

**FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO
DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO DOS PACIENTES
ACROMEGÁLICOS**

ADRIANA MARIA GUIMARÃES SÁ

**FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO
DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO DOS PACIENTES
ACROMEGÁLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva como requisito para obtenção da Qualificação.

Orientadora: Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Co-orientador: Dr. Manuel dos Santos Faria

SÃO LUÍS

2017

ADRIANA MARIA GUIMARÃES SÁ

**FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA E AVALIAÇÃO
DOS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO DOS PACIENTES
ACROMEGÁLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva como requisito para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Co-orientador: Dr. Manuel dos Santos Faria

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Adalgisa de Souza Paiva Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria (Co-orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Ana Fátima Lima Teles da Hora
Universidade CEUMA

Profa. Dra. Jena Hanay Araujo de Oliveira
Universidade Federal do Maranhao

Profa. Dra. Rosangela Fernandes Lucena Batista
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Maria Tereza Seabra Soares de Britto Alves
Universidade Federal do Maranhão

À Deus por sempre me proteger nos momentos difíceis,
A minha tia Sandra Guimaraes pelo carinho de mãe,
Ao meu esposo Celso Antonio Lago Beckman por todo amor,
A minha família pelo suporte ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter-me designado o dom da vida e me proporcionar momentos de sonhos como este;

Aos meus pais João Batista Lima Sá e Célia Maria Mendes Guimarães Sá pela criação e educação;

A minha tia Sandra Guimarães por sempre realizar o papel de mãe e me orientar em todos os momentos da minha vida, realmente é muito especial para mim;

A minha tia Cirene de Melo por me oferecer suporte necessário sempre que preciso;

Ao meu esposo Celso Beckman, meu companheiro, meu exemplo de dedicação e honestidade, dedico esse sonho a você meu eterno amor! Obrigada por todos os momentos de compreensão e pelo grande apoio! Aos meus cunhados Carlos Beckman e Cesar Beckman, a minha sogra Dilma Beckman, a minha co-cunhada Márcia Beckman e minhas sobrinhas Maria Eduarda e Camila Beckman por todo carinho, preocupação e paciência nos momentos difíceis;

A minha orientadora Dra. Adalgisa Paiva que além de uma profissional fantástica, correta, honesta, é também uma verdadeira professora; não mediu esforços para me ensinar todas as etapas desse estudo a cada reunião e me adotou como filha e orientanda durante esses 4 anos percorridos. Além disso, agradeço por toda dedicação, carinho e paciência que por muitas vezes no momento da reunião me encontrava triste e tinha cautela para escutar meus desabafos pessoais e me oferecia conselhos. Ficarei sempre agradecida por esses encontros maravilhosos. Minha eterna gratidão professora!

Ao meu querido co-orientador Dr. Manuel dos Santos Faria, chefe, amigo, pai, conselheiro, um homem humilde que sempre consegue transformar o complexo em simples na maneira de transmitir o conhecimento, sem dúvida, possui um profissionalismo implacável. Nesse momento me emociono, pois me faltam palavras para descrever sobre sua pessoa, mas posso afirmar que me tornei uma profissional mais humana e humilde devido aos seus ensinamentos. Muito obrigada por tudo querido chefe, jamais esquecerei os momentos de aprendizado, guardo-os com muito carinho;

A professora Dra. Alcione, Dr. Antônio Augusto, Ms. Armando por todas as vezes que os procurei pedindo ajuda na estatística, sempre me recebiam com carinho!

As minhas primas Leyna Melo, Karoline Guimarães, Rita Sá, Leonora Sá por estarem ao meu lado quando necessito de força para continuar;

Aos meus amigos que sempre estiveram comigo acompanhando essa jornada Natália Coelho, Nancy Pimentel, Kátia Nascimento, Fernanda Régia, Iohana Ribeiro, Átala Safira, Bruno Tajra, Ricardo Tajra, Louise Machado, obrigada a todos por escutarem minhas lamurias nos momentos difíceis desse curso;

Aos meus colegas/parceiros de CEPEC/ Endocrinologia, Gilvan Cortês, Sabrina Damianse, Marinilde Teles, Patricia Azevedo, Glória Tavares, Renata Melo, Cleonice Sá, Nadja, Max Santos pelos momentos que precisei me ausentar, vocês me deram suporte e orientações quando necessárias, meu muito obrigada!

Aos meus queridos e amados pacientes, sem eles esse sonho não seria concretizado, agradeço a forma carinhosa de cada um ao aceitar participar desse estudo e pelos momentos alegres e tristes que passamos ao longo de seis anos. Amo cada um, deixo aqui meu agradecimento eterno e minha saudade de trabalhar com vocês!

As secretarias do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva-UFMA Leila e Sônia por todo apoio e paciência todas as vezes que precisei;

Aos vigias do CEPEC (Valdeci e Sr. Zé) e o vigia de carro (Francisco) que por muitas vezes não me deixavam chegar atrasada nas aulas por causa de falta de vaga para estacionar o carro, vocês foram fundamentais!

Aos meus colegas de turma pelos momentos vividos;

A todos os professores do Programa de Pós Graduação Saúde Coletiva, sem dúvidas hoje sou uma profissional mais criteriosa após todos os ensinamentos adquiridos;

Aos professores da banca de defesa por terem aceitado participar desse momento único em minha vida, muito obrigada!

SÁ, Adriana Maria Guimarães. **Fatores associados com a qualidade de vida e avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes acromegálicos, 2015.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016. 172p.

RESUMO

Acromegalia é uma doença rara, frequentemente causada por um tumor na pituitária que secreta excesso de hormônio do crescimento e está associada com aumento das extremidades, disfunção de múltiplos órgãos, limitações físicas, diminuição da produtividade diária, isolamento social e piora na qualidade de vida (QV). O objetivo do estudo foi identificar os fatores associados à qualidade de vida e verificar a associação entre os sintomas de ansiedade e depressão e a qualidade de vida em portadores de acromegalia acompanhados no único serviço de referência de neuroendocrinologia do Estado do Maranhão - Nordeste do Brasil. Foi utilizado o questionário Acro-Qol, os inventários de ansiedade e depressão de Beck e calculado o alpha de cronbach. Para identificar fatores associados independentemente foi ajustado o modelo de regressão linear multivariado e para verificar a relação entre os fatores associados aos sintomas psicopatológicos foi realizado o teste t de student e calculado o coeficiente de correlação de Pearson para verificar a correlação entre qualidade de vida e os níveis de ansiedade e depressão. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados significantes. A amostra do estudo é composta por 57 pacientes. Observou-se o alpha de Cronbach a partir de 0.7 em todos os domínios do Acro-Qol. Houve predomínio dos pacientes do sexo feminino (63.2%), com média de idade 53.52 ± 12.2 anos, com renda mensal de 3.51 ± 3.9 salários mínimos, portador de macroadenoma (72%) e submetidos à cirurgia (59.6%). Na regressão linear multivariada, houve associação positiva da renda com escores de qualidade de vida em todos os domínios; total (β 0.037, $p = 0.003$), físico ($\beta = 0.988$, $p = 0.001$), psicológico ($\beta = 0.342$, $p = 0.008$), aparência ($\beta = 0.270$, $p = 0.049$) e relações pessoais ($\beta = 0.315$, $p = 0.012$) e naqueles que estavam inseridos no mercado de trabalho nos domínios total ($\beta = 0.288$, $p = 0.003$), psicológico ($\beta = 0.291$, $p = 0.032$) e relações pessoais ($\beta = 0.314$, $p = 0.019$). Na correlação de Pearson, houve associação negativa dos escores de qualidade de vida e os níveis de ansiedade em todos os domínios; total ($r = -0.442$, $p = 0.001$), físico ($r = -0.532$, $p < 0.001$), psicológico ($r = -0.357$, $p = 0.006$), aparência ($r = -0.270$, $p = 0.042$) e relações pessoais ($r = -0.370$,

p=0.005) e nos níveis de depressão também em todos os domínios; total (r= - 0.621, p= <0.001), físico (r= - 0.645, p= < 0.001), psicológico (r= - 0.543, p= <0.001), aparência (r= - 0.421, p=0.001) e relações pessoais (r= - 0.541, p= <0.001). Nesta população de portadores de acromegalia, proveniente de uma das regiões menos desenvolvidas do Brasil, estar inserido no mercado de trabalho e possuir maior renda estiveram relacionados com melhor QV e os sintomas mais intensos de ansiedade e depressão estiveram relacionados com piores níveis de qualidade de vida. Pacientes que possui tumor na pituitária mesmo alcançando o controle da doença estão sujeitos a um aumento prematuro de riscos para a saúde. O desafio para o futuro é como melhorar o resultado dos pacientes pituitários, para que eles possam estar mais perto do conceito de atingir uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Acromegalia. Qualidade de Vida. Fatores associados. Ansiedade. Depressão. Acro-Qol.

SÁ, Adriana Maria Guimarães. **Fatores associados com a qualidade de vida e avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes acromegálicos, 2015.** Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2016. 172p.

