fisiologicamente cifótica, foram encontradas hipercifose e escoliose isoladas e associadas (cifo escoliose).

4. Osteoporose e Acromegalia

4.1 Metabolismo Ósseo na Acromegalia

GH e IGF-1 são conhecidos hormônios anabólicos para o esqueleto, com efeitos no crescimento ósseo longitudinal e no seu remodelamento. O excesso destes hormônios na acromegalia leva a ossos caracteristicamente alargados.

O GH apresenta vários efeitos sobre o *turnover* ósseo: promove a diferenciação de células mesenquimais em osteoblastos e condroblastos e estimula a síntese de proteínas envolvidas no desenvolvimento ósseo. Além disso, aumenta a secreção de paratormônio (PTH), a reabsorção de fosfato pelos rins e a ativação de vitamina D.

O IGF-1 atua de forma sinérgica ao GH, apoiando a função dos osteoblastos maduros e aumentando a transcrição e inibindo a degradação de Colágeno tipo 1 (Dalle Carbonare e cols., 2018). A reabsorção óssea osteoclástica também é estimulada, resultando em um aumento da remodelação óssea de maneira geral. O IGF-1 sistêmico atua na manutenção da estrutura do osso cortical, enquanto que o IGF-1 esquelético tem papel mais importante na manutenção do osso trabecular (Mazziotti e cols., 2018).

Porém, apesar dos efeitos anabólicos desses hormônios no *turnover* ósseo a favor de formação óssea, é bem conhecida a associação de acromegalia com fraturas vertebrais osteoporóticas, mesmo na ausência de comorbidades como hipogonadismo. Estudos mostraram uma alta prevalência de fraturas, inclusive na presença de Densidade Mineral Óssea (DMO) normal, independentemente da fase da doença e do tempo estimado de atividade da doença até o início do tratamento (Dalle Carbonare e cols., 2018).

A razão para a paradoxal fragilidade esquelética, mesmo com a doença de base controlada, são as alterações de microarquitetura óssea. Diferentes estudos, com diferentes métodos de imagem, entre eles tomografia computadorizada quantitativa periférica (QcT) (Madeira, e cols., 2013), escore ósseo trabecular (TBS) (Hong e cols., 2016), microindentação de impacto (Malgo e cols., 2017) e tomografia computadorizada de feixe cônico de alta resolução (CBCT) (Maffezzoni e cols., 2016), demonstraram deterioração da microestrutura óssea em pacientes com acromegalia, mesmo na presença de DMO normal.

Dalle Carbonare e cols. (2018) pesquisaram as alterações anátomo-histológicas em biópsias ósseas de pacientes acromegálicos com fraturas vertebrais. No osso cortical foi observado aumento da espessura cortical global, porém com aumento da sua porosidade. No osso trabecular foram observadas diminuição do volume ósseo, diminuição da espessura trabecular e aumento da separação entre espaços trabeculares. Tais achados coincidem com diversos parâmetros radiológicos encontrados nos estudos anteriormente mencionados, e ocorrem independentemente do estado gonadal dos pacientes (Madeira e cols., 2013).

A maioria dos pacientes com acromegalia apresenta DMO normal ou aumentada. Osteopenia e osteoporose não são características comuns na acromegalia (Mazziotti e cols., 2018). Uma armadilha é que a massa óssea aferida na densitometria da coluna lombar pode ser superestimada devido à presença de osteófitos e artrose facetária. O mesmo erro pode ocorrer em pacientes com fratura vertebral prévia, já que no sítio do acunhamento haverá aumento do osso cortical em comparação com o osso trabecular, que ainda se encontrará destruído e com seus espaços esponjosos diminuídos em consequência da deformidade.

Ademais, sabe-se que na fase controlada da acromegalia a atividade osteoblástica está severamente afetada (Dalle Carbonare e cols., 2018). Os níveis de GH e IGF-1 podem ficar muito baixos após a cirurgia hipofisária de um adenoma secretor de GH, e sabe-se que IGF-1 baixo está relacionado com atividade osteoblástica reduzida na osteoporose idiopática. Além disso, é possível a existência de alguma resistência ao IGF-1 causado por *down-regulation* dos seus receptores durante a fase ativa da doença quando estes hormônios estiveram em excesso (Dalle Carbonare e cols., 2018).

Resumindo, *turnover* ósseo descontrolado e alterações de microestrutura do osso durante a fase ativa da acromegalia, associadas à atividade osteoblástica alterada na fase controlada da doença, deixariam estes pacientes vulneráveis a fraturas vertebrais, mesmo com DMO normal. É um risco menos associado à quantidade óssea, mas sim com a qualidade do osso.

4.2 Fraturas vertebrais na Acromegalia

Diversos estudos avaliaram a presença de fraturas vertebrais por fragilidade óssea na acromegalia. Estima-se hoje que a prevalência destas fraturas em acromegálicos esteja entre 40% (Mazziotti e cols., 2018) e 60% (Claessen e cols., 2013), ligeiramente mais frequentes no sexo masculino e em pacientes com hipogonadismo concomitante (Claessen e cols., 2013). Como a maioria dos estudos é transversal, é difícil determinar quais fraturas ocorreram na fase ativa da acromegalia e quais ocorreram após o controle bioquímico da doença. Entretanto, estudo prospectivo de Claessen e cols. (2013) detectou 20% de incidência de fraturas vertebrais em pacientes com doença em remissão, dado muito acima do que é encontrado na população geral, que é cerca de 5 a 7% em mulheres pós-menopausa. Já em estudo de Bonadonna e cols., 2005, os pacientes com doença não

controlada tiveram uma taxa de fratura vertebral de 80% em comparação com uma taxa de fratura de 33% em pacientes com doença controlada.

Pacientes com diagnóstico prévio de fratura vertebral estão mais predispostos a desenvolver futuras fraturas (Chiloiro e cols., 2018), independente da fase da acromegalia. De maneira contrária, a DMO é um preditor pobre de risco de fratura na acromegalia, assim como também é em outras formas de osteoporose secundária, como por excesso de glicocorticóides, por exemplo (Claessen e cols., 2013). Ambos os achados confirmam a hipótese de qualidade e microarquitetura óssea alterada nestes pacientes, possivelmente de maneira irreversível.

O papel da genética neste risco é ainda controverso. Existem estudos sobre o papel da associação de polimorfismo do receptor do GH (GHR), em especial de uma deleção do exon-3 do gene do GHR, e o aumento da prevalência de fraturas em acromegálicos (Mormando e cols., 2014). Isso aconteceria porque a deleção do exon-3 do GHR aumenta a sensibilidade ao GH, amplificando os efeitos negativos de seu excesso no esqueleto.

É relevante o achado de Wassenaar e cols., 2011, de que a maioria das fraturas osteoporóticas em pacientes acromegálicos ocorreu na coluna torácica (55%), e foram na borda anterior da vértebra (73%), características que possivelmente contribuem para cifose dorsal, um padrão clássico da acromegalia desde suas primeiras descrições (Figura 2). Alguns pacientes desenvolvem tórax com formato de barril em consequências das alterações na morfologia das vértebras e costelas (AIDallal, 2018)

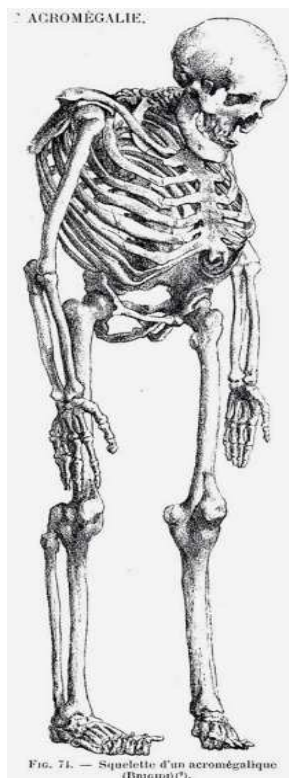


Figura 2: Ilustração a partir da autópsia do esqueleto de Ghirlenzoni, ator italiano, de 64 anos, que sofria de “artrite deformante” (acromegalia), e cometeu suicídio em 1875. Nota-se impressionante deformidade e postura cifótica. Obtido de: de Herder, 2016.

O impacto das fraturas vertebrais osteoporóticas na qualidade de vida de uma maneira geral já é bem conhecido (Johansson e cols., 2018), porém especificamente nos pacientes com acromegalia sua influência é incerta. Sabe-se que as complicações esqueléticas em geral são responsáveis por morbidade e perda de qualidade de vida em pacientes acromegálicos (Wassenaar e cols., 2009). Embora seu potencial impacto clínico ainda não tenha sido estudado, como a fratura é uma das mais importantes complicações esqueléticas, e sua deformidade resultante é irreversível, é sugestivo pensar que esteja associada a desfecho funcional desfavorável.

Apesar do impacto na deformidade da coluna e na qualidade de vida, sabe-se que, na população geral, a maioria das fraturas vertebrais osteoporóticas é assintomática (Adams, 2016). A importância de sua identificação reside no fato de que os indivíduos com fraturas vertebrais estão sob maior risco de desenvolver fraturas de quadril (Haentjens e cols., 2003), estas sim, com elevada morbidade e mortalidade, além de altíssimos custos ao sistema de saúde. Além do quadril, a presença de uma fratura vertebral é preditora de maior risco de novas fraturas na própria coluna, conforme comprovado por Mazziotti e cols., 2013, que relata que em metade dos pacientes acromegálicos diagnosticados com alguma fratura na coluna, elas eram múltiplas ou com acunhamentos severos.

Mesmo fraturas radiograficamente incidentais, ou seja, que não foram clinicamente diagnosticadas na época do evento, estão associadas com maior taxa de lombalgia e limitação das atividades (Fink e cols., 2017).

4.3 Diagnóstico Radiológico das Fraturas

As fraturas na coluna são o tipo mais comum de fratura osteoporótica (Cummings & Melton, 2002). Porém, principalmente quando são únicas e pouco severas, elas podem ser assintomáticas, tanto do ponto de vista sintomatológico, quanto do ponto de vista da deformidade postural resultante. Desta maneira é difícil identificá-las apenas clinicamente, sendo imprescindível a investigação radiológica.

O mais comum é que a fratura vertebral seja identificada através de exames específicos para a coluna, como radiografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética da coluna torácica ou lombar. Também podem ser percebidas de maneira

fortuita por meio de exames de investigação para outras entidades clínicas, como por cintilografia óssea, radiografias, tomografias ou ressonâncias de tórax e abdome.

A ressonância magnética e a cintilografia óssea podem ajudar a diferenciar se uma fratura é aguda ou antiga, porém custo e disponibilidade são fatores que impedem seu emprego rotineiro. As radiografias simples ou panorâmicas da coluna torácica e lombar são hoje os exames de escolha para triagem na suspeita de fraturas vertebrais e deformidades de coluna.

Entretanto, mesmo quando existe a investigação radiográfica, a taxa de fraturas vertebrais não diagnosticadas é alta, especialmente quando a atenção não é focada especificamente na questão da identificação de fraturas, e quando as radiografias são analisadas por clínicos ou radiologistas não familiarizados com patologia músculo-esquelética (Fink e cols., 2017). Desta maneira, foram criadas algumas técnicas diagnósticas para tentar sistematizar a interpretação radiológica na triagem de fraturas vertebrais. As técnicas mais comuns são a morfometria de seis pontos (Guglielmi e cols., 2008) e o método semi-quantitativo de Genant (Genant e cols., 1993).

A morfometria de seis pontos (Guglielmi e cols., 2008), é uma técnica mais complexa, onde são medidas as alturas anterior e média da vértebra, e então comparadas com a altura do muro posterior, e com as medidas das vértebras adjacentes. Além de ser de aplicabilidade clínica mais difícil, outras doenças em que ocorre mudança no formato da vértebra, como espondilose e Doença de Scheurmann, podem ser erroneamente classificadas como fraturas (Adams e cols., 2006). Atualmente, o método mais utilizado para triagem de fraturas vertebrais em radiografias de coluna é o método semi-quantitativo de Genant (Genant e cols., 1993).

As fraturas modificam o formato da vértebra, mas nem todas as deformidades vertebrais são causadas por fraturas. Para diferenciar fratura de variação da forma, devem ser levadas em consideração não apenas a altura entre os platôs, mas também a aparência dos mesmos (Jiang e cols., 2004). O método de Genant consiste na análise visual da altura das vértebras e suas alterações morfológicas, classificando em graus a redução na altura de cada vértebra, sem medição direta ou cálculo.

As fraturas são então classificadas de acordo com a figura mostrada abaixo (Figura 3), em Grau 0 ou normal; Grau 1 ou levemente deformado: redução de aproximadamente 20-25% na altura anterior, média e/ou posterior e redução de 10-20% da área vertebral projetada; Grau 2 ou moderadamente deformado: redução de aproximadamente 25-40% na altura anterior, média e/ou posterior e redução de 20-40% da área vertebral projetada; e Grau 3 ou gravemente deformado: redução de aproximadamente 40% ou mais na altura anterior, média e/ou posterior e na área vertebral projetada.

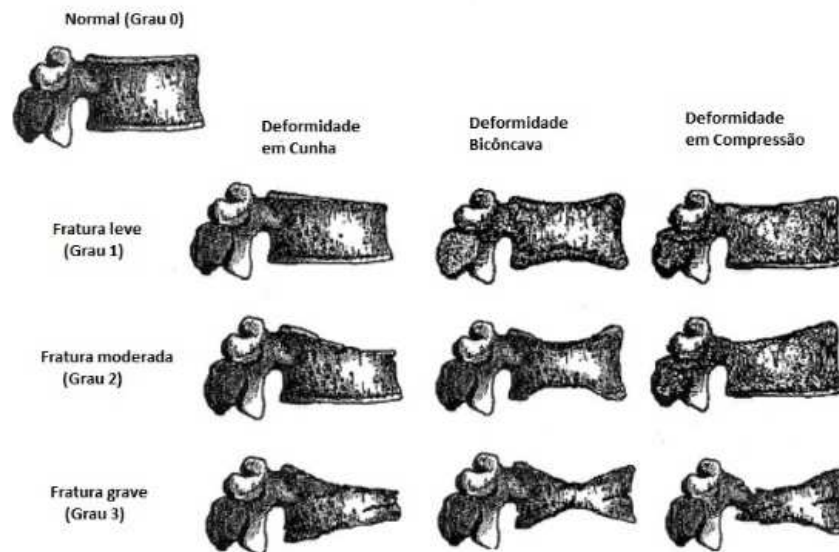


Figura 3: Representação gráfica do método semi-quantitativo de Genant, com classificação da gravidade das fraturas vertebrais de acordo com o grau de mudança no formato da vértebra. Adaptado de Genant e cols., 1993.

Atenção deve ser dada para a forma dos platôs vertebrais, para diagnóstico diferencial com malformações, variações anatômicas e outras condições. Assim, as fraturas de grau 1 precisam exibir descontinuidade cortical ou depressão da maior parte do platô superior e/ou inferior para serem consideradas verdadeiramente fraturadas (Fink e cols., 2017).