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disease, often caused by a pituitary tumor that secretes excess growth hormone and is associated with enlarged extremities, multiple organ dysfunction, physical limitations, decreased daily productivity, social isolation and worsening of quality Of life (QOL). The objective of this study was to identify the factors associated with quality of life and to verify the association between psychopathological symptoms and quality of life in patients with acromegaly accompanied in the only reference service of neuroendocrinology in the State of Maranhão - Northeast Brazil. The Acro-Qol questionnaire, the inventories of Beck's anxiety and depression, and the cronbach alpha were calculated. In order to identify independently associated factors, multivariate linear regression was adjusted and to verify the relationship between the factors associated with psychopathological symptoms, Student's t test and calculated the pearson correlation coefficient to verify the correlation between quality of life and levels of anxiety and depression. Values of $p < 0.05$ were considered significant. The study sample is composed of 57 patients. Cronbach's alpha was observed from 0.7 in all domains of Acro-Qol. There was a predominance of female patients (63.2%), with a mean age of 53.52 ± 12.2 years, with a monthly income of $3.51 + 3.9$ minimum wages, with a macroadenoma (72%) and undergoing surgery (59.6%). In the multivariate linear regression, there was a positive association of income with quality of life scores in all domains; ($B = 0.372$, $p = 0.004$), physical ($\beta = 0.988$, $p = 0.001$), psychological ($\beta = 0.342$, $p = 0.008$) $P = 0.012$) and in those that were inserted in the labor market in the total domains ($\beta = 0.288$, $p = 0.003$), psychological ($\beta = 0.291$, $p = 0.032$) and personal relations ($\beta = 0.314$, $p = 0.019$). In Pearson's correlation, there was a negative association between quality of life scores and anxiety levels in all domains; ($R = -0.442$, $p = 0.001$), physical ($r = -0.532$, $p = <0.001$), psychological ($r = -0.357$, $p = 0.006$) ($R = -0.370$, $p = 0.005$) and in depression levels also in all domains; ($R = -0.421$, $p = 0.001$), physical ($r = -0.645$, $p = <0.001$), psychological ($r = -0.543$, $p = <0.001$) And personal relationships ($r = -0.541$,

p = <0.001). In this population of acromegaly patients, coming from one of the less developed regions of Brazil, being in the labor market and having a higher income were related to better QoL and the more intense symptoms of anxiety and depression were related to worse quality of life. Patients who have a tumor in the pituitary even reaching control of the disease are subject to a premature increase of health risks. The challenge for the future is how to improve the outcome of pituitary patients, so they can be closer to the concept of achieving a better quality of life.

Keywords: Acromegaly. Quality of life. Associated factors. Anxiety. Depression. Acro-QoL.

SUMÁRIO

RESUMO.....	
ABSTRACT.....	
LISTA DE FIGURAS.....	
LISTA DE QUADROS.....	
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS.....	
1 INTRODUÇÃO.....	21
2 OBJETIVOS PROPOSTOS.....	23
2.1 Geral.....	23
2.2 Específicos.....	23
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	24
3.1 Acromegalia.....	24
3.1.1 Conceitos e aspectos gerais.....	24
3.1.2 Epidemiologia.....	25
3.1.3 Etiologia.....	25
3.1.4 Manifestações clínicas.....	25
3.1.5 Complicações sistêmicas.....	27
3.1.5.1 Complicações Cardiovasculares.....	27
3.1.5.2 Complicações Respiratórias.....	28
3.1.5.3 Complicações Endócrinas.....	28
3.1.5.4 Complicações Metabólicas.....	28
3.1.5.5 Complicações Neoplásicas.....	29
3.1.6 Manifestações Osteoarticulares.....	29
3.1.7 Prognóstico.....	29
3.2 Diagnóstico.....	30
3.2.1 Diagnóstico laboratorial.....	30
3.2.2 Exames de imagem.....	31
3.3 Tratamento.....	31
3.3.1 Cirurgia.....	32
3.3.2 Radioterapia (RT).....	32
3.3.3 Tratamento medicamentoso.....	32

	13
3.3.3.1 Análogos da somatostatina.....	33
3.3.3.2 Agonistas Dopaminérgicos.....	34
3.3.3.3 Antagonistas do Receptor do GH.....	34
3.4 Avaliação da qualidade de vida.....	35
3.4.1 Conceito.....	35
3.4.2 Qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.....	36
3.5 Avaliação dos aspectos emocionais.....	39
3.5.1 Ansiedade.....	39
3.5.2 Depressão.....	40
3.5.3 Aspectos emocionais em pacientes acromegálicos.....	41
3.6 Instrumentos utilizados para verificar sintomas de depressão e ansiedade.....	43
4 ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	45
4.1 Tipo de estudo.....	45
4.2 Local de estudo.....	45
4.3 Período da coleta de dados.....	45
4.4 Amostra do estudo.....	45
4.5 Critérios de inclusão.....	45
4.6 Critérios de não- inclusão.....	46
4.7 Instrumento de coleta de dados.....	46
4.7.1 Variáveis sócioeconômicas e demográficas.....	46
4.7.2 Variáveis de diagnóstico e tratamento.....	47
4.7.3 Avaliação da Qualidade de Vida.....	47
4.7.4. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).....	48
4.7.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	48
4.8 Coleta de dados.....	49
4.9 Análise estatística.....	50
4.10 Financiamento.....	51
4.11 Aspectos éticos.....	51
4.12 Normas de publicação de revista.....	51
5 RESULTADOS.....	52
5.1 Artigo 1.....	52
5.2 Artigo 2.....	75

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	92
REFERÊNCIAS.....	93
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	101
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	106
ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DO ACRO- QOL.....	109
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO (ARTIGO 1).....	116
ANEXO C- PARECER CONSUBSTANCIADO (ARTIGO 2).....	119
ANEXO D – INVENTÁRIO DE BECK – ANSIEDADE.....	122
ANEXO E – INVENTÁRIO DE BECK- DEPRESSÃO.....	123
ANEXO F- NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DA REVISTA ENDOCRINE.....	125
ANEXO G- NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO DA REVISTA ENDOCRINOLOGY.....	139
ANEXO H – ARTIGO 1 TRADUZIDO PARA O INGLÊS.....	150
ANEXO I – ARTIGO 1 SUBMETIDO PARA A REVISTA ENDOCRINE..	172

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico laboratorial da acromegalia. Adaptado de Giustina et al. (2010).....	31

LISTA DE QUADROS

	Pag.
Quadro 1. Questionário Acro-Qol.....	37

LISTA DE TABELAS

Pag.

ARTIGO 1

Tabela1. Características socioeconômicas, diagnóstico, comorbidade e tratamento dos pacientes acromegálicos do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	70
Tabela 2. Valores médios dos domínios do Acro-Qol entre pacientes acromegálicos do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	71
Tabela 3. Teste de comparação de médias para os domínios dos escores do Acro-Qol em relação às variáveis sociodemográficas e tamanho do tumor do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	72
Tabela 4. Teste de comparação de médias para os domínios dos escores do Acro-Qol em relação às variáveis de comorbidade, tratamento e controle da doença do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	73
Tabela 5. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e as variáveis socioeconômicas e diagnóstico do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	73
Tabela 6. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e as variáveis de diagnóstico e tratamento do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015.....	73

Tabela 7. Análise de regressão linear multivariada dos fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2015..... 74

ARTIGO 2

Tabela1. Distribuição de pacientes de acordo com a classificação de intensidade de sintomas de ansiedade e depressão pelo Inventário de Ansiedade e Depressão de Beck do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016 MA, 2015..... 85

Tabela 2. Valores médios dos domínios do Acro-Qol entre pacientes acromegálicos do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016..... 85

Tabela 3. Correlação entre os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck e as variáveis socioeconômicas, de diagnóstico e de tratamento do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016..... 86

Tabela 4. Teste de comparação de médias para os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck em relação às variáveis sociodemográficas e comorbidade do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016..... 87

Tabela 5. Teste de comparação de médias para os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck em relação às variáveis tratamento e controle da doença do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016..... 87

Tabela 6. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.....	88
---	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcentagem
±	Símbolo de desvio padrão
Acro-Qol	– Questionário específico sobre Qualidade de Vida dos Acromegálicos
AVC	– Acidente Vascular Cerebral
AVDs	– Atividade de Vida Diária
BAI	– Inventário de Ansiedade de Beck
BDI	– Inventário de Depressão de Beck
BRC	- Bromocriptina
CAB	– Cabergolina
CEPEC	– Centro de Pesquisa Clínica
CV	- Coeficiente de Variação
DATA-SUS	- Departamento de Informática do SUS
DSM IV TR	– Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental
GH	- Hormônio do Crescimento
GHRH	– Hormônio liberador de GH
HADS	– Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HDS	– Escala de Depressão de Hamilton
HUUPD	– Hospital Universitário Presidente Dutra
HVE	– Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
IBGE	– Instituto Brasileiro Geografia e Estatística
IGF-I	– Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
LSN	– Limite Superior da Normalidade
NYHA	- New York Heart Association
OMS	– Organização Mundial da Saúde
PRL	– Prolactina
QV	– Qualidade de Vida
QVRS	– Qualidade de Vida Relacionada a Saúde
RM	– Ressonância Magnética
RT	– Radioterapia
SRLs	– Análogos de Somatostatina
SSTR	– Receptores de Somatostatina
SPSS	- Statistical Package for Social Sciences

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TOTG – Teste Oral de Tolerância a Glicose

UFMA – Universidade Federal do Maranhão

1 INTRODUÇÃO

Na acromegalia, o excesso do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) causam mudanças faciais, aparência grosseira e aumento dos órgãos internos gradativamente podendo levar a danos cardiovasculares, psicológicos, osteoarticulares que venham prejudicar a aptidão física para manutenção de Atividades de Vida Diária (AVDs), conseqüentemente prejudicando a qualidade de vida (MELMED, 2003).

A Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) é conhecida por ser severamente prejudicada em pacientes com acromegalia nos aspectos físico e psicológico devido à exposição ao excesso de GH por longo tempo (WEBB et al., 2002). Além de deformidades faciais e ortopédicas, pacientes com acromegalia demonstram diminuição da energia e nível de força, perda de iniciativa e espontaneidade, labilidade de humor, comprometimento da autoestima, distorção de imagem corporal, dor, ansiedade e relações interpessoais prejudicadas (TREPP et al., 2005).

O somatório desses fatores resulta na redução da Qualidade de Vida (QV) do paciente, levando-o, muitas vezes, a manifestar sintomas depressivos e ansiosos que precisam ser avaliados e cuidados como parte da conduta clínica no tratamento da doença (SONINO et al., 2007; SIEVERS et al., 2009). Estudos associam transtornos psiquiátricos às doenças crônicas e relatam que a presença de mais de uma doença crônica aumenta em 2,25 vezes a chance de o indivíduo desenvolver depressão em relação àqueles sem doença crônica (TENG, HUMES e DEMETRIO, 2005; BOING et al., 2012).

Um dos primeiros estudos sobre a presença de psicopatologias em acromegálicos foi realizada em 1951. O psiquiatra suíço Bleuler intencionou verificar a presença de psicopatologia em pacientes com acromegalia: comparou os resultados de seu estudo com seis casos americanos de acromegalia e ilustrou um caso de abordagem psicoterápica para uma paciente. Bleuler constatou que a acromegalia por ela mesma não leva a uma psicose verdadeira, contudo as mudanças físicas severas podem vir acompanhadas de uma psicose orgânica. As principais alterações de personalidade consistem em uma falta de iniciativa e espontaneidade, alterações de humor e dificuldade no contato social (irritabilidade, falta de paciência e excessiva sensibilidade) (BLEULER, 1951).

A melhora na qualidade de vida pode ser alcançada com tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica (GARDUÑO-PÉREZ et al., 2011, GUITELMAN et al., 2014), porém a morbidade física e psicológica podem levar a piora da qualidade de vida, mesmo em pacientes com acromegalia com remissão bioquímica a longo prazo, ou seja, doença controlada (BOGUSZEWSKI, 2002; MELMED, 2006).

São poucos os dados da literatura sobre os fatores associados à qualidade de vida e o comprometimento emocional na acromegalia no Brasil, o que torna de grande interesse a realização do presente estudo objetivando preencher lacuna verificada na literatura. É importante avaliar a presença de sinais e sintomas de ansiedade e depressão na acromegalia, pois o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida já bastante comprometida nesses pacientes.

A realização de um estudo sobre qualidade de vida e os fatores associados e avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão em portadores de acromegalia de um país em desenvolvimento como o Brasil, especialmente em regiões menos favorecidas como a região Nordeste, pode dar informações muito relevantes se as condições socioeconômicas em que vivem estes indivíduos, podem interferir de algum modo na qualidade de vida. Estudos dessa natureza, na América Latina, são muito escassos. Em artigos indexados no MEDLINE foram encontrados apenas um relato de caso da Argentina (GUITELMAN, 2014) e um estudo com 50 pacientes do México (GARDUÑO-PÉREZ et al., 2011).

2 OBJETIVOS PROPOSTOS

2.1 Geral

- Analisar os fatores associados com a qualidade de vida e os sintomas de ansiedade e depressão nos pacientes acromegálicos.

2.2 Específicos

- Descrever as características sócioeconômicas, diagnóstico, comorbidades, tratamento e controle da doença;
- Verificar associação entre qualidade de vida dos pacientes acromegálicos com as variáveis sócioeconômicas, diagnóstico, comorbidade, tratamento e controle da doença;
- Verificar associação dos sintomas de ansiedade e depressão com as variáveis sócioeconômicas, diagnóstico, comorbidade, tratamento e controle da doença;
- Correlacionar a qualidade de vida com os sintomas de ansiedade e depressão.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Acromegalia

3.1.1 Conceito e aspectos gerais

A acromegalia é uma doença sistêmica crônica, que deixa o paciente debilitado e desfigurado decorrente da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH- *growth hormone*) e do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo I (IGF-I – *insulin-like growth factor type I*) que ocorre, normalmente, devido ao desenvolvimento de um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) (GIUSTINA et al.; 2010; MELMED, et al.; 2012).

A doença ocorre com igual frequência em homens e mulheres, podendo acontecer em qualquer idade, porém é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade. Quando a secreção excessiva de GH se inicia antes do fechamento das cartilagens de crescimento, acontece crescimento linear excessivo conceituada de gigantismo, enquanto excesso de GH após a fusão epifisária causa acromegalia. Clinicamente se caracteriza pelo surgimento de feições grosseiras e crescimento de extremidades (ADELMAN et al.; 2013; VILAR, 2013).

O tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode variar de 5 a 10 anos. No entanto, o mais relevante nessa doença é que ela é subdiagnosticada, podendo estar relacionada à escassa informação que os profissionais da saúde possuem acerca da doença, e/ou ao comportamento insidioso da doença, cujos sinais e sintomas iniciais podem ser confundidos com outras condições clínicas frequentes na atenção básica (NACHTIGALL, 2008).

A acromegalia está associada à elevada mortalidade, em cerca de duas ou três vezes maior que na população geral na mesma faixa etária e redução média de 10 anos na expectativa de vida em função de suas complicações sistêmicas, por isso, o diagnóstico precoce poderia ajudar na prevenção de doenças subjacentes como as complicações cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas responsáveis pelo alto índice de mortalidade (COLAO, et al.; 2004, MELMED, 2006).

3.1.2 Epidemiologia

A acromegalia é uma doença rara, além de subdiagnosticada. De acordo com estudos epidemiológicos europeus, a prevalência varia de 38 a 80 casos por milhão de habitantes e a incidência é de 3 a 4 casos por milhão (COLAO et al., 2004). Em um estudo belga multicêntrico epidemiológico sobre a acromegalia, sugeriu uma prevalência maior, de aproximadamente 13 casos por 100.000 (DALY et al., 2006). Não há estudos amplos na população brasileira, e dados do DATA-SUS informam o cadastro de cerca de aproximadamente 1000 casos no Brasil, o que torna imprescindível a realização de um estudo atualizado com o registro nacional da doença (VILAR et al.; 2013).

Tendo em vista ser uma doença crônica de sintomas insidiosos, na maior parte dos casos o diagnóstico é tardio, por volta de 7 a 10 anos após o início da enfermidade, podendo acometer em qualquer idade, porém é mais comum entre 30 e 50 anos com média de idade em torno dos 40 anos. A doença ocorre com igual frequência em homens e mulheres (MELMED, 2002).

3.1.3 Etiologia

Em mais de 95% dos casos, a acromegalia é causada por adenoma pituitário secretor de GH (somatotropinoma) que pode ser um adenoma de células puras de GH ou um adenoma misto com células de GH e prolactina (PRL). Cerca de 80% desses adenomas são macroadenomas (>1cm) por ocasião do diagnóstico. Causas mais raras relacionam-se a secreção extra hipofisária de GH e do hormônio liberador de GH (GHRH), em tumores hipotalâmicos ou ectópicos (cerca de 2% dos casos); a acromegalia familiar também é rara (MELMED, 2006; DALY et al., 2006; CHANSON et al., 2009).

3.1.4 Manifestações Clínicas

A acromegalia é um distúrbio insidioso, com progressão gradual dos sinais e sintomas, os quais podem resultar da compressão do tumor sobre as estruturas adjacentes (cefaleia, distúrbios visuais ou hipotireoidismo), da secreção excessiva do GH (crescimento das extremidades e partes moles - aumento das mãos e dos pés,

alterações cutâneas, modificações fisionômica, dores nas articulações ou das complicações (cardiovasculares – hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca, respiratórias – apneia obstrutiva do sono, endócrinas – *diabetes mellitus*, metabólicas - redução do colesterol total e triglicérides aumentado, esqueléticas - artropatia/osteoartrite, síndrome do túnel do carpo e osteopenia e neoplásicas- Bócio multinodular da tireoide, tireotoxicose, hipercalcúria e hiperparatireoidismo) resultante do excesso de GH (COLAO et al., 2004; HOLDAWAY et al., 2004; VIEIRA NETO et al., 2011).

As modificações fisionômicas na acromegalia se caracterizam por alargamento do nariz, aumento dos lábios, crescimento exagerado da mandíbula com prognatismo, proeminência frontal, afastamento dos dentes, macroglossia e aumento dos arcos zigmáticos (CHANSON e SALENAVE, 2008).

Em um estudo realizado com 100 pacientes com diagnóstico recente de acromegalia, os sintomas mais frequentes foram à mudança acral (24%), cefaleia (20%), amenorreia (11%), alterações dentárias (4%), síndrome do túnel do carpo (4%), déficits visuais (3%), disfunção sexual (3%), artralgia (2%), galactorreia (2%), precordialgia (2%), hipertensão (2%), diabetes (1%), tonturas (1%), ginecomastia 25 (2% dos homens), fraqueza (1%), e aumento de peso (1%). Apenas 18% eram assintomáticos no momento do diagnóstico. Os tumores foram 87% macroadenomas e 13% microadenomas (NACHTIGALL et al., 2008).

A acromegalia foi incidentalmente diagnosticada em 18 pacientes (18%) sendo 15 com macroadenomas e 3 com microadenomas. Cerca de 40% dos pacientes apresentaram múltiplas comorbidades, sendo as mais frequentes: *diabetes mellitus* (15%), hipertensão (25%), doença coronariana (5%), ou apneia do sono (1%). Em pacientes com mais de 55 anos no diagnóstico, 76,5% tinham pelo menos uma comorbidade em comparação com 32,5% dos pacientes com menos de 55 anos (NACHTIGALL et al., 2008).

Há aumento das extremidades em praticamente 100% dos casos, mas é motivo da consulta inicial em apenas cerca de 10% deles. O crescimento das mãos e dos pés faz com que os anéis, luvas e sapatos fiquem apertados, obrigando o paciente a usar tamanhos maiores; alguns pacientes atribuem esse fato ao ganho de peso. Artralgia ocorre em 70% dos casos, enquanto artropatia (20 a 60% de prevalência) pode resultar em doença articular degenerativa em juntas sujeitas à sobrecarga de peso (joelhos, quadril e coluna). Hiperidrose e pele oleosa com odor desagradável são sinais precoces

e comuns, ocorrendo em até 70% dos pacientes. Também é comum o espessamento da pele (VILAR, 2013).

3.1.5 Complicações Sistêmicas

As complicações sistêmicas são as principais causas de mortalidade nos pacientes acromegálicos devido à hipersecreção prolongada de GH. Em torno de 60% dos pacientes morrem por doenças cardiovasculares, 25% por causas respiratórias e 15% devido a neoplasias. As complicações neoplásicas têm sido avaliadas como importante causa de aumento de mortalidade (HOLDAWAY et al., 2004).