A vantagem de um método interpretativo visual é permitir que a experiência do examinador distinga deformidades por fraturas de deformidades não-fraturas ou até problemas técnicos da radiografia. Apesar de haver espaço para subjetividade na

interpretação, o método de Genant mostrou boa reprodutibilidade intra e interobservadores (Genant e cols., 1993; Grados e cols., 2009). O método pode ser ainda utilizado para comparar a evolução da deformidade em exames de controle para triagem de novas fraturas e refraturas de vértebras já acunhadas.

5. Deformidades da Coluna e Parâmetros Espinopélvicos

A coluna vertebral é uma estrutura extremamente complexa, especialmente quando o foco do estudo é o seu alinhamento. Quando se olha a radiografia frontal de um indivíduo sem deformidade a impressão é a de que as vértebras se encontram empilhadas uniformemente umas sobre as outras. Entretanto a análise do perfil vai revelar curvaturas em diferentes regiões, chamadas cifoses ou lordoses que, quando congruentes, irão formar a postura em equilíbrio do esqueleto com seu centro de gravidade.

Tradicionalmente, sempre houve maior atenção ao plano coronal e seus desvios, as escolioses, consideradas situações clínicas mais temidas. Nos últimos anos, com o avanço nas técnicas de cirurgia da coluna, os cirurgiões começaram a se deparar cada vez mais com problemas relacionados à incongruência de alinhamento do plano sagital, como degeneração discal adjacente a áreas fusionadas, falência de implantes e *flat back* (perda da lordose lombar). Além disso, pacientes com a coluna em desequilíbrio ao perfil apresentam efeitos adversos em articulações sacro-ilíacas, quadris, joelhos e tornozelos.

De acordo com o *Working Group on Spinal Classification Nomenclature*, da *Scoliosis Research Society* (SRS), o equilíbrio sagital é o alinhamento da vértebra de C7 com o aspecto pósterio-superior do sacro, visto através de uma radiografia panorâmica em perfil (Knight e cols., 2003). A medição é feita desenhando-se uma linha de prumo vertical, perpendicular ao solo, que se inicia no centro do corpo vertebral de C7 e que deve passar a mais ou menos 2 centímetros do ponto pósterio-superior do platô sacral. Este é o chamado Eixo Vertical Sagital (EVS), como mostra a Figura 4.

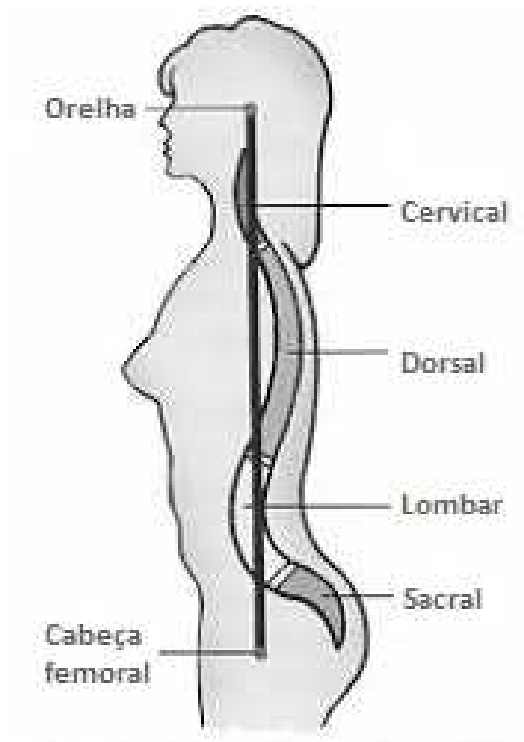


Figura 4: Diagrama do alinhamento sagital. Note que uma “linha de prumo” deve passar pelo corpo vertebral de C7 e levemente anterior ao ponto póstero-superior do sacro. Adaptado de Schnuerer e cols., 2001.

Equilíbrio é a habilidade do corpo de manter seu centro de massa (eixo gravitacional) dentro da sua base de suporte (pés). O centro de gravidade deve estar localizado em um ponto onde a musculatura passiva e as tensões dos ligamentos espinhais estejam balanceadas no plano sagital (Pollock e cols., 2000).

Nossa linha de gravidade está um pouco anterior à coluna, próximo à linha do quadril. Esse ponto de gravidade anterior é contrabalançado pela musculatura extensora, que deve ter uma atividade mínima e econômica, independente da morfologia da coluna de cada indivíduo. O equilíbrio do plano sagital da coluna deve ser entendido como o equilíbrio entre os vetores de gravidade e o esforço muscular.

A medida do EVS nos fornece uma ideia geral do equilíbrio de um paciente, porém quando se estuda detalhadamente o alinhamento sagital da coluna observa-se que a manutenção da postura ereta eficiente depende também das relações das curvaturas fisiológicas – lordose cervical, cifose torácica e lordose lombar – e de suas correspondências com o eixo de rotação dos quadris, os chamados parâmetros espinopélvicos. São três os mais importantes: a incidência pélvica, a inclinação sacral e a versão pélvica (Vialle e cols., 2005). Ou seja, para o equilíbrio e o balanço postural deve haver uma relação harmônica entre as estruturas osteoarticulares e miofasciais do eixo coluna, pelve e membros inferiores, todos diretamente inter-relacionados.

A Incidência Pélvica (IP) é o ângulo entre uma linha perpendicular ao ponto médio do platô sacral, e uma linha que liga este ponto até o eixo central da cabeça femoral. É um parâmetro constante e específico para cada indivíduo, que descreve a forma anatômica da pelve e influencia na configuração da posição da coluna vertebral (Roussouly e cols., 2005). Um valor baixo de IP implica valores baixos dos outros parâmetros pélvicos e uma lordose diminuída. Um valor elevado implica uma orientação pélvica bem inclinada e lordose acentuada (Henneman e cols., 2012). Após o crescimento ósseo estar concluído no final da adolescência, o valor da IP é um padrão invariante da anatomia do indivíduo, já que a mobilidade da articulação sacro-ilíaca é desprezível.

A Inclinação Sacral (*Sacral Slope* ou IS) é definida pelo ângulo entre uma linha no platô superior de S1 e uma linha horizontal (paralela ao solo). Quando a IS apresenta valor baixo diz-se que o sacro é vertical. Quando a IS é alta diz-se que o sacro é horizontalizado e quanto maiores forem os valores de inclinação, maior é a lordose lombar, o que interfere diretamente no estresse mecânico que pode agir sobre os discos e as facetas articulares lombossacrais.

A Versão Pélvica ou Inclinação Pélvica (*Pelvic tilt* ou VP) é o ângulo entre uma linha que liga o ponto médio do platô sacral até ao eixo da cabeça femoral, e uma linha vertical (perpendicular ao solo). É um parâmetro de posição da pelve e valores altos indicam retroversão da pelve, um mecanismo compensatório do desequilíbrio sagital, levando para posterior o eixo de gravidade. A Figura 5 ilustra os parâmetros citados.

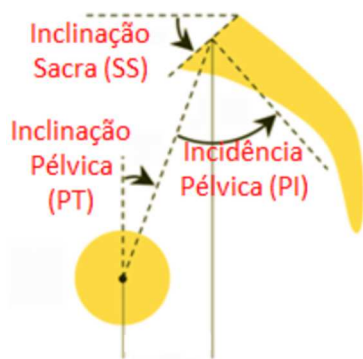


Figura 5: Diagrama esquemático dos principais parâmetros espinopélvicos, segundo o autor (B.A.O.)

Existe uma relação íntima entre os parâmetros da pelve e as curvaturas da coluna. Qualquer alteração em algum dos parâmetros como lordose lombar, cifose torácica, versão pélvica, etc., induz a uma mudança nos outros, exceto para a IP, que é o único parâmetro constante e anatômico, sendo os demais considerados posicionais (Henneman e cols., 2012). Existe uma relação entre eles que é dada pela fórmula: $IP = IS + VP$ (Incidência Pélvica é o resultado da soma da Inclinação Sacral com a Versão Pélvica) (Legaye e cols., 1998).

As principais causas para a perda do equilíbrio sagital são as doenças degenerativas, os acunhamentos osteoporóticos progressivos, as cirurgias com fusão que não respeitem as curvaturas adequadas da coluna, as deformidades pós-traumáticas e a espondilite anquilosante. Conforme envelhecemos, nossos músculos perdem força, os tendões e ligamentos perdem elasticidade e resistência. Essas situações levam à perda de lordose lombar, aumento de cifose torácica, ou ainda, ambas associadas, com inclinação anterior do tronco e deslocamento da linha de prumo de C7 para a frente do sacro e quadris.

A importância de se entender as correlações espinopélvicas é que se houver sobrecarga da musculatura de suporte posterior do tronco, como nas situações mencionadas, o equilíbrio sagital pode ser classificado como não econômico e patológico. O indivíduo precisará fazer força e gastar energia para conseguir ficar ereto, e irão surgir os mecanismos compensatórios para manutenção do equilíbrio e da marcha do corpo.

Inicialmente a retroversão da pelve pode compensar a perda do equilíbrio sagital, mas com o tempo e a progressão das alterações degenerativas, a capacidade de acomodação do tronco é excedida, o que se associa com o aumento do gasto energético para a manutenção da postura ereta, causando dor, fadiga e incapacidade funcional (Pratali e cols., 2014).

Entre os principais mecanismos compensatórios, estão a hiperlordose lombar, a versão da pelve e a flexão dos membros inferiores. (Figura 6). Esses recursos, entretanto, cursam com consequências, que serão sobrecarga facetária e discal, sobrecarga do *erector spinae*, fadiga dos extensores da coxa e quadríceps, artrose acelerada dos membros inferiores, dor na nádega, lombalgia, entre outras. Nos estágios mais avançados o paciente passa a depender de um apoio para conseguir ficar em pé, como bengalas, andadores, e

pode chegar ao ponto de perder completamente a capacidade de ortostatismo e deambulação.

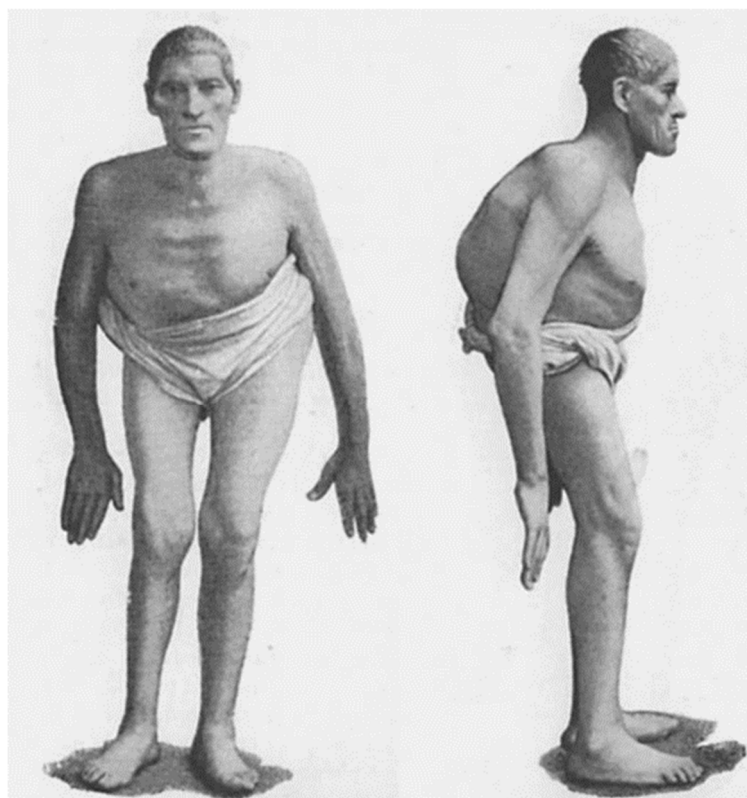


Figura 6: O gigante acromegálico francês Jean-Pierre Mazas, também conhecido como o “gigante de Montastruc”, de 2,30m. Nota-se a grande cifose, a bacia rodada, os joelhos fletidos e o aparente desequilíbrio do paciente. Descrição original de Launois P-E e Roy P (1904), obtida em: de Herder, 2016.

Alguns estudos já correlacionaram a influência da perda do balanço sagital sobre indicadores de qualidade de vida. Em trabalho de Glassman e cols., 2005, tanto pacientes operados, quanto os que não tinham cirurgia prévia, apresentaram piora nos parâmetros de qualidade de vida quando havia aumento dos valores do EVS. Outro estudo também relacionou piores escores de incapacidade e qualidade de vida com balanço sagital anteriorizado e aumento VP (Lafage e cols., 2009). Como mencionado anteriormente, a VP é um dos mecanismos compensatórios reconhecidos de perda do equilíbrio sagital.

Todas estas medidas podem ser avaliadas através de radiografias panorâmicas da coluna total em incidência anteroposterior (AP) e perfil. A medição dos ângulos é feita pela técnica de Cobb, de maneira bastante simples e com diversos estudos comprovando alta reprodutibilidade intra e interobservadores (Jackson e cols., 1998; Jackson e cols., 2000). Pode ser realizada manualmente diretamente sobre a radiografia impressa, ou digitalmente através de softwares específicos para os exames digitalizados (Vialle e cols., 2005). É importante que a técnica panorâmica seja padronizada, e que o paciente faça o exame em pé, com os joelhos em extensão, de frente e perfil. No perfil os braços devem estar estendidos e o paciente olhando para frente, paralelo ao horizonte. A imagem deve conter desde a transição crânio-cervical até a pelve e as cabeças femorais.

Os valores normais das curvaturas e parâmetros espinopélvicos já foram determinados por diversos autores (Guigui e cols., 2003; Vialle e cols., 2005; Roussouly e cols., 2005; Boulay e cols., 2006). Também existem avaliações de diferentes populações, entre elas a brasileira (Pratali e cols., 2014), europeia (Vialle e cols., 2005), caucasiana (Mac-Thiong e cols., 2010 e 2011), coreana (Lee e cols., 2011), indiana (Sudhir e cols., 2015) e chinesa (Yong e cols., 2012). De maneira geral, existe pequena variação entre os sexos e entre a população brasileira e as outras populações (Pratali e cols., 2014). Os valores considerados normais no adulto constam no Quadro 1:

Quadro 1. Valores normais dos parâmetros espinopélvicos no adulto:

Parâmetro	Valores Normais
Eixo Vertical Sagital	$\pm 2,0$ cm do ponto póstero-superior do platô sacral
Cifose Torácica	20-40°
Lordose Lombar	40-60°
Incidência Pélvica	40-65°
Inclinação Sacral	30-50°
Versão Pélvica	10-25°

Fonte: Henneman e cols., 2012.

Apesar de existirem valores considerados normais para os variados parâmetros espinopélvicos, quando se trata de alinhamento vertebral de uma maneira geral, é preferível que seja utilizado o termo “alinhamento congruente”, do que o termo “alinhamento normal”, em virtude da complexidade das diversas medidas mutuamente inter-relacionadas.