3.1.5.1 Complicações Cardiovasculares

Pacientes portadores de acromegalia apresentam taxa de mortalidade cardiovascular entre 1,2 a 2,7 vezes superior comparada à população normal para mesma idade e sexo (ADELMAN et al., 2013).

Entre as diversas alterações cardiovasculares, as que mais afetam os pacientes com acromegalia são: a Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) é a mais frequentemente descrita (25 a 100% dos casos), a disfunção diastólica e sistólica (que depende da idade do paciente e duração da doença), hipertensão e arritmias (podem ser causa de morte súbita) (MESTRON et al., 2004). O controle efetivo da acromegalia seja por cirurgia ou medicamentos, especialmente os análogos de somatostatina, melhora a comorbidade cardiovascular (COLAO et al., 2004). As anormalidades de tolerância à glicose, *diabetes mellitus* e dispilidemias são comorbidades que aumentam os fatores de risco cardiovascular (BONDANELLI, AMBROSIO, degli UBERTI, 2001)

3.1.5.2 Complicações Respiratórias

Alterações respiratórias são comorbidades frequentes na acromegalia, como consequência das alterações anatômicas que afetam os ossos craniais e tecidos moles. Prognatismo, lábios grossos, macroglossia e hipertrofia das estruturas nasais podem obstruir as vias respiratórias (COLAO, 2004).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono é observada em até 70% dos pacientes acromegálicos e sua gravidade parece estar relacionada aos casos de doença

ativa persistente, aos elevados níveis de GH e IGF-I e ao sexo masculino. O paciente costuma apresentar sono interrompido, roncos excessivos e sonolência diurna, além disso, a apneia do sono favorece o aparecimento de hipertensão, arritmias, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e doença coronária (CHANSON, 2008).

3.1.5.3 Complicações Endócrinas

As complicações endócrino-metabólicas presentes na acromegalia são:

- Hiperprolactinemia, com ou sem galactorreia, é encontrada em cerca de um terço dos pacientes com acromegalia. Ela resulta de co-secreção de prolactina pelo tumor ou por compressão da haste hipofisária;
- Hipopituitarismo – pode surgir por compressão do tumor sobre o tecido hipofisário normal adjacente ou sobre a haste, ocasionada também pela radioterapia ou pela cirurgia;
- Amenorreia ou disfunção erétil- é encontrada em cerca da metade dos casos de acromegalia;
- Bócio- fenômeno comum na acromegalia (25 a 92% dos casos) podendo ser difuso ou, mais comum, multinodular (FIEFFE et al., 2011).

3.1.5.4 Complicações Metabólicas

- Intolerância a glicose e *diabetes mellitus*- decorrente em razão dos efeitos anti-insulínicos do GH;

Dislipidemia- padrão altamente aterogênico pode também surgir na acromegalia e contribuir para o aumento de risco cardiovascular da doença (RENEHAN et al., 2004).

3.1.5.5 Complicações Neoplásicas

A acromegalia está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de tumores malignos devido o IGF-I ser um potente mitogênico para as células normais e

neoplásicas, dessa forma, aumentando a mortalidade nesses pacientes (RENEHAN et al., 2004).

No estudo de Rogozinski e colaboradores (2012), foi encontrada uma alta prevalência de patologia nodular na tireoide em pacientes acromegálicos e o risco de malignidade foi maior nessa população quando comparados ao grupo controle.

3.1.6- Manifestações Osteoarticulares

A dor musculoesquelética é um problema frequente encontrado nessa patologia e está associada à redução da qualidade de vida. Os sintomas articulares afetam, aproximadamente, 70% dos indivíduos no momento do diagnóstico. Os pacientes com acromegalia devem ser rotineiramente questionados acerca de problemas musculoesqueléticos. Os sinais mais prevalentes são artropatia, síndrome de túnel do carpo, miopatia proximal, e fibromialgia (MELIKOGLU, 2008).

3.1.7 Prognóstico

As complicações da hipersecreção do GH não controlada de longa duração resultam em uma excessiva taxa de mortalidade com redução de 5 a 10 anos na expectativa de vida. Contudo, existe evidencia de que essa excessiva mortalidade possa ser revertida através do controle da doença (GH e IGF-I normais). Diabetes ou cardiopatia estão associados a um prognóstico menos favorável (MELIKOGLU, 2008).

3.2 Diagnóstico

O diagnóstico da acromegalia leva em consideração os aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos. O rastreamento é realizado através das dosagens de níveis séricos de GH e IGF-I para a idade. Exames adicionais radiológicos como a Tomografia Computadorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RM) de sela túrcica são importantes para avaliar a localização, o tamanho do tumor e a presença de invasão extrasselar (VILAR, 2013).

3.2.1 Diagnóstico laboratorial

A avaliação laboratorial consiste na elevação basal do GH e IGF-I para a idade e a não supressão do GH < 0,4 ng/mL em qualquer um dos tempos durante a sobrecarga do Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG) com 75g de glicose anidra (considerado padrão ouro para a confirmação do diagnóstico da acromegalia) com dosagens de GH e glicose nos tempos 0', 30', 60', 90' e 120'. Nos casos em que os níveis de GH basal e IGF-I estão indubitavelmente elevados, ele não é obrigatório. Nos casos de pacientes diabéticos não devem ser submetidos ao TOTG, dando-se preferência ao GH basal e IGF-I (MELMED, 2006).

É preciso destacar que o GH é secretado de forma pulsátil e, por isso, amostras ao acaso de GH têm pouco valor no diagnóstico da acromegalia. Em indivíduos normais, 70% a 80% dos valores de GH em 24 horas são indetectáveis, mas podem ocorrer picos de secreção com valores que excedem várias vezes o basal. Contudo, pacientes acromegálicos podem apresentar níveis normais de GH (DIMARAKI et al., 2002, MELMED, 2006).

O IGF-I reflete a secreção integrada do GH, não apresentando flutuação circadiana nem secreção pulsátil, o que o torna importante ferramenta para verificação de atividade da doença (ROSARIO, 2010)

Na dosagem do IGF-I, pode surgir resultados falso-positivos devido a gravidez, hipertireoidismo, puberdade e, ainda, resultados falso-negativos, quando há hipotireoidismo, *diabetes melitus* descompensado, desnutrição, anorexia nervosa, doença hepática e renal e estrogênio-terapia oral (MELMED, 2006).

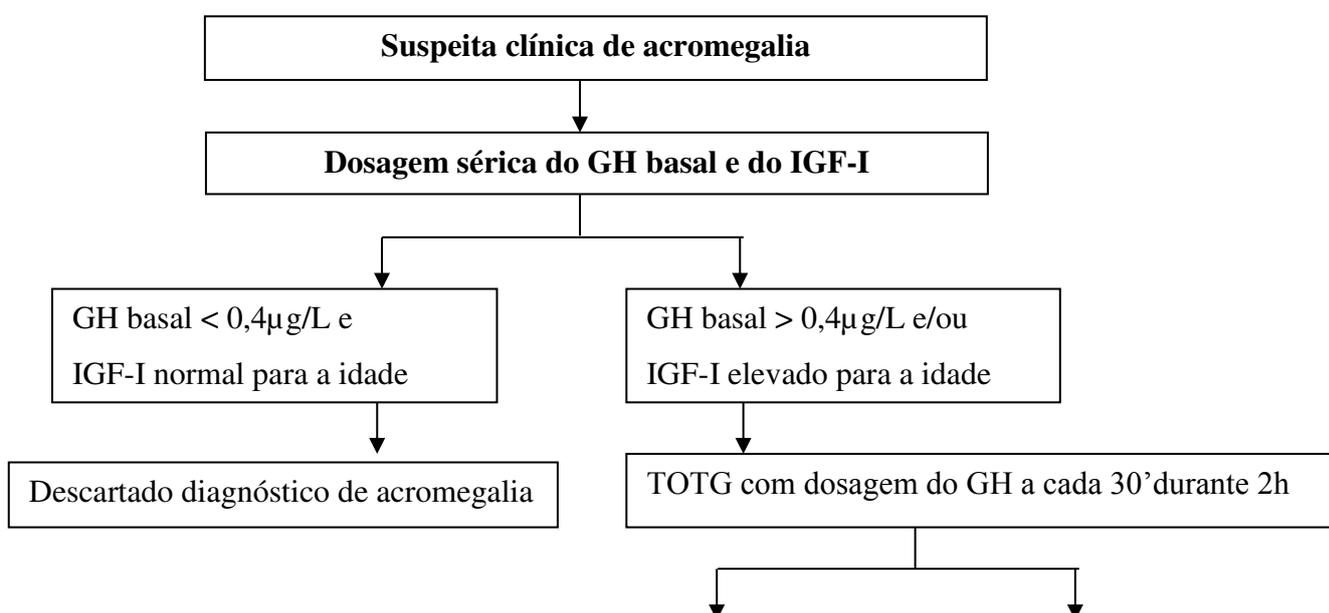




Figura 1. Fluxograma para o diagnóstico laboratorial da acromegalia. Adaptado de Giustina et al.(2010)

3.2.2 Exames de imagem

Posterior ao diagnóstico clínico e laboratorial, o paciente deverá realizar RM da sela túrcica ou TC para verificar o adenoma hipofisário quanto ao seu tamanho (microadenoma se $< 1,0$ cm ou macroadenoma se $> 1,0$ cm), aspecto (sólido, cístico ou heterogêneo), expansão/invasão extrasselar (supra, infra e parasselar) e relação com as estruturas adjacentes à sela túrcica (quiasma óptico, carótidas e seios cavernosos). Esses exames são importantes para se avaliar a chance de cura quanto ao tratamento pela cirurgia, além de orientar a melhor opção terapêutica (VIEIRA NETO, 2011).

3.3 Tratamento

Em 2010 foi publicado o mais recente consenso acerca do tratamento e cura da acromegalia. Valores séricos de GH > 1 µg/L e o nadir de GH após TOTG $\geq 0,4$ µg/L e IGF-I elevado para sexo e idade indicam atividade da doença. A doença é considerada controlada se GH $\leq 2,5$ µg/L e o nadir de GH após TOTG $\leq 0,4$ µg/L e IGF-I normal para sexo e idade (GIUSTINA, 2000). Os tipos de tratamento são cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso.

3.3.1 Cirurgia

A cirurgia transesfenoidal é a primeira opção terapêutica. Na existência de macroadenomas invasivos, que acometem de 60 a 70% dos pacientes, a cirurgia é útil para remover parte do tecido tumoral. Nesses casos, as taxas de cura são baixas, fazendo-se necessária uma terapia complementar. Essa cirurgia tem como vantagem a cura da doença nos casos de microadenomas invasivos. Dessa forma, recomenda-se a cirurgia nos pacientes com micro e macroadenoma intrasselares em que a chance de

cura é em torno de 75% ou ainda naqueles com comprometimento visual (NOMIKOS et al., 2005)

3.3.2 Radioterapia (RT)

A radioterapia é a última opção no tratamento da acromegalia. No Brasil, a radioterapia convencional está disponível na rede pública e particular de saúde e é utilizada nos casos em que o tratamento cirúrgico e medicamentoso não obtiveram sucesso devido ao risco de hipopituitarismo, distúrbios visuais, isquemia ou necrose cerebral, disfunção neurocognitiva ou carcinogênese cerebral secundária (DONANGELO, UNE, GADELHA, 2003). Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com acromegalia poderão requerer RT para o controle hormonal ou do efeito de massa do tumor (DUARTE, 2009). A radioterapia convencional fracionada ou em dose única possibilita o controle do crescimento tumoral e da secreção de GH e IGF-I, mas o tempo para atingir esse controle varia entre 10 a 20 anos, o qual necessita de outra modalidade terapêutica durante o tratamento (JENKINS, 2006).

3.3.3 Tratamento medicamentoso

Atualmente estão disponíveis para o tratamento medicamentoso da acromegalia três classes de drogas: análogos da somatostatina, agonistas dopaminérgicos e antagonistas do receptor de GH. O uso desses fármacos está indicado para pacientes não curados pela cirurgia e/ou no tratamento inicial da doença (DONANGELO, UNE, GADELHA, 2003).

3.3.3.1 Análogos da somatostatina

A abordagem de tratamento deve ser individualizada levando em consideração o tamanho do tumor e a sua localização, como também os sintomas, comorbidades e preferências. Monitorar cuidadosamente a terapia médica da acromegalia, tanto a primária como a adjuvante, é importante para controle, com sucesso, dos sinais e sintomas da doença. Os análogos de somatostatina (SRLs) são utilizados como tratamento inicial nos pacientes com baixa chance de cura cirúrgica e como terapia auxiliar pós cirurgia.. Esses medicamentos atuam através de ligação

específica aos Receptores para a Somatostatina (SSTR). Existem, atualmente, cinco subtipos de SSTR, e diversos ligantes destes receptores foram desenvolvidos e são utilizados no controle dos adenomas hipofisários secretores de GH (DANILA et al., 2001).

A corrente revisão de estudos clínicos publicados demonstra que a dose escalada poderia fornecer controle bioquímico adicional de acromegalia em pacientes que estão inadequadamente controlados, com doses convencionais a partir de octreotideLAR (20 mg / mês) e lanreotida autogel (90 mg a cada 4 semanas). Portanto, os pacientes devem ter as rotinas GH e IGF-I monitoradas e a dose de SRLs aumentada ou diminuída em seguida, de acordo com a resposta do indivíduo (FLESERIU, 2011).

O octreotideLAR se liga com maior afinidade ao SSTR2. O lanreotide, por sua vez, tem afinidade um pouco maior pelo SSTR5. Os principais efeitos adversos dos análogos de somatostatina são gastrointestinais (diarreia, náusea, flatulência, litíase biliar), queda transitória de pêlos, bradicardia sinusal e alteração no metabolismo da glicose. Contudo, a tolerabilidade desta classe de medicamentos é considerada boa (FLESERIU, 2011).

3.3.3.2 Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos foram a primeira classe de medicamentos usados no tratamento da acromegalia, e as duas drogas comercialmente disponíveis no Brasil são a Bromocriptina (BRC) e a Cabergolina (CAB) (DONANGELO, 2003; VIEIRA NETO, 2011).

Dentre elas, a CAB possui maior tolerabilidade e eficácia no controle do GH e IGF-I e pode ser utilizada associada aos SRLs em pacientes co-secretores de prolactina (PRL) e com níveis moderadamente elevados de GH e IGF-I (COZZI et al.; 2004).

As vantagens da CAB é que ela pode ser administrada por via oral, e tem um custo significativamente menor em relação aos SRLs.

Alguns dos efeitos colaterais causados pelo uso desse medicamento são a constipação intestinal, a boca seca, a obstrução nasal e a tonteira ortostática, as náuseas, comuns com a bromocriptina e menos frequentes com a cabergolina. Desta forma, a cabergolina tem mais eficácia em normalizar o IGF-I sérico e um menor índice de efeitos colaterais quando comparada à bromocriptina, além de custo inferior em relação

aos análogos de somatostatina. Visto isto, deve ser considerada na terapia adjuvante do paciente com acromegalia quando os níveis de GH e IGF-I permanecem elevados (VILAR et al.; 2011).

3.3.3.3 Antagonistas do Receptor do GH

Outra possibilidade terapêutica para o tratamento da acromegalia é a introdução do antagonista do GH, o Pegvisomant. Este fármaco é um análogo do GH desenvolvido por engenharia genética, que evita a dimerização do receptor de GH impedindo, assim, as ações celulares do GH após sua ligação (PRADHANANGA, WILKINSON, ROSS, 2002)

Um estudo realizado com 229 pacientes acromegálicos mostrou que o Pegvisomant é geralmente bem tolerado, com perfil de segurança semelhante ao que relataram em testes clínicos e pode efetivamente reduzir níveis de IGF-I em pacientes com acromegalia refratária à terapia convencional (SCHREIBER et al.; 2007)

Com isso, a concentração sérica de GH pode aumentar e não pode ser usada como parâmetro de tratamento. A medicação não interfere no tamanho do tumor, por isso, esse tratamento deve levar em consideração o volume tumoral e sua localização (FLESERIU et al, 2011). Os efeitos colaterais são a elevação de transaminases e lipohipertrofia nos locais de aplicação (VIEIRA NETO et al; 2011).

3.4 Avaliação da qualidade de vida

3.4.1 Conceito

O tema Qualidade de Vida (QV) tem sido amplamente discutido nas últimas décadas, tornando-se popularizado, pois, está em voga na sociedade moderna e é considerado um dos termos mais interdisciplinares da atualidade (FARQUHAR, 1995).

A expressão QV, antes tradicionalmente utilizada por filósofos e poetas, passou a ser aplicada por pesquisadores interessados em avaliar a percepção dos pacientes sobre a doença e o seu respectivo tratamento (CICONELLI, 1997).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a QV é a “percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e

preocupações”. Essa definição inclui seis domínios principais: saúde física, estado psicológico, níveis de independência, relacionamento social, características ambientais e padrão espiritual (GAIVA, 1998).

Minayo e colaboradores (2000) relatam que a qualidade de vida do indivíduo se norteia na percepção das necessidades fundamentais do ser humano, também no que diz respeito aos valores materiais e espirituais, tendo na promoção de saúde um de seus principais focos.

No entanto, é importante ressaltar que a utilização de instrumentos de avaliação de qualidade de vida permitem explorar o efeito de uma doença sobre a vida do indivíduo, podendo avaliar aspectos como as disfunções, os desconfortos físicos e emocionais, contribuindo na decisão, no planejamento e na avaliação de determinados tipos de tratamentos. Com isto, é possível a mensuração de diversos aspectos como, capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, emocionais e saúde mental. Geralmente são aplicados em vários tipos de doenças tais como *diabetes mellitus*, fibromialgia, acromegalia, osteoartrite, hipertensão, intervenções médicas, tratamentos, em culturas e lugares diferentes (AGUIAR et al., 2008).

3.4.2 Qualidade de vida dos pacientes acromegálicos

Alguns estudos utilizam o questionário AcroQol nos pacientes acromegálicos por ser uma doença crônica que produz efeitos negativos na qualidade de vida. O número de pesquisas sobre o impacto desta doença na vida da pessoa acometida tem aumentado progressivamente. (BADIA et al, 2004; NEGGERS, 2008; MILLER et al, 2010; BEN-SHLOMO, 2011).

As escalas específicas de Qualidade de Vida geralmente são multidimensionais, e apesar de um modo geral enfatizar os sintomas e as limitações relacionadas a uma patologia, avaliam a percepção e a alteração da QV de maneira mais profunda em aspectos como a dor, a capacidade funcional e a condição emocional (AGUIAR, 2008).

O AcroQol foi desenvolvido originalmente em 2001 por Badia e colaboradores que usaram como estratégia, a realização de uma pesquisa bibliográfica para identificar documentos relevantes que descrevem os principais domínios da vida que afetam a acromegalia e o seu impacto na qualidade de vida, sendo que, os achados

importantes dos domínios foram a imagem corporal, a depressão, a labilidade de humor, a dor, a energia e o nível de força, o físico e o mental (WEBB, 2002).

Em 2007, o AcroQol foi validado por Bex e colaboradores (2007), para verificar a qualidade de vida em pacientes com acromegalia controlada ou não controlada. O questionário original em espanhol foi traduzido para o holandês e o francês, duas línguas oficiais da Bélgica e posteriormente foi traduzido em onze línguas diferentes.

O questionário AcroQol contém 22 questões e é dividido em dois itens (escalas), no qual, um avalia as características físicas (8 itens) e o outro os aspectos psicológicos (14 itens), sendo que, esse último é dividido em duas subescalas: uma avalia as características relacionadas à aparência (7 itens) e o outro o impacto da doença em relação as relações pessoais (7 itens) (MESTRON, et al, 2004; VITALE et al, 2004).