A *Scoliosis Research Society* (SRS) (Schwab e cols., 2012) elaborou uma classificação visando definir o que seria um mau alinhamento sagital. De acordo com a classificação, a diferença da incidência pélvica menos a lordose lombar deve ser menor do que 10° (IP-LL<10°). Valores entre 10° e 20° são considerados deformidade moderada, e acima de 20° deformidade severa. Da mesma forma, são considerados deformidades severa os valores de VP acima de 20° e EVS maior do que 4,0 centímetros. Posteriormente, alguns autores ampliaram a margem do EVS para 5,0 centímetros, que hoje é o padrão mais correntemente utilizado (Yang e cols., 2015).

Na infância e adolescência os valores podem ser distintos dos adultos, porém a relação entre os parâmetros espinopélvicos obedece às mesmas regras. À medida em que envelhecemos, existe cada vez mais recrutamento de mecanismos compensatórios, com maior envolvimento pélvico e dos membros inferiores no equilíbrio, e menor adaptação da coluna torácica.

Além dos valores determinados em várias populações, alguns estudos também já investigaram o comportamento destes padrões em situações patológicas como a obesidade (Kulcheski e cols., 2013), espondilolistese e escoliose idiopática do adolescente (Schwab e cols., 2012). Não encontramos na literatura científica, entretanto, estudos específicos sobre equilíbrio sagital e deformidades de coluna em pacientes com acromegalia.

A maior incidência de osteoporose e osteoartrose de coluna na acromegalia torna estes indivíduos mais vulneráveis a deformidades vertebrais. Por essa razão é importante estudar mais profundamente a geometria esquelética e o equilíbrio do acromegálico, suas alterações, e as possíveis repercussões em sua qualidade de vida.

6. Qualidade de Vida

6.1 Aspectos Gerais

Qualidade de vida (QV) é um conceito abstrato que representa a percepção do indivíduo sobre seu bem-estar geral, incluindo componentes mentais e físicos. Embora existam diferentes definições de diversos autores, a Organização Mundial da Saúde (OMS) define QV como “a percepção que um indivíduo tem sobre a sua posição na vida, dentro do contexto dos sistemas de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHO, 1995).

Pode-se analisar QV sob duas perspectivas: a QV como conceito genérico e a QV relacionada à saúde. O conceito genérico é aquele que avalia o bem-estar do indivíduo sob a influência de aspectos diversos, como: bem-estar social, trabalho, lazer, aspectos familiares, capacidade para atividades de vida diária, aspectos culturais, perspectivas de vida, aspectos afetivos-emocionais, entre outros. A saúde é apenas um dos fatores que podem influenciar a QV geral do indivíduo, e pode ser pesquisada especificamente. A QV relacionada à saúde (HRQOL) mede o impacto que as enfermidades ou as próprias intervenções em saúde têm na QV, explorando os sintomas, incapacidades, impacto social e todo o tipo de limitação causada pela enfermidade e efeitos do tratamento (Patrick & Erickson, 1993).

Ainda segundo a OMS, existem três objetivos na gestão de doenças crônicas: redução de mortalidade, redução de morbidade e melhoria da qualidade de vida. Assim, o objetivo final de todos os tratamentos médicos é melhorar, restaurar e preservar a HRQOL. Entretanto, nem sempre a melhora de parâmetros fisiológicos faz com que o

indivíduo se sinta melhor, da mesma forma que o indivíduo pode sentir-se melhor sem que tenha havido mudanças fisiológicas significativas (Geraedts e cols., 2017).

A melhor maneira de avaliar a QV é através da aplicação de questionários onde o próprio paciente informa seu ponto de vista sobre seu bem-estar e vida diária. Instrumentos de resultados informados pelo paciente podem ser genéricos ou específicos. Os instrumentos genéricos são aplicáveis a um grande número de sujeitos, incluindo uma grande variedade de grupos e populações, dando informação sobre o desempenho geral do paciente. Os específicos são focados em uma determinada doença, problema de saúde ou grupo, sendo projetados com propósito de avaliação mais detalhada e capazes de detectar variações pequenas, mas clinicamente significativas. Há questionários de pesquisa de HRQOL para as mais variadas doenças crônicas (Crespo e cols., 2017).

Vários fatores devem ser considerados na escolha dos instrumentos para estudos centrados no paciente de uma patologia complexa, como os objetivos do estudo, o tipo de paciente, as dimensões e estados de saúde funcionais associados com o problema de saúde estudado, a adequação do questionário à faixa de idade investigada, a técnica de coleta de dados, o período de tempo a ser considerado para as respostas (*assessment recall period*) e as propriedades de medida do instrumento, entre outros (Patrick & Erikson, 1993).

Um dos instrumentos genéricos mais populares e utilizados na literatura para doenças crônicas é o 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), um questionário de 36 itens cobrindo oito domínios: função física, aspecto físico, índice de dor, percepção de saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e índice de saúde mental. Os escores são normalizados de 0 a 100, sendo 100 a melhor condição de saúde. Existe uma versão validada para uso em adultos no Brasil (Br SF-36) (Ciconelli e cols., 1999). A acromegalia, doença alvo do atual estudo, possui um instrumento específico de avaliação, o AcroQoL (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire*), que discutiremos à frente.

É difícil que um único instrumento consiga ser específico o bastante para detectar pequenas mudanças nos resultados e geral o bastante para permitir comparação com outras doenças, por isso é comum que os estudos usem mais de um instrumento (Cutler e cols., 2015). Esses instrumentos não devem ser redundantes, com medidas de domínios similares, sendo que a melhor associação costuma ser de um instrumento genérico com um específico para a doença. A escolha dos instrumentos é realizada por um processo de eliminação que considera as forças relativas de cada um e sua complementaridade, de modo a reduzir a redundância e abordar os pontos mais relevantes da doença (Cutler e cols., 2015).

6.2 Qualidade de Vida em Acromegalia

Há relatos de QV comprometida em pacientes com acromegalia, seja medida tanto por questionários gerais relacionados à saúde, quanto por questionários específicos de doenças (Postma e cols., 2012).

O instrumento específico de avaliação da acromegalia é o AcroQoL (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire*), que foi desenvolvido na Espanha e validado pelos próprios autores para outras 12 línguas, além do espanhol, inclusive em português para o Brasil (Webb, 2006 (A)). O questionário possui 22 questões, pode ser autoadministrado e demora aproximadamente cinco minutos para ser respondido. Na eventualidade do paciente apresentar alguma dificuldade, pode ser aplicado em forma de entrevista (Badia e cols., 2004).

As questões são aferidas em uma escala tipo Likert que avalia a frequência de ocorrências (de sempre a nunca) ou grau de concordância (de concordo completamente a

discordo completamente). Os resultados podem ser avaliados através do escore total, ou através da análise do questionário em dois subitens (Características Físicas e Características Psicológicas) ou ainda em três subitens (Reclamações Físicas, Problemas de Aparência e questões de Relações Pessoais relacionadas à QV) (Felt e cols., 2015).

Por ser o primeiro e único instrumento de HRQOL específico para acromegalia, o AcroQoL é amplamente utilizado como ferramenta por diversos estudos. Na maioria dos estudos, os três mecanismos gerais que normalmente afetam a QV na Acromegalia são: efeitos físicos, efeitos psicológicos e efeitos relacionados ao tratamento (Crespo e cols., 2017).

Efeitos físicos

Questões de domínio físico impactam significativamente a QV na acromegalia independentemente do controle, visto que, mesmo pacientes com doença curada ou controlada têm uma menor percepção de QV do que a população geral, nos subitens de função física de questionários genéricos como o SF-36 (Wexler e cols., 2009). Mesmo quando comparados com pacientes portadores de adenomas hipofisários não-funcionantes e prolactinomas, os acromegálicos têm mais dor no corpo, e pior pontuação nos domínios de saúde geral, vitalidade, capacidade e funcionamento físico no SF-36 (Van der Klaauw e cols., 2008 (B)).

Uma das principais queixas de pacientes com acromegalia é a artropatia (Colao e cols., 2004), sendo que dor e rigidez articular chegam a estar presentes em até 94% dos pacientes (Wassenaar e cols., 2010). A presença de problemas articulares foi a principal comorbidade que contribuiu para diminuição dos escores de QV em pacientes com doença em remissão de longa data (Biermasz e cols., 2005).

Diversos sítios ortopédicos podem estar envolvidos, entre eles principalmente osteoartrite de mãos e pés, síndrome do túnel do carpo e artrose de quadril e joelhos. Porém a coluna, por uma série de mecanismos que descreveremos à frente, parece estar importantemente implicada na perda de QV em acromegalia. O estudo de Wassenaar e cols., 2010, relata que osteoartrite, quando comprovada clínica e radiologicamente, está relacionada com pior QV em acromegalia, e a coluna foi a articulação mais comumente afetada (65%), seguida da mão (46%). Altos escores de dor na coluna tiveram o mais importante impacto no funcionamento físico e bem-estar psicológico destes pacientes. Além disso, o próprio tratamento de deformidades ortopédicas costuma envolver o uso crônico de analgésicos e, muitas vezes, cirurgias de substituição com próteses, que por si só também já são fatores com potencial impacto em QV.

A presença de obesidade (Garaedts e cols., 2017), cefaleia (Mangupli e cols., 2014) e dor neuropática (Dimopoulou e cols., 2014) também cursam com piores escores de QV em pacientes acromegálicos.

Efeitos psicológicos

A acromegalia é uma doença crônica e é comum que em doenças crônicas os pacientes sofram maior prevalência de alterações de humor e depressão. Acromegálicos com doença ativa apresentam maiores taxas de ansiedade e depressão em comparação com outras dimensões de saúde em questionários de QV (Webb e cols., 2006 (B)), e mesmo os pacientes com doença bioquimicamente controlada têm maior taxa de depressão do que a população normal (Yoshida e cols., 2015). A depressão, quando presente, parece influenciar mais negativamente a QV do que os próprios fatores bioquímicos em pacientes com acromegalia (Garaedts e cols., 2015).

Particularmente, as lesões hipofisárias podem alterar o humor através de inter-relações diretas e indiretas com o córtex pré-frontal e estruturas límbicas (Weitzner, 1998). Além desse mecanismo, diversos estudos relatam a associação de alterações de comportamento, personalidade e psicopatologia em pacientes com síndromes de deficiência ou excesso hormonal (Sievers e cols., 2009). Na acromegalia isso é ainda mais especial, uma vez que tanto GH quanto IGF-1 estão implicados em funções de desenvolvimento e funcionamento neuronal, como diferenciação celular e sobrevivência, indução de apoptose, mediação de ciclo celular e modulação de resposta imune (Russo e cols., 2005).

Tiemensma e cols. (2010), sugerem que pacientes curados de acromegalia apresentam maior prevalência de psicopatologia e têm um maior grau de traços de personalidade mal adaptativa, quando comparados com controles pareados de pacientes tratados por macroadenomas não-funcionantes (MANF). Estes resultados sugerem efeitos irreversíveis do excesso de GH no cérebro, em vez de efeito simplesmente inerente ao adenoma ou seu tratamento em geral.

Problemas cognitivos também podem estar presentes e representam grande prejuízo na vida diária. Entre estes problemas, estão a disfunção na capacidade de aprender e dificuldade de concentração (Yedinak & Fleseriu, 2014), e apatia com redução da impulsividade e do comportamento de busca de novidades (Sievers e cols., 2009).

Efeitos relacionados ao tratamento

As diferentes opções de tratamento da acromegalia podem resultar em controle bioquímico similar, porém as repercussões de cada tipo de tratamento em relação a diferentes aspectos do paciente, como a QV, podem variar. Diferenças podem ser

explicadas por leve, mas persistente atividade de doença subjacente ou, principalmente, por um efeito negativo intrínseco do tratamento (Postma e cols., 2012).

De uma maneira geral, são demonstradas correlações significativas entre os níveis de IGF-I e a pontuação no AcroQoL, especialmente naqueles indivíduos com IGF-I acima de 30% do limite superior da normalidade (Paisley e cols., 2007). Pacientes na fase ativa da doença tem QV pior do que indivíduos em fase controlada (Andela e cols., 2005).

O melhor cenário de melhora da QV é quando o controle da acromegalia é obtido apenas com neurocirurgia (Matta e cols., 2008). À medida em que tratamentos farmacológicos e radioterapia vão sendo necessários, a QV tende a ser pior (Yoshida e cols., 2015).

Embora o tratamento medicamentoso melhore tanto as comorbidades quanto a própria QV, a necessidade crônica de injeções mensais de análogos de somatostatina para controlar a doença tem sido relacionada à percepção subjetiva de pior QV (Postma e cols., 2012). Ainda são necessários mais estudos para estabelecer o impacto individual na QV de diferentes esquemas farmacológicos, como octreotide de liberação prolongada, lanreotide autogel, pegvisomant e a combinação de cada um deles (Andela e cols., 2005; Crespo e cols., 2017).

A radioterapia parece influenciar a QV de maneira substancialmente negativa, embora não se saiba se isso se deva às características mais agressivas da doença, que permaneceu ativa após a cirurgia e a terapia medicamentosa, ou aos efeitos particulares deste tipo de tratamento (Van der Klaauw e cols., 2008 (A)).

Do mesmo modo, a deficiência de GH que ocorre após o tratamento influencia desfavoravelmente a QV. Pacientes com acromegalia que tiveram os melhores escores de QV foram aqueles que apresentaram GH normal após o tratamento, enquanto níveis mais

altos do que o normal (consistente com doença ativa), ou mais baixos (sugestivo de deficiência de GH), obtiveram piores escores (Kaappinen-Mäkelin, 2006).

Atualmente, assume-se que o tratamento da acromegalia, com cirurgia combinada ou não com medicação e radioterapia, melhora, mas não normaliza a QV dos pacientes. Desta maneira é importante que intervenções psicossociais estejam presentes, acompanhando as intervenções médicas, para que se alcance uma melhora do paciente de maneira global.

7. Referências

1. Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant HK. Vertebral fracture initiative Part II Radiological assessment of vertebral fracture. 2006. Disponível em: <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vertebral%20Fracture%20Initiative/IOF_VFI-Part_IIManuscript.pdf>. Acesso em 19/02/19
2. Adams JE. Opportunistic identification of vertebral fractures. *J Clin Densitom.* 2016. 19:54–62
3. AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J General Med* 2018; 11:337-343.
4. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary.* 2005. 18:752–776
5. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004; Feb 27; 2:13-22
6. Barkan AL. Acromegaly arthropathy. *Pituitary.* 2001; 4:263-4.
7. 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 May;90(5):2731-9
8. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005 Oct;20(10):1837-44.