Cada um dos 22 itens é respondido com uma pontuação de 1 a 5, sendo 1 a pior qualidade de vida, e 5 a melhor qualidade de vida (Escala Likert), e a frequência de qualquer ocorrência (sempre, maioria do tempo, às vezes, raramente e nunca) ou o grau de acordo com o item (concordo plenamente, concordo moderadamente, não concordo nem discordo, discordo moderadamente e discordo plenamente).

A pontuação global e escores das respectivas escalas e subescalas são ganhos ao se completar os resultados usando a sequência da fórmula;

$$\frac{(X-22)}{(110-22)} \times 100$$

onde X é a soma das respostas (entre 1 e 5 para cada item). A formulação converte a diferença entre a pontuação para uma escala de 0 como mínimo e um máximo de 110 que indica maior pontuação para melhor qualidade de vida. Se a percentagem de perguntas sem respostas não excedeu 25%, o resultado é considerado como calculável.

Item	Perguntas	Escalas
1	Falta-me forças nas pernas	Física
2	Sinto-me feio (a)	Psicológica/Aparência
3	Sinto-me deprimido (a)	Física
4	Vejo-me horroroso (a) nas fotografias	Psicológica/Aparência
5	Limito as saídas com meus amigos/as por causa do meu aspecto	Psicológica/ Relação Pessoal

6	Procuvo evitar as relações sociais	Psicológica/ Relação Pessoal
7	Vejo-me diferente no espelho	Psicológica/Aparência
8	Noto rejeição das pessoas por causa da minha doença	Psicológica/ Relação Pessoal
9	Tenho problemas para realizar as minhas tarefas habituais	Física
10	As pessoas olham-me por causa do meu aspecto	Psicológica/ Relação Pessoal
11	Há partes do meu corpo (nariz, pés, mãos) que são demasiado grandes	Psicológica/Aparência
12	Tenho problemas em fazer coisas com as mãos, por exemplo, costurar	Psicológica/Aparência
13	A doença afeta meu rendimento no trabalho ou as minhas tarefas habituais	Física
14	Sinto dores nas articulações	Física
15	Sinto-me cansado (a)	Física
16	Ronco à noite	Psicológica/Aparência
17	Custa-me articular as palavras por causa do tamanho da minha língua	Psicológica/Aparência
18	Tenho problemas para manter relações sexuais	Psicológica/ Relação Pessoal
19	Sinto-me uma pessoa doente	Física
20	As mudanças físicas causadas pela doença condicionam minha vida	Psicológica/ Relação Pessoal
21	Tenho pouco desejo sexual	Psicológica/ Relação Pessoal
22	Sinto-me fraco (a)	Física

Figura 2. Questionário Acro-Qol

Van der Klaauw e colaboradores (2008) compararam a QVRS entre 403 pacientes em tratamento de diferentes adenomas pituitários e, também, com um grupo controle de 440 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo. O estudo sugeriu que acromegalia está associada a piores escores nas dimensões da capacidade funcional, aspectos físicos, dor e percepção geral de saúde quando comparados aos diferentes grupos de pacientes.

Matta e colaboradores (2008) utilizaram o AcroQol para avaliar a qualidade de vida em 93 pacientes com acromegalia (avaliada em portadores com pelo menos, 3 meses após a cirurgia e tratamento médico, divididos em dois grupos: controlado e não controlado). Os resultados mostraram que a qualidade de vida é severamente prejudicada nesses pacientes principalmente no grupo dos pacientes não controlados.

O controle do GH / IGF-I pós cirurgia ou tratamento médico parece ter impacto positivo no domínio psicológico e na subescala aparência porém não houve diferença significativa em relação a qualidade de vida total. A percepção de bem estar

dos pacientes curados é reduzida quando comparada ao grupo de controle saudável. Mesmo com os níveis bioquímicos dentro da normalidade, os pacientes curados, após o tratamento da acromegalia, têm persistente diminuição da QV. A radioterapia é o tratamento que mais se relaciona com a redução da qualidade de vida desse grupo. (MATTA et al, 2008)

Devido ao grande comprometimento da QV nos acromegálicos, é importante que o cuidado com esses pacientes seja através de uma abordagem multidisciplinar. As estratégias de controle da doença devem levar em consideração as necessidades dos pacientes como prioridade, com todos os esforços direcionados para melhorar sua QV e minimizar os efeitos negativos do tratamento (ADELMAN, 2013).

3.5 Avaliação dos aspectos emocionais

3.5.1 Ansiedade

Para muitas pessoas a ansiedade faz parte de situações cotidianas da vida e é considerada uma resposta emocional com componentes fisiológicos e psicológicos, comum nas experiências humanas. Ela passa a ser patológica quando é desproporcional à situação vivenciada, ou quando não existe um objeto específico ao qual se direcione. A ansiedade pode ser constante (ansiedade generalizada) ou pode se apresentar repentinamente com maior ou menor intensidade (crises de pânico). As fobias também são formas de ansiedade (ANDRADE, GORENSTEIN, 1998; LARK, 2001).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV TR), para se caracterizar um quadro de ansiedade generalizada, os sintomas ansiosos devem estar presentes na maior parte do dia e devem perdurar por, pelo menos, seis meses. Os principais sintomas ansiosos são: irritabilidade, angústia, preocupação excessiva, tensão, agitação psicomotora, palpitação, sudorese, tremores e vertigens. Para o diagnóstico de síndrome ansiosa, esses sintomas devem causar sofrimento significativo e prejudicar a vida social e ocupacional do indivíduo (JORGE, DORNELLES, 2002)

Nas crises de pânico, o indivíduo apresenta crises de ansiedade intensa intermitentes. Durante a crise, o sistema nervoso autônomo é ativado, correndo sintomas físicos como: taquicardia, suor frio, formigamento, sensação de asfixia. O

medo de ter um infarto, morrer e/ou enlouquecer também se manifesta com frequência (DALGALARRONDO, 2008).

Existem quadros ansiosos desencadeados por alguma doença orgânica (hipertireoidismo, lúpus eritematoso), condição orgânica (uso de medicamentos ou relacionados ao período pré-menstrual). Esses quadros não são graves suficientes para se caracterizar uma síndrome ansiosa e os sintomas mais frequentes são irritabilidade e labilidade de humor (LARK, 2001; DALGALARRONDO, 2008).

3.5.2 Depressão

A depressão é um termo usado amplamente e abrange um grande espectro de associações. De um lado a depressão refere-se a uma síndrome clínica que pode incluir diversos sintomas (perda de prazer, irritabilidade, características psicóticas, perturbações somáticas e cognitivas, risco para suicídio, entre outros) e do outro lado, o termo depressão pode ser usado para designar um estado afetivo normal “um pouco para baixo”, a tristeza. (DEL PORTO, 1999).

Segundo o DSM IV TR, para se caracterizar depressão, é necessária a presença de pelo menos cinco desses sintomas: humor deprimido e/ou perda de interesse por quase todas as atividades (pelo menos um desses deve estar presente), alteração no apetite, alteração no sono, fadiga ou perda de energia, pessimismo, baixa autoestima, concentração prejudicada, retardo ou agitação motora. Os sintomas devem se manifestar por, no mínimo, duas semanas e apresentar prejuízo no funcionamento psicossocial ou sofrimento significativo no indivíduo (JORGE e DORNELLES, 2002).

Os sintomas depressivos podem ser desencadeados quando o indivíduo vivencia perdas significativas como a perda de um ente querido, de um emprego e até mesmo de coisas simbólicas (DALGALARRONDO, 2008).

Devem-se diferenciar as reações normais ao luto (profunda tristeza, inquietude e aumento da atividade simpática) da depressão. Diante de uma resposta normal ao luto, a pessoa preserva alguns interesses e reage positivamente ao ambiente quando estimulada (DEL PORTO, 1999).

No estudo de Duarte e Rego (2007) sobre a associação entre doenças crônicas e depressão em idosos de um ambulatório de referência em Salvador, em uma amostra de 1120 idosos com 14 tipos de doenças clínicas, constatou-se que a depressão, segundo os critérios diagnósticos do DSM IV, estava presente em 23.4% dos indivíduos

e as doenças encontradas associadas foram Parkinson, hipertensão no sexo masculino, câncer, osteoartrose e Acidente Vascular Cerebral (AVC). A relação entre depressão e *diabetes mellitus* não foi encontrada e o idoso portador de mais de três doenças crônicas apresentou com maior frequência sintomas depressivos.

A síndrome depressiva acompanha muitas patologias clínicas crônicas, o que ocasiona pior adesão ao tratamento, pior qualidade de vida, evoluções mais lentas e conseqüentemente maior morbimortalidade (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; DUARTE e REGO, 2007). A sobreposição dos sintomas da patologia clínica dificulta a avaliação da depressão, contudo todos os sintomas depressivos devem ser contabilizados independente de poder ser explicados pela patologia clínica. Isso aumentará diagnósticos falso-positivos, mas diminuirá o risco maior de se negligenciar um quadro depressivo oligossintomático (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005).

3.5.3 Aspectos emocionais em pacientes acromegálicos

Os sintomas psicológicos estão entre os primeiros indícios das doenças endócrinas. Não se sabe se eles representam os primeiros sinais dos distúrbios hormonais devido à sensibilidade do cérebro a essas mudanças, ou se são um fator de predisposição da ativação pituitária hipotalâmica (FAVA, SONINO, MORPHY, 1993).

Estudo de Sonino e Fava (1998) relatou a presença de sintomas psiquiátricos em várias doenças endócrinas. Quando esses sintomas se relacionam à própria doença, eles diminuem à medida que a doença é tratada. No entanto, nem sempre o adequado tratamento da doença acaba com o sofrimento psíquico do paciente.