9. Boulay C, Tardieu C, Hecquet J, Benaim C, Mouilleseaux B, Marty C, et al. Sagittal alignment of spine and pelvis regulated by pelvic incidence: standard values and prediction of lordosis. *Eur Spine J.* 2006;15(4):415-22.
10. Bryson D. Acromegaly, Mr Punch and caricature. *J Audiov Media Med.* 1996 Sep; 19(3):119-22.
11. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2018 Jun;21(3):302-308.
12. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143-50.
13. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, Hamdy NA, Biermasz NR. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4808-15.
14. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004, vol. 25, no. 1, pp. 102–152.
15. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Mar 21;5(1):20

16. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):185-188.
17. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002. 359:1761–1767.
18. Cutler HS, Guzman JZ, Connolly J, Maaieh MA, Allen AK, Cho SK. Patient-reported outcome instruments in pediatric deformity surgery: a bibliometric analysis. *Spine Deformity*. 2015;3(2):136–143.
19. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Körmendiné Farkas D, Bengtsen M, Kistorp C, Nielsen EH, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Cancer incidence in patients with Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(6):2182–2188.
20. Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valenti MT, Mottes M, Francia G, Davì MV. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. *Pituitary* (2018) 21:56–64.
21. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(1):7-17.
22. Dimopoulou C, Athanasoulia AP, Hanisch E, Held S, Sprenger T, Toelle TR, Roemmler-Zehrer J, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Clinical characteristics of pain in patients with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2014 Nov;171(5):581-91
23. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017 Jul 1;110(7):411-420
24. Felt JM Jr, Depaoli SA, Pereira AM, Biermasz NR, Tiemensma J. Total score or subscales in scoring the acromegaly quality of life questionnaire: using novel

- confirmatory methods to compare scoring options. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):37-42.
25. Fink HA, Litwack-Harrison S, Ensrud KE, Shen J, Schousboe JT, Cawthon PM, Cauley JA, Lane NE, Taylor BC, Barrett-Connor E, Kado DM, Cummings SR, Marshall LM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res*. 2017 Nov;32(11):2263-2268.
26. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
27. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Jan 6; 5:229
28. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, Biermasz NR. Predictors of Quality of Life in Acromegaly: No Consensus on Biochemical Parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Mar 3; 8:40.
29. Glassman SD, Berven S, Bridwell K, Horton W, Dimar JR. Correlation of radiographic parameters and clinical symptoms in adult scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Mar 15;30(6):682-8.
30. Grados F, Fechtenbaum J, Flipon E, Kolta S, Roux C, Fardellone P. Radiographic methods for evaluating osteoporotic vertebral fractures. *Joint Bone Spine*. 2009 May;76(3):241-7

31. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C, Aparisi F, Krestan C, Adams JE, Link TM. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol*; 2008.18(7):1484-96
32. Guigui P, Levassor N, Rillardon L, Wodecki P, Cardinne L. Physiological value of pelvic and spinal parameters of sagittal balance: analysis of 250 healthy volunteers. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2003;89(6):496-506.
33. Haentjens P1, Autier P, Collins J, Velkeniers B, Vanderschueren D, Boonen S. Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Oct;85(10):1936-43.
34. Henneman S, Antoneli P, Oliveira G. Incidência Pélvica: um parâmetro fundamental para definição do equilíbrio sagital da coluna vertebral. *Coluna/Columna* 2012, 11(3), 237-239.
35. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:89–95.
36. Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Shin CS. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. *Osteoporos Int* (2016) 27:1123–1129
37. Jackson RP, Peterson, MD, McManus AC, et al. Compensatory spinopelvic balance over the “hip axis” and better reliability in measuring lordosis to the pelvic radius on standing lateral radiographs of adult volunteers and patients. *Spine* 1998; 23:1750–67.
38. Jackson RP, Kanemura T, Kawakami N, et al. Lumbopelvic lordosis and pelvic balance on repeated standing lateral radiographs of adult volunteers and untreated patients with constant low back pain. *Spine* 2000; 25:575–86

39. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int*;15(11):887-96
40. Johansson L, Sundh D, Nilsson M, Mellström D, Lorentzon M. Vertebral fractures and their association with health-related quality of life, back pain and physical function in older women. *Osteoporos Int*. 2018 Jan;29(1):89-99.
41. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51
42. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Löyttyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Nuutila P, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Viikari J, Voutilainen E. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4081–6.
43. Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Sintonen H, Markkanen H, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Niskanen L, Reunanen A, Stenman UH. Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91:3891–3896
44. Killinger Z, Kužma M, Sterančáková L, Payer J. Osteoarticular Changes in Acromegaly. *Int J Endocrinol*. 2012; 839282.
45. Knight R, Jackson R, Killian J, Stanley E, Lowe T, Winter R. Scoliosis Research Society. 2003. White Paper on Sagittal Plane Alignment. Acessado de SRS.org/
46. Kulcheski AL, Graells XS, Benato ML, Baretta G. Avaliação angular do equilíbrio sagital em pacientes obesos. *Coluna/Columna*. 2013;12(3):224-7.
47. Lafage V, Schwab F, Patel A, Hawkinson N, Farcy JP. Pelvic tilt and truncal inclination: two key radiographic parameters in the setting of adults with spinal deformity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Aug 1;34(17):E599-606.

48. Lee CS, Chung SS, Kang KC, Park SJ, Shin SK. Normal patterns of sagittal alignment of the spine in young adults radiological analysis in a Korean population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(25):E1648-54.
49. Legaye J, Duval-Beaupère G, Hecquet J, Marty C. Pelvic incidence: a fundamental pelvic parameter for three-dimensional regulation of spinal sagittal curves. *Eur Spine J*. 1998;7(2):99-103
50. Mac-Thiong JM, Roussouly P, Berthonnaud E, Guigui P. Sagittal parameters of global spinal balance: normative values from a prospective cohort of seven hundred nine Caucasian asymptomatic adults. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(22):E1193-8.
51. Mac-Thiong JM, Roussouly P, Berthonnaud E, Guigui P. Age- and sex-related variations in sagittal sacropelvic morphology and balance in asymptomatic adults. *Eur Spine J*. 2011;20(Suppl 5):572–577.
52. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, Fleiuss de Farias ML Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98(4):1734–1741
53. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, Doglietto F, Mazziotti G, Maroldi R, Giustina A. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016. 54:532–542
54. Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength index as measured by impact microindentation is low in patients with fractures irrespective of fracture site. *Osteoporos Int* (2017) 28:2433–2437

55. Mangupli R, Camperos P, Webb SM (2014) Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary*. 2014 Dec;17(6):495-9
56. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol* 2008. 158:305–310
57. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3402-10.
58. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev*. 2018 Aug 1;39(4):440-488.
59. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):552-561
60. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004; 151:439–446.
61. Mormando M, Nasto LA, Bianchi A, Mazziotti G, Giampietro A, Pola E, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2014 Aug;171(2):237-45.

62. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, Shalet SM, Trainer PJ. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Sep;67(3):358-62.
63. Patrick DL, Erickson P. *Health Status and Health Policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation*. Oxford University Press, New York, 1993
64. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, Paul JP: What is balance? *Clin Rehabil* 14(4):402-406, 2000
65. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, Homan J, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, van den Bergh AC, Wolffenbuttel BH, Hermus AR, van Beek AP. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2012 Apr;166(4): 585-92.
66. Pratali R, Luz CO, Barsotti CEG, Santos FPE, Oliveira CEAS. Analysis of sagittal balance and spinopelvic parameters in a brazilian population sample. *Coluna/Columna*. 2014, vol.13, n.2, pp.108-111.
67. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Feb;72(2):203-8.
68. Roussouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J. Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Feb 1;30(3):346-53.
69. Russo, V.C., Gluckman, P.D., Feldman, E.L. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocr Ver*. 2005 Dec;26 916–943.

70. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(5):1327-1335.
71. Scarpa R, De Blasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, Oriente P, Lombardi G, Colao A. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):598-603.
72. Schnuerer AP, Gallego J, Manuel C. Core Curriculum for Basic Spinal Training, “Anatomy of the Spine and Related Structures”, Medtronic Sofamor Danek, 2001, Section 2, pg. 26.
73. Schwab F, Ungar B, Blondel B, Buchowski J, Coe J, Deinlein D, DeWald C, Mehdian H, Shaffrey C, Tribus C, Lafage V. Scoliosis Research Society-Schwab adult spinal deformity classification: a validation study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 20;37(12):1077-82.
74. Sievers C, Ising M, Pfister H, Dimopoulou C, Schneider HJ, Roemmler J, Schopohl J, Stalla GK. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):367-73
75. Sudhir G, Acharya S, Kumaraswamy LK, Chahal R. Radiographic Analysis of the Sacropelvic Parameters of the Spine and Their Correlation in Normal Asymptomatic Subjects. *Global Spine J*. 2015;6(2):169-75.
76. Tiemensma J, Biermasz NR, van der Mast RC, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, Romijn JA. Increased psychopathology and maladaptive personality traits, but normal cognitive functioning, in patients after long-term cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):E392-402.

77. Van der Klaauw AA, Biermasz NR, Hoftijzer HC, Pereira AM, Romijn JÁ. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008. 69:123–128. (A)
78. Van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Crossmit EP, van Aken MO, Havekes B, Pereira AM, Pijl H, Smit WH, Romijn JÁ. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):775-84 (B)
79. Vialle R, Levassor N, Rillardon L, Templier A, Skalli W, Guigui P. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Feb;87(2):260-7
80. Wassenaar M J E, Biermasz N R, van Duinen N, van der Klaauw A A, Pereira A M, Roelfsema F, Smit J W A, Kroon H M, Kloppenburg M, Romijn J A. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case–control study. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160 357–365
81. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, Pereira AM, Roelfsema F, Kroon HM, Romijn JA. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res*. 2010 Jun;20(3):226-33
82. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(4):475– 483.

83. Webb SM, Badia X, Surinach NL. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug;155(2):269-77 (A)
84. Webb SM. Quality of Life in Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83:224–229 (B)
85. Weitzner MA. Neuropsychiatry and pituitary disease: an overview. *Psychother Psychosom*. 1998;67(3):125-32.
86. Wexler T, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, Utz AL, Biller B, Nachtigall L, Loeffler J, Swearingen B, Klibanski A, Miller KK. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2471-7
87. World Health Organization – The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc sci med*. 1995;41(10):1403-9.
88. Yang C, Yang M, Chen Y, Wei X, Ni H, Chen Z, Li J, Bai Y, Zhu X, Li M. Radiographic Parameters in Adult Degenerative Scoliosis and Different Parameters Between Sagittal Balanced and Imbalanced ADS Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(29):e1198.
89. Yedinak CG, Fleseriu M. Self-perception of cognitive function among patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and non-functional pituitary adenoma: a pilot study. *Endocrine*. 2014 Aug;46(3):585-93.
90. Yong Q, Zhen L, Zezhang Z, Bangping Q, Feng Z, Tao W, Jun J, Xu S, Xusheng Q, Weiwei M, Weijun W. Comparison of sagittal spinopelvic alignment in Chinese adolescents with and without idiopathic thoracic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 May 20;37(12): E714-20.

91. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Webb SM, Takahashi Y. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. *Pituitary*. 2015 Dec;18(6):876-83.

8. Objetivos

8.1 Objetivo geral:

Verificar em uma amostra de pacientes com diagnóstico de acromegalia a presença de fraturas e alterações anatômicas e funcionais na coluna vertebral e o possível impacto dessas lesões na Qualidade de Vida.

8.2 Objetivos específicos:

- Identificar a prevalência de fraturas de coluna em acromegálicos.
- Identificar a prevalência de desvios das curvaturas fisiológicas da coluna nos eixos coronal e sagital em acromegálicos.
- Identificar a prevalência das alterações de balanço espino-pélvico em acromegálicos.
- Identificar fatores de risco para fraturas e deformidades.
- Avaliar a Qualidade de Vida em acromegálicos.
- Avaliar o impacto das alterações de coluna vertebral na Qualidade de Vida.

9. Artigos Submetidos para Publicação

“THE ACROMEGALIC SPINE: FRACTURES, DEFORMITIES AND SPINOPELVIC BALANCE”

Bruno de Azevedo Oliveira^{1,2}, Bruna Araújo², Tainá Mafalda dos Santos², Bárbara Roberta Ongaratti^{1,2}, Carolina Garcia Soares Leães Rech^{1,2}, Nelson Pires Ferreira², Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima^{1,2}, Miriam da Costa Oliveira^{1,2}

¹Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Brazil

²Neuroendocrinology Center, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, Brazil.

Corresponding author: Bruno de Azevedo Oliveira

Graduate Program in Pathology

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmiento Leite, 245

CEP 90050-170, Porto Alegre, Brazil

Phone: + 55 51 3217-0201

E-mail: correiodobrunoazevedo@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Axial skeleton arthropathy and osteoporotic vertebral fractures are common findings in acromegalic patients and can result in severe spinal deformity.

Objective: To investigate the presence of spinal fractures and deformities, sagittal imbalances, and spinopelvic compensatory mechanisms in acromegalics.

Patients and Methods: 58 patients with acromegaly from a referral neuroendocrinology center were prospectively evaluated by panoramic spine radiographs to detect the presence of fractures and scoliosis, to measure thoracic kyphosis, lumbar lordosis (LL), pelvic incidence (PI), pelvic tilt (PT) and sagittal vertical axis (SVA). Sagittal imbalance criteria were considered: thoracic kyphosis $>50^{\circ}$, PI-LL $>10^{\circ}$, PT $>20^{\circ}$ and SVA $>5\text{cm}$. Their medical records were analyzed for clinical and laboratorial data.

Results: The prevalence of fractures was 13.8%, predominantly in the thoracic spine, with mild and anterior wedge compressions. Scoliosis was present in 34.5% of the cases, all with degenerative lumbar curve apex. Thoracic kyphosis $>50^{\circ}$ occurred in 36.8% of patients, PI-LL $>10^{\circ}$ in 48.3%, PT $>20^{\circ}$ in 41.4% and SVA $>5\text{cm}$ in 12.1%.

Conclusion: Increased number of vertebral fractures and high prevalence of spinal deformities related to sagittal imbalance were detected, indicating the importance of monitoring bone comorbidities in acromegaly, with radiological evaluation of the spine as part of the follow up.

INTRODUCTION

Acromegaly is a rare disease caused by excess secretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), in more than 70% of cases associated with a pituitary macroadenoma (1,2). It has an estimated prevalence of 28-137 cases per million (3). The most characteristic clinical changes are those that occur in soft tissues, skin, bones and joints, although there is a wide spectrum in the intensity of these findings. Although mortality associated with acromegaly is progressively normalizing (4), possibly due to drug treatment, morbidity is still high, mainly related to hypertension, diabetes mellitus, sleep apnea and arthropathy (5). Descriptions of spinal involvement are classic in the literature (6), generally being restricted to kyphosis and chest deformities, but without further exploration of other parameters with possible functional repercussions.

The objective of this study was to evaluate the spine in patients with acromegaly, especially in relation to osteoporotic fractures, spinopelvic balance and their compensatory mechanisms.

PATIENTS AND METHODS

The study included 58 acromegalic patients recruited between April 2017 and May 2019, from a cohort at a referral Neuroendocrinology Center in Southern Brazil. The project was approved by the institution's Research Ethics Committee and all patients signed an informed consent form.

Medical records were reviewed for clinical, laboratory and imaging, surgical, and anatomopathological information on the pituitary adenoma, treatment modalities, and follow up data. The diagnosis of acromegaly was established on clinical and hormonal

bases (baseline and/or suppressed GH < 1 ng/mL and IGF-1 above the upper limit of normality corresponding to gender and age).