Em um estudo que avaliou o sofrimento psicológico em pacientes com patologias endócrinas tratados adequadamente, Sonino e colaboradores (2004) detectaram as seguintes prevalências psicopatológicas em cada doença endócrina: a hiperprolactinemia associava-se com maior frequência a depressão (31%), ansiedade generalizada (25%), irritabilidade (53%), desmoralização (36%) e somatização (23%); nas doenças da tireoide prevaleceram a depressão maior (26%), ansiedade generalizada (31%), irritabilidade (46%), desmoralização (38%) e somatização (21%); a Síndrome de Cushing foi relacionada com a depressão (17%), ansiedade generalizada (39%), irritabilidade (50%) e desmoralização (33%).

Um dos primeiros estudos sobre a presença de psicopatologias em acromegálicos foi realizada em 1951. O psiquiatra suíço Bleuler intencionou verificar a

presença de psicopatologia em pacientes com acromegalia: comparou os resultados de seu estudo com seis casos americanos de acromegalia e ilustrou um caso de abordagem psicoterápica para uma paciente. Bleuler constatou que a acromegalia por ela mesma não leva a uma psicose verdadeira, contudo as mudanças físicas severas podem vir acompanhadas de uma psicose orgânica. As principais alterações de personalidade consistem em uma falta de iniciativa e espontaneidade, alterações de humor e dificuldade no contato social (irritabilidade, falta de paciência e excessiva sensibilidade). O acromegálico apresenta-se ansioso e ressentido (BLEULER, 1951).

Sievers et al. (2009) com o objetivo de analisar a taxa de transtornos mentais em pacientes com acromegalia realizaram um estudo transversal com 81 pacientes acromegálicos comparados a dois grupos controles compostos de pacientes com e sem doenças somáticas crônicas. Constatou-se que transtornos afetivos estão presentes, principalmente, em pacientes acromegálicos e que a acromegalia está associada a um padrão específico de transtornos afetivos. Enfatiza, porém, que não fica claro se pacientes com acromegalia têm risco aumentado de transtornos mentais ou se são, simplesmente, angustiados por causa de sua doença, com suas complicações e seu tratamento.

Matoo et al. (2008) avaliaram o perfil psicossocial, estratégias de enfrentamento, qualidade de vida, morbidade psiquiátrica, presença de disfunções e suporte social em 17 pacientes com acromegalia, comparados a um grupo controle de pacientes saudáveis, livres de morbidade psiquiátrica e concluíram que a morbidade psiquiátrica ocorre em uma porcentagem significativa de pacientes com acromegalia e está associada a pior qualidade de vida.

Um número limitado de estudos clínicos tem sido realizado para investigar a personalidade e psicopatias nos pacientes com adenomas hipofisários e excesso hormonal. Muitos desses estudos foram contaminados com problemas metodológicos, como o uso do termo 'personalidade' mal definido, amostras com diferentes adenomas de hipófises, falta de grupo controle, ferramentas não padronizadas ou número insuficiente de participantes. Contudo, todos os autores sugeriram alguma evidência de distúrbios psicopatológicos e de certas características de personalidade em pacientes com acromegalia (SIEVERS, et al., 2009).

3.6 Instrumentos utilizados para verificar sintomas de depressão e ansiedade

As escalas de autoavaliação para detectar sintomas depressivos possuem um papel de destaque entre os instrumentos psicométricos. Através delas é possível examinar sentimentos subjetivos e a presença de sintomas da depressão, de acordo com a autopercepção do sujeito avaliado. Várias escalas foram validadas, para população geral e clínica, em muitos países e para vários contextos (idade, patologia, cultura, dentre outros) (PARANHOS, 2009).

Muitos instrumentos são utilizados em pesquisas para avaliar ansiedade e depressão, tais como a Escala de Ansiedade de Hamilton, os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck (BAI e BDI) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (GORENSTEIN, ANDRADE, ZUARDI, 2000). Os Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck são amplamente usados em pesquisas (PARANHOS, 2009; MARCOLINO et al., 2007).

Segundo a versão em português do Manual das Escalas Beck, escrito por Cunha (2001), o Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi inicialmente desenvolvido como uma escala sintomática de depressão para uso em pacientes psiquiátricos. Antes do lançamento desse manual, em 1998, Gorenstein e Andrade realizaram um estudo para a covalidação da versão brasileira do BDI e foi evidenciada a adequação da escala para a sua versão em português. Depois de muitos estudos sobre suas propriedades psicométricas, ele passou a ser utilizado amplamente, tanto na área clínica como na pesquisa, mostrando-se um instrumento útil para a população geral (HAYDEN et al., 2012).

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) também foi criado para o uso com pacientes psiquiátricos, porém mostrou-se adequado para população geral. A versão em português foi utilizada em grupos psiquiátricos e não psiquiátricos, inclusive em estudantes e também em trabalhos que envolveram outros sujeitos da sociedade (HAYDEN et al, 2012; BATISTA, da MAIA PAWLOWYTSCH 2012; LUDWING et al., 2012). O BAI possui um grande potencial para avaliação de ansiedade no contexto brasileiro, podendo ser utilizado em estudos clínicos e não clínicos (de LIMA, CRIPPA, LOUREIRO, 2011).

A intensidade dos sintomas são medidas por escalas de autoavaliação em um gradiente de gravidade e o foco está nos sintomas presentes (KATHOL,1981; PARANHOS, 2009).

De acordo com o DSM IV TR, os níveis de depressão estão relacionados à presença de sintomas e seu prejuízo no funcionamento social do indivíduo. Na depressão leve estão presentes poucos sintomas de diagnóstico e em quase nada interferem no funcionamento social ou ocupacional do indivíduo. No nível moderado mais sintomas depressivos estão presentes e existe certo comprometimento funcional e ocupacional. Já na depressão grave, estão presentes muitos sintomas além dos diagnósticos ou os sintomas identificados são graves ou o prejuízo social e ocupacional do indivíduo é bastante comprometido devido à sintomatologia (JORGE, DORNELLES, 2002).

A avaliação psicológica dos pacientes acromegálicos pode permitir o diagnóstico precoce de transtornos emocionais e viabilizar a adequada intervenção, além de melhorar a aceitação da doença e aderência ao tratamento proposto (PARANHOS, 2009).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1 Tipo de estudo

Este estudo é do tipo transversal e analítico.

4.2 Local de estudo

Esse estudo foi realizado no Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

4.3 Período da coleta de dados

O período da coleta de dados foi realizado entre abril a julho de 2015 e maio a julho de 2016.

4.4 Amostra do estudo

A amostra do estudo foi constituída por pacientes portadores de acromegalia que são acompanhados no Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do HUUPD, constituído atualmente por 75 pacientes diagnosticados, sendo que, 57 participaram do estudo. Os pacientes que não participaram do estudo foram por motivo de abandono do tratamento, falecimento e não estar inseridos nos critérios estabelecidos no estudo.

4.5 Critérios de inclusão

Os pacientes inclusos nesse estudo foram indivíduos com o diagnóstico de acromegalia, acompanhados no Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do HUUPD, maiores de 18 anos, que estavam em seguimento clínico por no mínimo 6 meses.

4.6 Critérios de não inclusão

Nesse estudo, os critérios de não inclusão considerados foram: neoplasia ativa, doença cardiovascular severa (doença coronariana instável, insuficiência cardíaca NYHA III-IV), gravidez ou lactante, depressão severa.

4.7 Instrumentos de coleta de dados

Os instrumentos de coleta de dados utilizados nessa pesquisa foram um questionário contendo variáveis socioeconômicas, demográficas, de diagnóstico, tratamento e controle da doença; um questionário específico para acromegalia intitulado Acro-Qol que aborda sobre a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos e os Inventários de Beck que abrangem os sinais e sintomas de ansiedade e depressão, ambos autoaplicáveis.

4.7.1 Variáveis socioeconômicas e demográficas

- Sexo: categorizado em masculino e feminino
- Idade: confirmada pela carteira de identidade em anos completos;
- Estado civil: autodeclarado, caracterizado em: solteiro (a), casado (a)/união estável, viúvo(a) e divorciado (IBGE, 2008). Para análise estatística, essa variável foi categorizada em: sem companheiro (solteiro, viúvo e divorciado) e com companheiro (casado/união estável)
 - Escolaridade: autodeclarada, em anos de estudo completos (IBGE, 2008);
 - Ocupação: autodeclarada: ativo (a), aposentado (a) com atividade remunerada, aposentado (a)/pensionista, trabalho em casa (sem remuneração), desempregado (a) e auxílio-doença (BRASIL, 2000); posteriormente foi categorizada em dois grupos: ativos (as) e inativos (as) - (aposentados, trabalho em casa, desempregado e auxílio-doença)
- Renda familiar: mensal, autodeclarada em reais, categorizada em números de salários mínimos. Segundo o Ministério do Trabalho e Emprego o último ajuste de salário mínimo no ano de 2015 permaneceu a quantia de R\$ 788,00 reais (BRASIL, 2015).

4.7.2 Variáveis clínicas (diagnóstico e tratamento) - todas as informações foram retiradas do prontuário

- Tempo de diagnóstico: data do início do tratamento, descrita em meses;
- Comorbidades: categorizados em hipertenso, diabético, hipopituitarismo ou nenhuma. Para análise estatística foi dividido em dois grupos: com comorbidade e sem comorbidade
- Tamanho do tumor: categorizado em micro ou sela vazia (<1cm) ou macro (>1 cm).
- Tipo de tratamento medicamentoso categorizado em: cabergolina, octreotide-Lar, em uso de ambos ou nenhum. No caso de fazer uso de algum medicamento, foi descrito o tempo de uso em meses.
- Tratamento cirúrgico: categorizado em sim ou não; tipo de cirurgia, categorizado em: transcraniana ou transesfenoidal; e o tempo de cirurgia foi descrito em meses
- Tratamento radioterápico categorizado: em sim ou não e o tempo de radioterapia foi descrito em meses
- Avaliação laboratorial – valores da última medida de GH < 2.5 µg/L e IGF-I dentro da normalidade para sexo e idade (GIUSTINA et al.; 2000) (APENDICE A).