The patients were submitted to panoramic radiographs of the total and pelvic spine, anteroposterior and lateral, in orthostatic position, in the same institution. On radiographs, using the Cobb method (7) were measured thoracic kyphosis, lumbar lordosis (LL), sacral slope (SS), pelvic incidence (PI), pelvic tilt (PT) and sagittal vertical axis (SVA) (Figure 1). Thoracic kyphosis was measured from the upper endplate of the most cranial detectable vertebra (usually T2 or T3) to the lower endplate of T12; LL from the upper endplate of L1 to the upper endplate of S1. The PI describes the anatomical shape of the pelvis and interferes with the spinal position. A low PI value implies lower values of other pelvic parameters and lesser lordosis. It is measured from the angle formed between a line perpendicular to the midpoint of the sacral endplate, and a line that connects this point to the central axis of the femoral head. PT is a pelvic position parameter; higher values indicate pelvic retroversion, a compensatory mechanism of sagittal imbalance, resulting in shifting of the axis of gravity backwards. It is measured from the angle between a line connecting the midpoint of the sacral endplate to the axis of the femoral head and a vertical line (perpendicular to the ground). SVA is the distance from the posterosuperior point of the sacral endplate to a vertical plumb line from C7 and it gives us a general idea of the patient balance. The validation of the obtained measurements was made through the formula: $PI = SS + PT$.

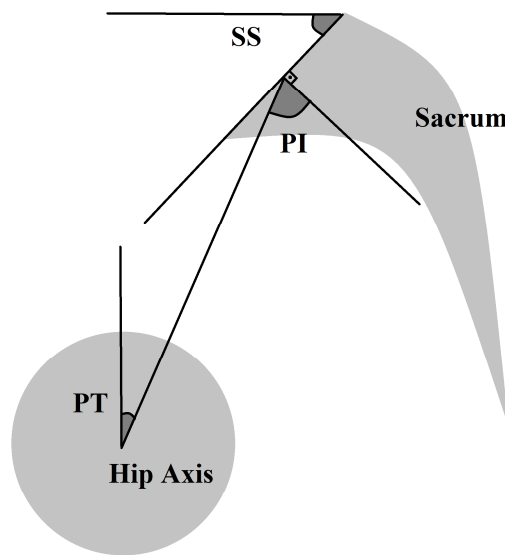


Figure 1: Schematic diagram of the spinopelvic parameters, according to the authors. PT= Pelvic Tilt. SS= Sacral Slope. PI= Pelvic Incidence.

Scoliosis was defined by the presence of any lateral curvature of the spine above 10° by the Cobb method. The presence of vertebral fracture was verified by the semi-quantitative method of Genant (8). Positive findings were independently reviewed by a second evaluator, a radiologist with experience in musculoskeletal pathology, and discordant cases were resolved by consensus.

Sagittal spinal deformities, determinants of sagittal imbalance, were determined by 4 criteria: dorsal or thoracic kyphosis $>50^{\circ}$, mismatch between PI and LL greater than 10° (PI-LL $>10^{\circ}$), PT $>20^{\circ}$ and SVA $>5\text{cm}$ (9,10).

After analysis of descriptive parameters, for comparison between groups the t-test or Mann Whitney were used, according to the distribution of data. The comparison of

categorical variables was performed by Fisher's exact test, and for the correlation study the Pearson coefficient. The evaluation was performed using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), version 22.0, using as significance level $p < 0.05$.

RESULTS

Acromegaly features

The sample consisted of 58 patients, 35 (60.3%) men, with age at study entry 50.8 ± 12.7 (27-74) years and age at diagnosis of acromegaly 42.4 ± 12.5 years. MRI evaluation of the sellar region showed 49 macroadenomas (84.5%) and tumor invasion to the cavernous and/or sphenoid sinuses in 39.3% of the cases. Prolactin was elevated in 20 (34.4%) patients, up to 100 ng/mL in 11, between 101 and 200 ng/mL in 5 and above 200 ng/mL in 4.

Except for one patient, the others underwent pituitary adenectomy and, in 3 cases, surgical reintervention. The Ki-67 index in tumor samples, available in 25 cases, was equal to or greater than 3% in 36% of them, with a maximum value of 8%. Radiotherapy was performed on 5 subjects.

In the last evaluation, complementary drug therapy was used in 40 cases: octreotide in 18 (45%), association of octreotide and cabergoline in 21 (52.5%) and, in 1 case, cabergoline alone.

In the last image, 46.6% had no tumor in the sellar region, 31% had tumor residue without extension or invasion and 20.7% had invasion to the cavernous (n= 11) or sphenoid sinus (n= 1).

Of the total sample, 16 (27.6%) individuals were cured considering IGF-1 level below 1.2 ULN (Upper Limit of Normality), GH less than 1 ng/mL and no lesion in the sellar region; 23 individuals showed biochemical control with drug use, according to the same criteria, constituting a total of 69.6% of individuals without active disease at the time of the evaluation.

Regarding the clinical variables, 12 cases (20.7%) had Type 2 Diabetes Mellitus and 44.8% were hypertensive. Headache was a complaint of 31% of the sample. 20.6% of the patients used 6 or more continuous medications (none to 10), and 19% of the sample used antidepressants drugs. Specific physical activity, such as walking, swimming, among others, was reported by 20.7% of individuals. Among the deficient hormonal axes, of particular interest to the study, 28 (48.3%) patients were hypogonadic, whether due to tumor-associated central etiology or primary gonadal failure such as menopausal women (with elevated gonadotropins).

Radiological Findings

Spinal fractures were diagnosed in 8 patients (13.8%), and 3 of them had two fractures, totaling 11 fractures. There was a predominance of thoracic involvement (8 vertebrae). The most affected vertebrae were T11, T12 and L3, with 2 occurrences each. The classification of fractures revealed that 10 (90.9%) were grade 1 and one grade 2. Regarding the type of bone depression, 7 fractures (63.6%) had anterior wedge compression, and 4 had medium depression. The presence of vertebral osteoporotic fracture was related to low IGF-1 ($p = 0.011$) and GH ($p = 0.014$) values at diagnosis.

Anteroposterior (AP) radiographs revealed 20 (34.5%) cases of scoliosis, all degenerative, with the apex of the curve at the lumbar spine. Curve severity ranged from 10° to 25° .

Thoracic kyphosis ranged from 20 to 73° (mean 46.7°) and in 21 cases (36.8%) was greater than 50° , one of the criteria used to define sagittal deformity. Lumbar lordosis ranged from 14 to 70° (mean 44.8°) and PI ranged from 30 to 122° (mean 53.5°). The $PI-LL > 10^{\circ}$, which is the second criteria used to define sagittal imbalance, occurred in 28 patients (48.3%). The largest difference - and theoretically the most serious - was 82° .

The SS ranged from 13 to 50° (average 33.7°) and the PT between -6 to 72° (average 19.8°). Other criteria of sagittal imbalance, $PT > 20^{\circ}$, was identified in 24 patients (41.4%).

SVA, the fourth criteria used for imbalance, ranged from -6.9 to $+14.2$ cm. Of these, 7 patients (12.1%) had $SVA > 5$ cm, meaning an excessively anterior sagittal shifting. SVA above 5cm was correlated with increasing age ($p = 0.03$) and hypogonadism ($p = 0.04$). Figure 2 exemplifies $SVA > 5$ cm (Fig.2A), $PT > 20^{\circ}$ (Fig.2B) and osteoporotic vertebral fracture (Fig.2C).

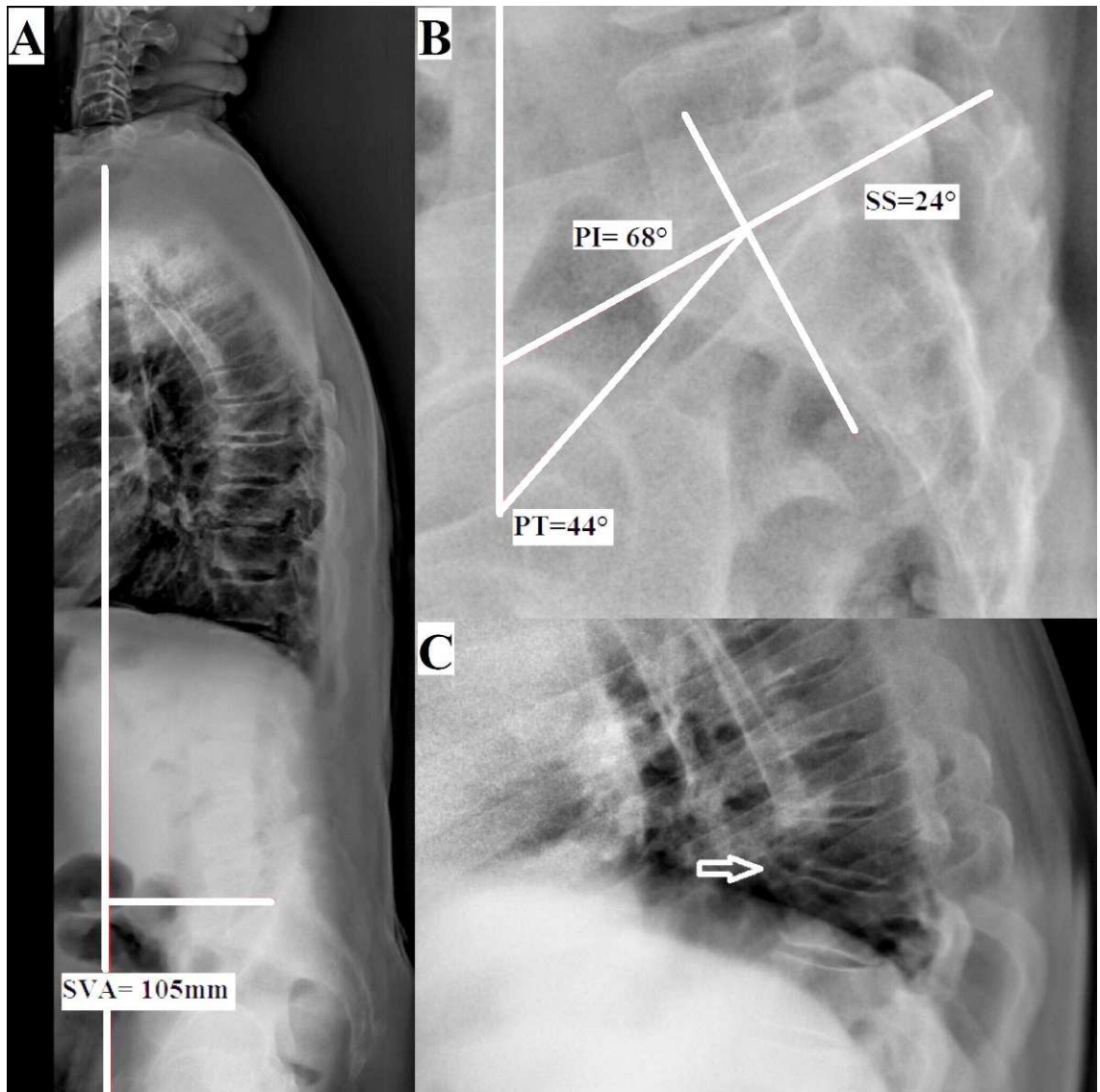


Figure 2: Radiographic findings. A- SVA=10.5 cm, with excessively anterior sagittal shifting, compatible with imbalance. B- PT=44°, with pelvic retroversion, a compensatory mechanism in sagittal imbalance. C- Genant grade 1 (mild) anterior osteoporotic fracture (arrow).

DISCUSSION

Clinical Features

The results regarding the mean age at diagnosis, the predominance of macroadenomas, the percentage of invasive adenomas and hyperprolactinemia, as well as the prevalence of headache, diabetes mellitus, arterial hypertension and hypogonadism are consistent with those described in the literature (1, 2 11-19). A possible difference is related to gender, where we find two thirds of male patients, while in other series women predominate (17).

Transsphenoidal surgery was the first therapeutic option as established (17, 20, 21), complemented by somatostatin analogs and/or dopaminergic agonists. Of the 57 patients who underwent surgery, performed by the same experienced neurosurgeon, 27.6% were considered cured, while a recent review mentions cure percentages of 44.5% for suprasellar tumors, 33% for suprasellar tumors with visual impairment and 41.5% for tumors with parasellar and/or sphenoid invasion (19). Regarding drug therapy, rigorously conducted trials demonstrate a 25-45% rate of biochemical control (5), resulting in uncontrolled disease in approximately one third of patients (3). The percentage of active disease (31.4%) observed here may reflect previous very high GH/IGF-1 values, predominance of men in the sample, and non-use of a second generation SST analog or GH receptor antagonist treatment. Factors associated with the so-called “real world” should also be taken into account, such as the result of the last IGF-1 being eventually the first postoperative evaluation, failure in the drug distribution through the State system, or return to consultation after loss follow-up, in a context where the loss of follow-up in these patients is high, up to 17.6% (22,23).

Radiological Endpoints

Osteoporotic vertebral fractures in acromegalic patients are a frequent feature in the literature (6). They occur independently of disease activity (24) and in the presence of normal Bone Mineral Density (BMD), making BMD a poor predictor of fracture risk in acromegaly. The reasons for the paradoxical skeletal fragility are the compromised bone turnover caused by the excess of GH and IGF-1 and changes in bone microarchitecture compromising its quality.

Bonadonna and colleagues (25) described fractures in acromegalic women in the proportion of 52.8% versus 30.6% in controls, while Mazziotti and colleagues (26) first described fractures in acromegalic men at 57.5% versus 22.6% in controls. Wassenaar and colleagues (27) followed by Padova and colleagues (28), Madeira and colleagues (29), and Mazziotti and colleagues (30) found respectively, 59, 39, 10.6 and 42% of fracture prevalence. In the current study, the percentage of individuals with fractures was 13.8%, close to that observed by Madeira and colleagues (29). As most studies are cross-sectional, it is difficult to determine which fractures occurred in the active phase of acromegaly and which occurred after the biochemical control of the disease. In a prospective study, Claessen and colleagues (31) observed a 20% incidence of fractures in patients with remission disease, above of what is usually found in the general population, which is about 5 to 7% in postmenopausal women. The annual incidence of osteoporotic fractures can reach 30% (5).

The location of the fractures observed here, predominantly thoracic, and their type, predominantly low grade and in the anterior edges of the vertebrae, is described in another study (27). These features possibly contribute to dorsal hyperkyphosis, a classic finding in acromegaly since its earliest descriptions (32). Some patients develop barrel-shaped thorax as a result of changes in vertebral and rib morphology (33). Vertebral

osteoporotic fractures correlated, in the present series, with low GH and IGF-1 levels at diagnosis. There are no studies relating fracture occurrence with GH/IGF-1 levels, but positively with duration of active disease (6,34). We did not find a commonly established association between fractures and hypogonadism.

Scoliosis is a common finding in diseases with high stature, including pituitary gigantism itself, as shown in the first descriptions of the disease (35), but there are few reports of scoliosis in acromegalic adults. Scarpa and colleagues (36) found 15% of lumbar scoliosis in a sample of 54 acromegalics, while in one third of our series the patients had low-grade degenerative lumbar scoliosis that, in the general population, has a lower risk of progression (37). On the other hand, kyphosis is more commonly described in acromegaly, although without exploration over the degree of its severity or the spinopelvic compensatory mechanisms that occur when it is present. While we detected thoracic hyperkyphosis in 36.8%, for Scarpa and colleagues (36) it occurred in 21% of patients with acromegaly.

In recent years, there has been an increased interest among the spine specialists over the concept of Sagittal Balance, based on the growing recognition of problems related to incongruence of sagittal plane alignment after spinal surgeries with fusion and consequent failure to treat pain. Recent analysis suggests that sagittal imbalance may be a more critical parameter for clinical symptoms than coronal imbalance and therefore, although more difficult to measure, deserves as much or more attention than scoliosis.

Chronic exposure to high levels of GH, IGF-I, and insulin can potentially alter the physiological balance of the spine, through inducing disproportion in vertebral body diameters and impaired trophism of both facet joint and intervertebral disc (36). The higher incidence of progressive osteoporotic compressions could also theoretically contribute to vulnerability for kyphotic deformity. Medical literature does not explore

sagittal balance deviations in the acromegalic population. Despite being a relatively new concept in spine surgery, still without consensus on definitive diagnostic parameters, with the 4 criteria for determining deformity and sagittal imbalance used here, the number of patients with deformity draws attention. We observed marked thoracic kyphosis in one third of cases, marked incompatibility between pelvic incidence and lumbar lordosis in almost half of the sample, excessive pelvic tilt (PT) in more than 40 percent and anteriorization of the sagittal vertical axis (SVA) in over 10% of the cases. The consequences of this may be chronic back pain, secondary to *erector spinae* overload, disc and facet degeneration in the spine, fatigue of the thigh and quadriceps extensors, accelerated arthrosis of the sacroiliac joints and lower limbs, among others. Initially retroversion of the pelvis may compensate for the loss of sagittal balance, but with time and the progression of degenerative changes, the trunk's accommodation capacity is exceeded, which is associated with increased energy expenditure for maintaining upright posture, causing functional disability (38). In the later stages, the patient depends on support for standing, such as canes, walkers, and may even lose the ability to stand and walk completely. Significant imbalance and postural deviations have been reported in acromegalic patients evaluated by photogrammetry and stabilometry (39). To the authors' knowledge, there is no data on spinopelvic balance that can be compared with the acromegalic population evaluated here.

The current study has limitations, starting with the fact that acromegaly is a rare disease, which requires multicenter studies or national registries to minimize biases usually associated with small samples. It is also mandatory a long follow up period for monitoring the progression of comorbidities. Finally, and most importantly, the results regarding sagittal balance, because they are original, need validation.

In summary, we found in a sample of acromegalics a fracture prevalence slightly higher than that observed in non-acromegalic menopausal women, and a high number of cases of lumbar degenerative scoliosis and thoracic hyperkyphosis. We highlight the findings regarding sagittal imbalance, so far not described in acromegaly. Parameters related to excessive trunk anteriorization (SVA>5cm) and compensatory mechanisms (high PT and mismatch between LL and PI) were present in a large number of cases.

Current guidelines on acromegaly already include follow up of patients with lumbar and thoracic spine X-ray every 2-3 years in the presence of risk factors or symptoms (19, 20). Screening at diagnosis with conventional radiographs is also suggested by Wassenaar and colleagues and Mazziotti and colleagues (27, 6). These indications rest on the fact that osteoporotic vertebral fractures are a warning for increased risk of hip fractures (40, 41), which do have a major impact on morbidity and mortality. In addition, acromegalic patients have a tendency to kyphotic deformity, with sagittal imbalance and its consequent compensatory mechanisms, which lead to chronic pain and functional limitations.

In conclusion, the authors introduce new parameters for the monitoring of bone comorbidities in acromegaly, suggest radiological follow up of the spine and emphasize the importance of a multidisciplinary approach in centers of excellence in the management of this disease that chronically impacts organic and emotional health, and that has great financial and social repercussions.

DECLARATION OF INTEREST

None

FUNDING

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

REFERENCES

1. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *European Journal of Endocrinology* 2004 **151** 439–446.
2. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM: An International Journal of Medicine* 2017 **110(7)** 411-420.
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017 **20(1)** 4-9.
4. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease: individualized management of acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2019 **1** 19-0124.

5. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2018 **14(9)** 552-561.
6. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocrine Reviews* 2018 **39(4)** 440-488.
7. Cobb JR. The American Academy of Orthopedic Surgeons Instructional Course Lectures. Vol. 5. Ann Arbor, MI: Edwards; 1948.
8. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993 **8(9)** 1137-1348.
9. Schwab F, Ungar B, Blondel B, Buchowski J, Coe J, Deinlein D, DeWald C, Mehdian H, Shaffrey C, Tribus C, et al. Scoliosis Research Society-Schwab adult spinal deformity classification: a validation study. *Spine* 2012 **37(12)** 1077-1082.
10. Yang C, Yang M, Chen Y, Wei X, Ni H, Chen Z, Li J, Bai Y, Zhu X, Li M. Radiographic parameters in adult degenerative scoliosis and different parameters between sagittal balanced and imbalanced ADS patients. *Medicine (Baltimore)* 2015 **94(29)** e1198.
11. Losa M, Von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clinical Endocrinology* 1997 **47(2)** 123-135.
12. Banerjee A, Patel K, Wren AM. Acromegaly - Clinical manifestations and diagnosis. *The Pharmaceutical Journal* 2003 **13** 273-278.
13. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *New England Journal of Medicine* 2006 **355(24)** 2558-2573.

14. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93** 2035–2041.
15. Trouillas J. In search of prognostic classification of endocrine pituitary tumors. *Endocrine Pathology* 2009 **25** 124-132.
16. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *International Journal of Endocrinology* 2012 **2012** 540398.
17. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99(12)** 4438-4446.
18. Dreval AV, Trigoloseva IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, Vinogradova AV, Wolffenbuttel BH. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocrine Connections* 2014 **3(2)** 93-98.
19. Collao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 **21** 5:20.
20. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99(11)** 3933-3951.
21. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, Prokop LJ, Katznelson L, Murad MH. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014 **99(11)** 4003-4014.

22. Kasuki L, Marques NV, Nuez MJ, Leal VL, Chinen RN, Gadelha MR. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary* 2013 **16(2)** 245-250.
23. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, et al. French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *European Journal of Endocrinology* 2017 **176(5)** 645-655.
24. Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valenti MT, Mottes M, Francia G, Davì MV. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. *Pituitary* 2018 **21** 56–64.
25. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005 **20(10)** 1837-1844.
26. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, Pontecorvi A, De Marinis L, Giustina A. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 **93(12)** 4649-4655.
27. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2011 **164(4)** 475– 483.
28. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2011 **8(3)** 37-43.

29. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, Fleiuss de Farias ML Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98(4)** 1734–1741.
30. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98(8)** 3402-3410.
31. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, Hamdy NA, Biermasz NR. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98(12)** 4808-4815.
32. de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016 **103(1)** 7-17.
33. AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *International Journal of General Medicine* 2018 **11** 337-343.
34. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary* 2018 **21(3)** 302-308.
35. Mammis A, Eloy JA, Liu JK. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities. *Neurosurgical Focus* 2010 **29(4)** E1.

36. Scarpa R, De Blasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, Oriente P, Lombardi G, Colao A. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89(2)** 598-603.
37. Silva FE, Lenke LG. Adult degenerative scoliosis: evaluation and management. *Neurosurgical Focus* 2010 **28(3)** E1.
38. Pratali R, Luz CO, Barsotti CEG, Santos FPE, Oliveira CEAS. Analysis of sagittal balance and spinopelvic parameters in a brazilian population sample. *Coluna/Columna* 2014 **13(2)** 108-111.
39. Lopes AJ, da Silva DP, Kasuki L, Gadelha MR, Camilo GB, Guimarães FS. Posture and balance control in patients with acromegaly: results of a cross-sectional study. *Gait and Posture*. 2014 **40(1)** 154-159.
40. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999 **14(5)** 821-828.
41. Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis International* 1999 **10(3)** 214-221.

**“HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN ACROMEGALY PATIENTS:
RESULTS FROM GENERIC AND DISEASE-SPECIFIC QUESTIONNAIRES”**

Bruno de Azevedo Oliveira^a, Bruna Araújo^b, Tainá Mafalda dos Santos^b, Bárbara
Roberta Ongaratti^a, Carolina Garcia Soares Leães Rech^b, Nelson Pires Ferreira^b, Júlia
Fernanda Semmelmann Pereira-Lima^{a,b}, Miriam da Costa Oliveira^{a,b}

a- Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

b- Centro de Neuroendocrinologia, Complexo Hospitalar Santa Casa, UFCSPA, Porto
Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author

Miriam da Costa Oliveira

Rua Sarmiento Leite, 245; sala 402, prédio 1 /90050-170 - Porto Alegre, RS

Brazil

mco@portoweb.com.br

Phone: +55-51-33039000

Fax: + 55-51-33038703

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is associated with high morbidity, but still controversial impact on overall quality of life (QoL), although it shows impairment in some specific domains of health status. **Objective:** To evaluate QoL using a generic questionnaire (SF-36) and a disease-specific one (AcroQoL) in an acromegalic cohort. **Patients and Methods:** Sixty-nine patients from a referral center for Neuroendocrinology answered the SF-36 and AcroQoL questionnaires and had their records reviewed. **Results:** In the SF-36 questionnaire, except for the Social Aspects domain, all others revealed a reduction on scores from 9.7 to 38.9%, when compared to the non-acromegalic population. Negative impact on items Pain ($p= 0.011$), Vitality ($p= 0.049$) and Social Aspects ($p= 0.045$) was related to headache; on the item General Health Status ($p= 0.033$) with hypertension and, in all domains, with the use of antidepressants (with significance ranging from $p= 0.001$ to $p=0.015$). While cure was positively correlated with Mental Health ($p= 0.023$), drug control was correlated with Mental Health ($p= 0.023$) and Functional Capacity ($p= 0.013$). In the AcroQoL questionnaire, the mean scores ranged from 54.7% to 72.8%. Headache correlated with low Physical Complaints subscale score ($p= 0.019$), and use of antidepressants with lower scores on the total AcroQoL score ($p= 0.039$) and the Physical Complaints subscale ($p= 0.003$). The GH value at diagnosis showed an inverse correlation with the total AcroQoL score ($p= 0.014$), Appearance Issues subscale ($p= 0.081$) and especially with the Personal Relations subscale ($p= 0.002$). IGF-1 values at diagnosis and GH and IGF-1 values at the last visit showed no statistical correlation with any of the questionnaires. **Conclusion:** The finding of a reduction in QoL scores with both SF-36 and AcroQoL allows us to suggest this evaluation as part of the initial evaluation and follow up in acromegaly, in order to act globally on the individual's health condition.

Keyword: Acromegaly, Quality of Life, SF-36, AcroQoL

RÉSUMÉ

Introduction: L'acromégalie est une maladie associée à une morbidité élevée, avec un impact controversé sur la qualité de vie en général, bien qu'elle montre une dégradation de certains domaines spécifiques de l'état de santé. **Objectif:** Évaluer la qualité de vie à l'aide d'un questionnaire générique (SF-36) et d'une questionnaire maladie-spécifique (AcroQoL) dans une cohorte de patients acromégaliques. **Patients et méthodes:** Soixante-neuf patients d'un centre de référence en neuroendocrinologie ont répondu aux questionnaires SF-36 et AcroQoL, et leurs dossiers cliniques ont été examinés. **Résultats:** Dans le questionnaire SF-36, à l'exception du domaine Vie Relationnelle, les autres ont montré une réduction des scores de 9,7 à 38,9%, par rapport à une population non acromégalique. L'impact négatif sur les domaines Douleur ($p=0,011$), Vitalité ($p=0,049$) et Vie Relationnelle ($p=0,045$) étaient liés à des maux de tête; sur le domaine Santé Perçue ($p=0,033$) avec hypertension et sur tous les domaines, avec l'utilisation d'antidépresseurs (avec une signification allant de $p=0,001$ à $0,015$). Alors que la guérison ($p=0,023$) était positivement corrélée avec le domaine Santé Psychique, le contrôle de la maladie avec des médicaments était en corrélation avec Santé Psychique ($p=0,023$) et Activité Physique ($p=0,013$). Dans le questionnaire AcroQoL, les scores moyens allaient de 54,7% à 72,8%. La présence de maux de tête était en corrélation avec le score bas dans la sous-échelle Plaintes Physiques ($p=0,019$) et l'utilisation d'antidépresseurs avec des scores bas de l'AcroQoL total ($p=0,039$) et dans sa sous-échelle Plaintes Physiques ($p=0,003$). La valeur de GH au moment du diagnostic a montré une corrélation inverse avec le score total d'AcroQoL ($p=0,014$), la sous-échelle des problèmes d'Apparence ($p=0,081$) et en

particulier avec la sous-échelle Relations Personnelles ($p=0,002$). Les valeurs d'IGF-1 au moment du diagnostic et celles de GH et d'IGF-1 lors de la dernière visite n'ont montré aucune corrélation statistique avec aucun des questionnaires. **Conclusion:** La constatation d'une réduction des scores de qualité de vie avec le SF-36 et l'AcroQoL nous permet de suggérer que cette exploration fasse partie du diagnostic et du suivi de routine en acromégalie, afin d'agir globalement sur l'état de santé de l'individu.

Mots clés: Acromégalie, Qualité de vie, SF-36, AcroQoL

1. INTRODUCTION

Acromegaly is a rare disease caused by excessive secretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). In more than 70% of cases it is caused by a pituitary macroadenoma [1,2]. It has an estimated prevalence of 28-137 cases per million [3]. The most characteristic clinical features are those that occur in soft tissues, skin, bones and joints, although there is a wide spectrum in the intensity of these findings. While mortality associated with acromegaly is progressively normalizing [4], possibly due to drug treatment, morbidity is still high, mainly related to hypertension, diabetes mellitus, sleep apnea and arthropathy [5].

The quality of life (QoL) of acromegalic patients is compromised in several aspects, either evaluated by general or disease-specific questionnaires [6]. In most studies, the three general mechanisms that commonly affect QoL in Acromegaly are physical effects, psychological effects, and treatment-related effects [7]. Physical effects include joint problems [8], the presence of obesity [9], headache [10], and neuropathic pain [11]. Psychological effects include chronicity of the disease, hormonal hypersecretion itself, and depression [12]. Regarding treatment, the different degrees of biochemical control,

use of injectable drugs, effects of radiotherapy and the interference of possible GH deficiency resulting from treatment are involved.

The aim of this study was to evaluate QoL in acromegalic patients, willing to consolidate the relevance of the systematic application of questionnaires in the diagnosis and follow up of these patients.

2. PATIENTS AND METHODS

The study included 69 acromegalic patients recruited between April 2017 and May 2019, from a cohort in a referral Neuroendocrinology Center in Southern Brazil. The project was approved by the Institution's Research Ethics Committee and all patients signed an informed consent form.

Medical records were reviewed for clinical, laboratory and imaging information. The diagnosis of acromegaly was established on clinical and hormonal bases (baseline and/or suppressed $\text{GH} < 1 \text{ ng/mL}$ and IGF-1 above the upper limit of normality corresponding to gender and age).

The patients underwent an interview with the same physician for the Short-Form Health Survey (SF-36) [13] and Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) [14]. The SF-36 results were compared with the average non-acromegalic population score [15]. AcroQoL results were assessed by the total score and the questionnaire analysis in three subscales (Physical Complaints, Appearance Issues, and Personal Relations) as described by Felt et al. (2015) [16].

After analysis of descriptive parameters, for comparison between groups the t-test or Mann Whitney were used, according to the distribution of data. The comparison of

categorical variables was performed by Fisher's exact test, and for the correlation study the Pearson coefficient. The evaluation was performed using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), version 22.0, using $p < 0.05$ as significance level.

3. RESULTS

3.1 Acromegaly features

The sample consisted of 69 patients, 43 males (62.3%), with a study entry age of 50.7 ± 12.8 (24-76) years and age at the diagnosis of acromegaly of 42.3 ± 12.8 years. MRI evaluation of the sellar region showed 57 macroadenomas (86.4%) and tumor invasion to the cavernous and/or sphenoid sinuses in 38.8% of the cases. Prolactin was elevated in 23 (33.3%) patients, up to 100 ng/mL in 12, between 101 and 200 ng/mL in 6 and above 200 ng/mL in 5.

With the exception of 3 patients, the others underwent pituitary adenectomy and, in 4 cases, surgical reintervention. The Ki67 index in tumor samples, available in 31 cases, was equal to or greater than 3% in 29% of them, with a maximum limit of 8%. Radiotherapy was performed on 8 subjects.

In the last evaluation, complementary drug therapy was used in 48 cases: octreotide in 23 (33.8%), octreotide and cabergoline in 24 (35.3%) and, in 1 case, cabergoline alone.

In the last image, 47% had no tumor in the sellar region, 30.4% had tumor residue without extension or invasion, and 18.6% had invasion to the cavernous (n= 14) or sphenoid sinus (n= 1).

Of the total sample, 19 (28.4%) individuals were cured considering IGF-1 level below 1.2 ULN (Upper Limit of Normality), GH less than 1 ng/mL and no lesion in the sellar region; another 28 had biochemical control with drug use, according to the same criteria, constituting a total of 68.1% of individuals without active disease at the time of the evaluation.

Regarding the clinical variables, 16 cases (23.2%) had Type 2 Diabetes Mellitus and 43.5% were hypertensive. Headache complained of 33.3% of the sample. 29.9% of the patients used 6 or more continuous medications (none to 10), and 17.6% of the sample used antidepressant drugs. Specific physical activity, such as walking, swimming, among others, was reported by 17.9% of individuals. Thirty-three (47.8%) patients were hypogonadic.

3.2 Quality of life

3.2.1 SF-36 questionnaire

Regarding the SF-36 domains, the means were: Functional Capacity: 66.5 (10 to 100); Physical Functioning: 53.9 (0 to 100); Pain: 52.5 (0 to 100); General Health Status: 59.6 (15 to 97); Vitality: 51.8 (0 to 100); Social Functioning: 67.2 (0 to 100); Emotional Functioning: 55.5 (0 to 100) and Mental Health: 61.8 (4 to 100). These values correspond, respectively, to a decrease of 13.7, 38.9, 38.1, 32.2, 31.8, 27.6 and 9.7% of the average score of the non-acromegalic population, except for Social Functioning, which showed an increase of 11.4% in the score.

When each SF-36 domain was analyzed in relation to gender, we found more compromised values in women in the Emotional Functioning (mean 67.9 in men and 43.2

in women, $p = 0.052$) and Mental Health (mean 69.1 in men, and 57.5 in women, $p = 0.078$). The patients' age was inversely correlated with the Functional Capacity domain ($p = 0.011$) and showed borderline correlation with the Vitality domain ($p = 0.069$).

The Pain ($p = 0.011$), Vitality ($p = 0.049$) and Social Functioning ($p = 0.045$) domains were significantly smaller in patients with headache. The presence of hypertension was associated with lower scores in the General Health Status domain ($p = 0.033$).

No relationship was found between size and degree of tumor invasiveness, or radiotherapy treatment, with SF-36 parameters. Similarly, the presence of hypogonadism did not determine significant impairment in QoL scores.

The number of medications used by the patient correlated with worse scores in the Pain domain ($p = 0.013$) and showed a borderline association ($p = 0.087$) with worse scores in the Physical Functioning domain. The use of antidepressant drugs showed a statistically significant correlation with lower QoL scores on all SF-36 parameters, with significance ranging from $p = 0.001$ to 0.015 .

Cured acromegaly patients, compared to uncured ones, had significantly better scores in the Mental Health domain ($p = 0.023$), which was also verified in those with acromegaly drug control ($p = 0.018$). In the latter, there was also a significant improvement in Functional Capacity ($p = 0.013$).

3.2.2 AcroQoL Questionnaire

In AcroQoL the values obtained were: Total Score: 61.3% (12 to 92%), Physical Complaints: 56.9% (6 to 97%), Appearance Issues: 54.7% (13.5 to 100%) and Personal Relations: 72.8% (10.7 to 100%).

The presence of headache had a significant correlation with the low score of the Physical Complaints subscale ($p= 0.019$). The use of antidepressants showed a statistically significant correlation with lower scores on the total AcroQoL score ($p= 0.039$) and the Physical Complaints subscale ($p= 0.003$).

The GH value at diagnosis showed an inverse correlation with the total AcroQoL score ($p= 0.014$), Appearance Issues ($p= 0.081$) and especially in the Personal Relations subitem ($p= 0.002$). IGF-1 values at diagnosis and GH and IGF-1 values at the last visit showed no statistical correlation with QoL scores.

4. DISCUSSION

4.1 Clinical Features

The clinical characteristics at diagnosis, tumor variables, therapeutic modalities and evolution of patients with acromegaly in the current sample are in agreement with those described in the literature, except for gender, where we find two thirds of male patients, while in other series women predominate [17]. The average age at diagnosis at the beginning of the fifth decade is as expected [18,19], as well as the large predominance of macroadenomas, which usually exceed 70% [1, 17, 20] and the percentage of invasive adenomas, similar to that reported by Trouillas et al. (2009) [21]. Prolactin, by cosecretion or compression of the pituitary stem, is observed in one third of patients [22,23]. The

percentage of comorbidities is also equivalent to that described in the literature, that is, for Diabetes Mellitus between 19 and 52% of acromegalics [24], arterial hypertension by up to 40% [2] and hypogonadism in 41% [17]. Still noteworthy is the number of medications used, especially antihypertensive drugs, oral antidiabetics, lipid-lowering agents and antidepressants, in addition to replacement with levothyroxine, corticosteroids and testosterone. Multipharmacy is one of the concerns expressed by Bollerslev et al. (2019) [4].

Transsphenoidal surgery was the first therapeutic option as established [5, 25, 26]. Of the 66 patients who underwent surgery, performed by the same experienced neurosurgeon, 31.8% were considered cured, while 40 to 60% is the number expected for macroadenomas as a whole [17,25,26]. However, cure rates decrease to 44.5% in suprasellar tumors, 33% in suprasellar tumors with visual impairment, and 41.5% in tumors with parasellar and/or sphenoid invasion [27]. Prior high GH/IGF-1 values and male predominance in this series are also associated with more modest surgical outcomes. Regarding drug therapy, rigorously conducted trials show a 25-45% rate of biochemical control [5], resulting in uncontrolled disease in approximately one third of patients [3]. Drugs commonly used when octreotide fails, like the second-generation SST analog pasireotide, or the GH receptor antagonist pegvisomant were not used in this series. Factors associated with the so-called “real world” should also be taken into account, such as the result of the last IGF-1 being eventually the first postoperative evaluation, failure in the drug distribution through the State system, or return to consultation after loss follow-up, in a context where the loss of follow-up in these patients is high, up to 17.6% [28,29].

4.2 Quality of Life Endpoints

Acromegaly is generally associated with decreased QoL due to the chronic nature of the disease and its comorbidities and, for some authors, there is similarity between the results observed in acromegaly and those found in other chronic diseases, endocrinological or not [30-32]. QOL is compromised in acromegalics whether measured by general health-related questionnaires or by a specific questionnaire [6]. In the present study we chose to use SF-36 as a generic instrument and AcroQoL as a specific acromegaly instrument.

The scores observed in this series with SF-36 are very similar to those observed by Dantas et al. (2013) [33], in Brazilian acromegalics, all below those found in the normal population [15], except for Social Aspects, which, as for Dantas et al. (2013) [33], is rated higher than expected.

In SF-36, the worst QoL scores in women (statistically significant in the Emotional Aspects and Mental Status subitems) and in the older individuals (significant in the Functional Capacity and Vitality subitems), in our sample, are compatible with the findings in the non-acromegalic population [34].

Among the comorbidities, hypertension was related to worse QoL in the SF-36 sub-item General State of Health, which is expected, since hypertension is an important complicating factor in acromegaly, being related to increased morbidity and mortality [35].

Since the initial study using AcroQoL [36], several authors have described QoL impairment using this tool. However, the literature is conflicting regarding the factors that affect QoL, possibly due to the different study designs and the limited number of

longitudinal studies, making the timing of the evaluation heterogeneous in relation to the phase of the disease.

The average total score obtained through AcroQoL in this series, 61.3%, is similar to that reported in a recent systematic review, including 51 publications [9]. The authors observed that the average AcroQoL score in cross-sectional studies was 62.7%, in longitudinal studies was 61.4% and in intervention studies 58.6%. In some cross-sectional studies, a negative relationship was found between QoL and age, female gender, depression and body mass index (BMI), a positive relationship with education level and tumor size in others, and inconsistencies regarding the relationship of QoL and biochemical control, GH level, IGF-1 and the various treatment modalities. The authors in this review concluded that the negative role of depression and BMI scores on QoL, and the lack of support for biochemical parameters, hypopituitarism or therapeutic modalities of acromegaly on QoL, were significant.

Still within clinical comorbidities, the current study draws attention to headache, which was related to worse scores in several domains of SF-36 and AcroQoL. In acromegaly, headache occurs regardless of the size of the adenoma and is the second most common symptom at presentation [27], according to some authors, even more frequently than visual problems [37].

The specific use of antidepressant drugs was related to reduced scores in all SF-36 and AcroQoL items. Acromegaly is a chronic disease where a higher prevalence of mood swings and depression is expected. Acromegalics with active disease have higher rates of anxiety and depression compared to other health dimensions in QoL questionnaires [36], and even patients with biochemically controlled disease have a higher rate of depression than the normal population [38]. Depression, when present in

acromegaly, seems to influence QoL more negatively than biochemical factors themselves [12].

Physical domain issues significantly impact QoL on acromegaly, regardless of disease control, since even patients with cured or controlled disease have a lower perception of QoL than the general population in SF-36 physical function subitems [39]. Even when compared to patients with non-functioning pituitary adenomas and prolactinomas, acromegalics have more body pain, and poorer scores on SF-36 general health, vitality, capacity and physical functioning domains [40].

One of the most important causes of morbidity and functional disability in acromegaly is arthropathy [41], with pain and joint stiffness affecting up to 94% of patients [42]. According to Biermasz et al. (2005) [8] the presence of joint problems is the main comorbidity that contributes to decreased QoL scores in patients with long-standing remission disease. The study by Wassenaar et al. (2010) [42] reports that osteoarthritis is related to worse QoL, with the spine being the most commonly affected joint (65%), followed by the hand (46%), with spinal pain having an important impact on physical and psychological well-being of these patients.

The current finding that cured or drug-controlled patients obtained better scores on QoL questionnaires is consistent with some studies that describe QoL more impaired in the active phase of acromegaly [43,44]. While a significant correlation between IGF-I levels and the AcroQoL score was demonstrated, especially in those individuals with IGF-I above 30% of the upper limit of normality [45], here we only observed this correlation with the GH values.

In the literature, the best scenario for QoL improvement is when the acromegaly control is obtained only with neurosurgery [44], since QoL worsens with the addition of

pharmacological treatments and radiotherapy [38]. Although drug treatment improves both comorbidities and QoL itself, the chronic need for monthly injections of somatostatin analogues has been related to worsening subjective QoL perception [6]. Further studies are needed to establish the individual impact of different pharmacological regimens and their combination on QoL [7, 43].

We did not find in our sample a negative effect of radiotherapy on QoL, reported by other authors [8, 42, 46]. There is no consensus whether this is due to the more aggressive characteristics of the disease, which remained active after surgery and drug therapy, or the particular effects of this type of treatment [46]. Currently, it is assumed that the treatment of acromegaly, with or without combined surgery with medication and radiotherapy, improves, but does not normalize patients' QoL.

5. CONCLUSION

The main limitation of the current study is that acromegaly is a rare disease, frequently associated with investigations in small samples, commonly biased. Even coexisting with this possibility, the results showed a reduction in QoL scores with both SF-36 and AcroQoL. The negative role of headache, the use of antidepressants and the lack of biochemical control over QoL draws attention. Until the extent of QoL impairment in acromegaly is established through multicenter and longitudinal studies, the authors suggest the systematic inclusion of QoL questionnaires in the diagnosis and follow-up of these patients.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

6. REFERENCES

1. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151:439–46.
2. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM.* 2017;110(7):411-20. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcw004>
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 Feb; 20(1):4-9.
4. Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. Management of endocrine disease: individualized management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;EJE-19-0124.R1. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0124>
5. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552-61. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
6. Postma MR, Netea-Maier RT, van den Berg G, Homan J, Sluiter WJ, Wagenmakers MA, et al. Quality of life is impaired in association with the need for prolonged postoperative therapy by somatostatin analogs in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):585-92. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0853>
7. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):185-8. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0761-y>

8. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2297>
9. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, et al. Predictors of Quality of Life in acromegaly: No consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:40. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00040>
10. Mangupli R, Camperos P, Webb SM. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(6):495-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0533-x>
11. Dimopoulou C, Athanasoulia AP, Hanisch E, Held S, Sprenger T, Toelle TR, et al. Clinical characteristics of pain in patients with pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2014 Nov;171(5):581-91. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0375>
12. Geraedts VJ, Dimopoulou C, Auer M, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;5:229. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00229>
13. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:143-50.

14. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004;27;2:13-22. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1477-7525-2-13>
15. Jenkinson C, Layte R, Coulter A, Wright L. Evidence for the sensitivity of the SF-36 health status measure to inequalities in health: results from the Oxford healthy lifestyles survey. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50(3):377-80. <https://doi.org/10.1136/jech.50.3.377>
16. Felt JM Jr, Depaoli SA, Pereira AM, Biermasz NR, Tiemensma J. Total score or subscales in scoring the acromegaly quality of life questionnaire: using novel confirmatory methods to compare scoring options. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):37-42. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0228>
17. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4438-46. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2670>
18. Banerjee A, Patel K, Wren AM. Acromegaly - Clinical manifestations and diagnosis. *Pharm J*. 2006; 13:273–78.
19. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2035–41. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2149>
20. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra062453>

21. Trouillas J. In search of prognostic classification of endocrine pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2009;25:124-32. <https://doi.org/10.1007/s12022-014-9322-y>
22. Losa M, Von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. *Clin Endocrinol.* 1997;47(2):123–35.
23. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398. <https://doi.org/10.1155/2012/540398>
24. Dreval AV, Trigoloso IV, Misnikova IV, Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014;3(2):93-8. <https://dx.doi.org/10.1530%2FEC-14-0021>
25. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
26. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, Farah WH, Wang Z, Farah MH, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):4003-14. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2900>
27. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
28. Kasuki L, Marques NV, Nuez MJ, Leal VL, Chinen RN, Gadelha MR. Acromegalic patients lost to follow-up: a pilot study. *Pituitary.* 2013;16(2):245-50. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0412-x>

29. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):645-55. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1064>
30. Szcześniak D, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Rymaszewska J. The quality of life and psychological, social and cognitive functioning of patients with acromegaly. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):167–72. <https://doi.org/10.17219/acem/38156>
31. Webb SM, Badia X. Quality of life in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):106–11. <https://doi.org/10.1159/000375451>
32. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Charizopoulou M, Selalmatzidou D, Karathanasi E, Poulasouchidou M, et al. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* 2014;47(2):564–71. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0166-5>
33. 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.
34. Laguardia J, Campos MR, Travassos C, Najar AL, Anjos LA, Vasconcellos MM. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Rev Bras Epidemiol.* 2013;16(4):889-97.
35. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):239-49.

36. Webb SM, Badia X, Surinach NL. Spanish AcroQoL Study Group Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):269-77. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02214>
37. Giustina A, Gola M, Colao A, De Marinis L, Losa M, Siculo N, et al. The management of the patient with acromegaly and headache: a still open clinical challenge. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):919-24. <https://doi.org/10.1007/BF03346442>
38. Yoshida K, Fukuoka H, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, et al. The quality of life in acromegalic patients with biochemical remission by surgery alone is superior to that in those with pharmaceutical therapy without radiotherapy, using the newly developed Japanese version of the AcroQoL. *Pituitary.* 2015;18(6):876-83.
39. Wexler T, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, et al. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2471-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2671>
40. Van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Crossmit EP, van Aken MO, Havekes B, Pereira AM, Pijl H, Smit WH, Romijn JA. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008B Nov; 69(5):775-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x>
41. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews.* 2004;25:102–52. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>

42. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Jun; 20(3):226-33. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.02.003>
43. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein AA, Biermasz NR. Quality of life (QoL) impairments in patients with a pituitary adenoma: a systematic review of QoL studies. *Pituitary.* 2005;18:752-76. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0636-7>
44. Matta MP, Couture E, Cazals L, Vezzosi D, Bennet A, Caron P. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):305–10. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0697>
45. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, et al. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(3):358-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02891.x>
46. Van der Klaauw AA, Biermasz NR, Hoftijzer HC, Pereira AM, Romijn JA. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008A Jul; 69(1):123-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03169.x>

10. Considerações finais

Neste estudo, numa amostra de acromegálicos, evidenciamos uma prevalência de fraturas acima do observado em mulheres não acromegálicas na menopausa, e um número elevado de casos de escoliose degenerativa lombar e hipercifose torácica. Possuem destaque os achados em relação ao desequilíbrio sagital, até o momento não descritos na acromegalia. Parâmetros relacionados com a excessiva anteriorização do tronco (EVS>5cm) e mecanismos compensatórios (VP elevada e *mismatch* entre LL e IP) estiveram presentes em acentuado número de casos.

Os resultados também mostraram redução nos escores de QV tanto com o SF-36 como com o AcroQoL. Chama a atenção o papel negativo da cefaleia, do uso de antidepressivos e da ausência de controle bioquímico sobre o escore total da QV.-

Dos parâmetros de deformidade aqui observados, apenas a anteriorização do eixo vertical e a versão excessiva da bacia impactaram na qualidade de vida, parâmetros esses não rotineiramente laudados pelos radiologistas.

Concluindo, introduzimos novos parâmetros para o acompanhamento das comorbidades ósseas na acromegalia e ressaltamos a importância do exame radiológico da coluna vertebral no diagnóstico e acompanhamento desta doença que impacta cronicamente a saúde orgânica e emocional e que possui grande repercussão financeira e social.

Apêndice das considerações finais

Um dos objetivos do estudo, conforme pág 60 da Dissertação (Objetivo Específico: Avaliar o impacto das alterações de coluna vertebral na Qualidade de Vida), gerará um terceiro trabalho.

Os resultados que atendem o Objetivo citado seguem abaixo:

Relação entre os achados radiológicos e a Qualidade de Vida:

Houve associação estatística significativa entre a presença de fratura vertebral e baixos escores no domínio Aspectos Sociais do SF-36 ($p=0,046$). Entre os critérios de deformidade da coluna, o EVS se associou a piores escores nos domínios Capacidade Funcional ($p=0,01$), Aspectos Físicos ($p=0,02$) e Dor ($p=0,02$). A $VP>20^\circ$ se associou a pior pontuação no domínio Vitalidade do SF-36 ($p=0,01$) e mostrou correlação estatística limítrofe para pior pontuação nos domínios Estado Geral de Saúde ($p=0,05$) e Saúde Mental ($p=0,07$). Não foi detectada nenhuma associação entre parâmetros radiológicos e QV medida através do AcroQoL.

Anexos

Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) conforme parecer substanciado nº 1.894.960 (CAAE: 63282616.5.0000.5345) e está de acordo com as normas brasileiras estabelecidas para pesquisas com seres humanos. Foram respeitados os requisitos quanto a confidencialidade das informações de acordo com determinação feita pela Resolução 466/12, mantendo-se o compromisso ético e legal do anonimato e sigilo dos dados dos prontuários. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Prezado participante:

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo chamado: **“Estudo das Deformidades da Coluna Vertebral e suas Repercussões Funcionais e na Qualidade de Vida de Pacientes com Acromegalia”**

O objetivo desse estudo é investigar a presença de alterações como fraturas e deformidades, como cifose e escoliose, na coluna vertebral de portadores de acromegalia, e como essas possíveis alterações atrapalham na sua qualidade de vida. O estudo pode contribuir para identificarmos os problemas de coluna mais comuns na acromegalia e a partir daí, elaborarmos estratégias para prevenir, diagnosticar e tratar de maneira mais eficaz essas alterações.

O (A) senhor (a) deverá responder a dois questionários, um específico com perguntas sobre a qualidade de vida em pacientes com acromegalia, e outro com perguntas mais relacionadas com sintomas da coluna. Cada questionário demora aproximadamente 5 minutos para ser respondido. Se tiver alguma dúvida ou dificuldade poderemos auxiliá-lo (a). Além disso, solicitaremos um raio-x panorâmico da coluna, o qual analisaremos minuciosamente diversos parâmetros. Caso o senhor (a) já tenha feito este raio-x no último ano não será necessário repeti-lo. Avaliaremos ainda alguns dados do seu prontuário médico, como resultados de exames e tipos de tratamento que já recebeu.

O (A) senhor (a) tem plena liberdade de desistir de participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma, bastando para isso apenas entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas, com a garantia total de sigilo e confidencialidade. Os resultados deste estudo poderão ser apresentados em congressos ou revistas científicas, entretanto, serão divulgados sem revelar nomes, ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

O participante não receberá nenhum tipo de compensação financeira por sua participação neste estudo, entretanto todas as despesas, como raios-x, questionários, ou eventuais danos durante a pesquisa serão a cargo dos pesquisadores, sem nenhum custo ao paciente. Todos os participantes do estudo receberão uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Projeto aprovado de Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - CEP/UFCSPA

Telefone: 51-3303-8804

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245 – CEP 90050-170 - Porto Alegre - RS

Após receber explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos, concordo em ser voluntário (a) e fazer parte dessa pesquisa.

Participante: _____

Pesquisador Responsável: _____

Bruno de Azevedo Oliveira. Fone: (51)3230-2612 / (51)99920-7979

Porto Alegre, _____ de _____ de 201__.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS DEFORMIDADES DA COLUNA VERTEBRAL E SUAS REPERCUSSÕES FUNCIONAIS E NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM

Pesquisador: Miriam da Costa Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63282616.5.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa:

Data do Envio: 01/02/2018

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.547.797

Apresentação da Notificação:

Trata-se da entrega do relatório parcial do projeto de pesquisa intitulado " ESTUDO DAS DEFORMIDADES DA COLUNA VERTEBRAL E SUAS REPERCUSSÕES FUNCIONAIS E NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ACROMEGALIA ", aprovado previamente por este CEP.

Objetivo da Notificação:

Entrega de relatório parcial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

É descrito que o projeto encontra-se em execução, onde até o momento não houve alteração na execução que influenciasse no objetivo ou em questões éticas avaliadas previamente. Foram

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 2.547.797

realizados: aplicação do TCLE, questionários de QV, solicitação dois RX, cálculo dos escores de QV; mensuração dos parâmetros radiológicos e levantamento bibliográfico.

Até o momento foram encontrados os seguintes resultados: 31 pacientes incluídos, sendo que 21 já realizaram os RX, assinaram os TCLE e responderam os questionários. Já puderam ser observados alguns desvios posturais, mas ainda sem levantamento estatístico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de relatório de pesquisa parcial foi entregue com preenchimento adequado,

Recomendações:

Recomenda-se aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer ratificado pelo Colegiado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio_parcial.pdf	01/02/2018 17:16:43	Miriam da Costa Oliveira	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Março de 2018

Assinado por:
ELIANE DALLEGRAVE
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Anexo: Comprovante de aceitação de artigo para publicação.

19/09/2019

Mail - Bruno Azevedo - Outlook

Fwd: Decision on your manuscript #PITU-D-19-00176

De: "Pituitary (PITU)" <em@editorialmanager.com>
Data: 18 de setembro de 2019 11:04:23 BRT
Para: "Miriam da Costa Oliveira" <mco@portoweb.com.br>
Assunto: **Decision on your manuscript #PITU-D-19-00176**
Responder A: "Pituitary (PITU)" <subaysala.ravichandran@springernature.com>

Dear Dr. Oliveira:

We are pleased to inform you that your manuscript, "The acromegalic spine: fractures, deformities and spinopelvic balance" has been accepted for publication in Pituitary.

Your paper will immediately be sent for typesetting and scheduled for rapid publication online and in the next available print issue. Please always include your manuscript number, #PITU-D-19-00176, whenever inquiring about your manuscript status.

Thank you for submitting your interesting work to Pituitary.

Best wishes,

Shlomo Melmed MD
Editor-in-Chief
Pituitary

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/pitu/login.asp?a=r>). Please contact the publication

Anexo: Comprovante de submissão de artigo para publicação

29/08/2019

Mail - Bruno Azevedo - Outlook

ENC: ANDO - Submission Confirmation

Miriam Oliveira <mco@portoweb.com.br>

Wed 8/28/2019 1:06 AM

To: 'Bruno Azevedo' <correiodobrunoazevedo@hotmail.com>; 'Barbara Ongaratti' <b.ongaratti@gmail.com>

-----Mensagem original-----

De: em.ando.0.658baf.281948df@editorialmanager.com
 <em.ando.0.658baf.281948df@editorialmanager.com> Em nome de Annales d'Endocrinologie
 Enviada em: terça-feira, 27 de agosto de 2019 21:25
 Para: Miriam da Costa Oliveira <mco@portoweb.com.br>
 Assunto: ANDO - Submission Confirmation

Editorial Manager
 Annales d'Endocrinologie
 Health-Related Quality of Life in Acromegaly Patients: Results from Generic and Disease-specific
 Questionnaires Dr Miriam da Costa Oliveira

Dear Dr Miriam da Costa Oliveira,

Your submission entitled "Health-Related Quality of Life in Acromegaly Patients: Results from
 Generic and Disease-specific Questionnaires" has been received by Annales d'Endocrinologie

You may check on the progress of your paper by logging on to the Editorial Manager as an
 author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/ando/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial Manager
 Annales d'Endocrinologie

TECHNICAL TIPS:

- 1) Please ensure that your e-mail server allows receipt of e-mails from the domain "elsevier.com", otherwise you may not receive vital e-mails.
- 2) We would strongly advise that you download the latest version of Acrobat Reader, which is available free at: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>
- 3) To allow some windows of Editorial Manager, you need to activate the "pop up". Please check the configuration of your browser Internet, and which of any extra tool bar as "Yahoo! Bar" or "Google bar". For these tool bars, please ensure that the control of the pop up is not activated.
- 4) For first-time users of Editorial Manager, detailed instructions and a 'Tutorial for Reviewers' are available at: <https://www.editorialmanager.com/ando/>.

29/08/2019

Mail - Bruno Azevedo - Outlook

Editorial Manager
Annales d'Endocrinologie
Health-Related Quality of Life in Acromegaly Patients: Results from Generic and Disease-specific Questionnaires Dr Miriam da Costa Oliveira

Cher(e) Dr Miriam da Costa Oliveira,

Nous avons bien reçu votre article intitulé :
"Health-Related Quality of Life in Acromegaly Patients: Results from Generic and Disease-specific Questionnaires"

Cet article sera rapidement soumis au comité de rédaction et nous vous ferons parvenir son avis dans les meilleurs délais.

Vous pouvez suivre l'évolution de votre manuscrit en vous connectant en tant qu'auteur sur le site d'EM à l'adresse <https://www.editorialmanager.com/ando/>.

En vous remerciant de votre confiance, et de l'intérêt que vous portez à la revue.

Bien cordialement,

La Rédaction
Annales d'Endocrinologie

IMPORTANT:

- 1) Merci de vous assurer que votre serveur de mail ne vous interdit pas la réception de courriers électroniques envoyés par « elsevier.com », vous pourriez ne pas recevoir certains courriers importants.
- 2) Il vous est fortement recommandé d'avoir la dernière version d'Acrobat Reader, qui est disponible gratuitement sur : <http://www.adobe.fr/products/acrobat/readstep2.html>
- 3) Pour accéder à certaines pages importantes du site, il faut activer les « pop up ». Veuillez bien à vérifier la configuration de votre navigateur Internet, et celle des barres de navigation telles que « Yahoo ! Tool bar », ou « Barre d'outils Google », et à désactiver le blocage des « pop up » sur le site de la revue. Cela ne vous expose à aucun risque.
- 4) Pour une première utilisation du système éditorial Elsevier (EM), un mode d'emploi et un guide sont disponibles sur la page d'accueil du site : <https://www.editorialmanager.com/ando/>.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ando/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Este email foi escaneado pelo Avast antivirus.