4.7.3 Avaliação da qualidade de vida

Foi aplicado o questionário AcroQol que contém 22 questões que é dividido em dois itens (escalas), dos quais um avalia características físicas (8 itens) e o outro avalia aspectos psicológicos (14 itens). O último é dividido em duas subescalas: uma medição para as características relacionadas à aparência (7 itens) e o outro avaliando o impacto da doença sobre as relações pessoais (7 itens). Cada item é respondido com uma pontuação que varia de 1 a 5, sendo 1 a pior qualidade de vida, e 5 a melhor qualidade de vida (Escala Likert), e a frequência de qualquer ocorrência (sempre, maioria do tempo, às vezes, raramente e nunca) ou o grau de acordo com o item (concordo plenamente, concordo moderadamente, não concordo nem discordo, discordo moderadamente e discordo plenamente) (WEBB et al., 2002).

A pontuação global e escores das respectivas escalas e subescalas foram ganhos ao se completar os resultados usando a sequência da fórmula;

$$\frac{(X-22)}{(110-22)} \times 100$$

onde X é a soma das respostas (entre 1 e 5 para cada item). A formulação converte a diferença entre a pontuação para uma escala de 0 como mínimo e um máximo de 110, e indica maior pontuação para melhor qualidade de vida. Se a porcentagem de perguntas sem respostas não excede 25%, o resultado é considerado como calculável (ANEXO A).

4.7.4 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

O BAI (ANEXO D) é uma escala de autorrelato que mede a intensidade de sintomas de ansiedade, validado para o português. O questionário é constituído por 21 itens, que medem a intensidade da ansiedade e contém afirmações descritivas de sintomas de ansiedade. Os itens devem ser avaliados pelo sujeito com referência a si mesmo, numa escala de 4 pontos, que refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma como: 1) “Absolutamente não”; 2) “Levemente: não me incomodou muito”; 3) “Moderadamente: Foi muito desagradável, mas pude suportar”; 4) “Gravemente: Dificilmente pude suportar”. A classificação recomendada para o nível de ansiedade é mínima (0-7), leve (8-15), moderada (16-25) e grave (26- 63). O resultado final é obtido através da soma dos escores individuais dos itens (CUNHA, 2001).

4.7.5 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) (ANEXO E) é uma medida sensível da síndrome depressiva, mas nunca foi destinado a ser um dispositivo de triagem nosológica (KENDALL et al., 1987). Sua versão em português foi validada por Gorenstein e Andrade em 1998. É uma escala de autorrelato, de 21 itens, cada um com quatro alternativas, subentendendo graus crescentes de gravidade da depressão. As alternativas de resposta assinaladas nos 21 itens são classificados em uma escala de 0 a 3, com a variação do escore total entre 0 e 63. A escala apresenta itens cognitivo-afetivos e outros relativos a queixas somáticas e de desempenho. Em caso de perda voluntária de peso, a resposta ao item 19 deve ser desconsiderada e não deve ser somada ao escore total. A classificação recomendada para o nível de depressão é: mínima (até 9

pontos), leve a moderada (10-18), moderada a grave (19-29) e grave (30-63). O resultado final é obtido através da soma dos escores individuais dos itens (CUNHA, 2001).

4.8 Coleta de dados

A partir das consultas realizadas, os prontuários foram separados semanalmente, revisados de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão; em seguida, identificados os possíveis participantes que foram convidados diretamente após as consultas para a explicação do estudo.

A enfermeira responsável por essa pesquisa agendou uma data para explicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e após a assinatura dos participantes aplicou-se os questionários contendo as variáveis socioeconômicas, demográficas, clínicas, de diagnóstico, comorbidades, tratamento, avaliação laboratorial, o questionário sobre a qualidade de vida (Acro-Qol) e os Inventários de Beck sobre ansiedade e depressão.

No quesito da avaliação laboratorial, é rotina do setor realizar a dosagem de IGF-I e GH a cada três meses nos pacientes em seguimento. Esses dados foram obtidos através do prontuário.

O IGF-I plasmático foi realizado por ensaio imunométrico quimioluminescente enzima-marcado de fase sólida Imullite 1000 Analyzers (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) com Coeficiente de Variação (CV) intraensaio de 3,1% a 4,3%. O “International Reference Preparation” do IGF-I é de 87/518.

O nível sérico do GH foi determinado usando uma fase sólida, de dois locais de ensaio imunométrico quimioluminescente Imullite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, Reino Unido) com um inter e intra-ensaio de 5,5%, CV - 6,2 % e 5,3% -6,5%, respectivamente. A preparação de referência internacional do GH foi de 98/574.

Foi considerada a última medida de IGF-I dentro da normalidade para idade e sexo e GH <2.5 µg/L para verificar o controle da doença. Posteriormente, dividiu-se o grupo em controlado (IGF-I dentro da normalidade para idade e sexo e GH < 2.5 µg/L) e não controlado (IGF-I acima da normalidade para idade e sexo e GH ≥ 2.5 µg/L ou um dos parâmetros fora da normalidade) (GIUSTINA, 2000).

4.9 Análise estatística

Para a organização dos dados foi realizada a codificação das variáveis dos instrumentos de coleta e duas planilhas adicionais para a dupla digitação dos dados no programa Excel 2007. A análise descritiva e os testes estatísticos foram realizados no pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0), adotado o nível de significância $p < 0,05$.

O coeficiente alpha de Cronbach foi apresentado por Lee J. Cronbach, em 1951, como uma forma de estimar a confiabilidade de um questionário aplicado em uma pesquisa. O alpha mede a correlação entre respostas em um questionário por meio da análise do perfil das respostas dadas pelos respondentes. Trata-se de uma correlação média entre perguntas. Dado que todos os itens de um questionário utilizam a mesma escala de medição, o coeficiente α é calculado a partir da variância dos itens individuais e da variância da soma dos itens de cada avaliador (HORA et al. 2010).

Os resultados foram apresentados em forma de tabelas com medidas descritivas das variáveis quantitativas (média e desvio padrão) e variáveis qualitativas (frequências absoluta e relativa). Realizou-se o alpha de Cronbach para analisar a consistência interna dos dados.

O alpha de Cronbach é uma das medidas mais usadas para a verificação da consistência interna de um grupo de variáveis (itens). Esse índice varia de 0 a 1 e, quanto mais próximo de 1, maior a confiabilidade do instrumento, sendo: muito boa = superior a 0.9; boa = entre 0.8 e 0.9; razoável = 0.7 e 0.8; fraca = 0.6 e 0.7; inadmissível = inferior a 0.6 (PESTANA, 2005).

Foi realizado o teste t de student para comparar as médias dos escores do Acro-Qol com as variáveis qualitativas e utilizou-se a correlação de Pearson para correlacionar as médias dos escores do Acro-Qol com as variáveis quantitativas.

O modelo de regressão linear multivariada foi ajustado incluindo no modelo como variáveis independentes a idade, sexo, escolaridade, renda e ocupação; e como variáveis dependentes os escores do questionário de qualidade de vida na acromegalia. Foram considerados significantes os testes que apresentaram $p < 0,05$.

Para a realização do teste t de student, as variáveis; sexo foi categorizada em feminino e masculino; estado civil – com companheiro e sem companheiro; a ocupação em ativo e não ativo; comorbidade – sim e não; tamanho do tumor – micro e macro; uso

de octreotida-LAR ou cabergolina – sim e não; cirurgia – sim e não e controle da doença – controlado e não controlado.

4.10 Financiamento

O custo da pesquisa foi de total responsabilidade da pesquisadora responsável pelo projeto

4.11 Aspectos éticos

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme os números dos pareceres 1.027.553 (ANEXO B) e 1.554.181 (ANEXO C). O TCLE foi apresentado aos participantes e após a assinatura deu-se início a pesquisa (APENDICE A).

4.12 Normas de publicação de revista

As normas de publicação de revista pituitary encontram-se no ANEXO F e da revista endocrine encontram-se no ANEXO G.

5 RESULTADOS

5.1 Artigo 1

**FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES
ACROMEGÁLICOS DE UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL**

(Submetido à Revista Quality of life Research. Fator de impacto= 2.429 Qualis (B1))

FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS DE UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

FACTORS ASSOCIATED WITH QUALITY OF LIFE IN ACROMEGAL PATIENTS OF A
POPULATION IN NORTHEAST OF BRAZIL

Adriana Maria Guimarães Sá

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva- UFMA
Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Doutora em Gastroenterologia pela UNIFESP
Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Centro de Pesquisa
Clínica da Universidade Federal do Maranhão
Professora da Universidade Federal do Maranhão

Manuel dos Santos Faria

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade de Londres
Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Centro de Pesquisa
Clínica da UFMA
Professor da Universidade Federal do Maranhão

Pedro Antônio Muniz Ferreira

Doutor em Medicina Cardiológica pela Universidade Federal de São Paulo
Médico Cardiologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Marinilde Teles Souza

Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão
Enfermeira do Centro de Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Maranhão

Gilvan Cortês Nascimento

Mestre em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão
Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Médico Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Sabrina da Silva Pereira Damianse

Mestra em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão
Médica Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Viviane Chaves de Carvalho Rocha

Mestranda em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão
Médica Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Maranhão. Departamento de Saúde Pública. Rua Barão de Itapary, 155- Centro.

CEP: 65020-070. São Luís -MA. Brasil

SÁ, AMG – drica2505@gmail.com

FERREIRA, ASP – adalgisaf@terra.com.br

FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS DE UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

FACTORS ASSOCIATED WITH QUALITY OF LIFE IN ACROMEGAL PATIENTS OF A POPULATION IN NORTHEAST OF BRAZIL

RESUMO

Adriana Maria Guimarães Sá¹

Pedro Antônio Muniz Ferreira²

Marinilde Teles Souza³

Gilvan Cortês Nascimento⁴

Sabrina da Silva Pereira Damianse⁴

Viviane Chaves de Carvalho Rocha⁴

Manuel dos Santos Faria⁵

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira⁶

Proposta: O objetivo do estudo foi identificar os fatores associados à qualidade de vida em portadores de acromegalia acompanhados no único serviço de referência de neuroendocrinologia do Estado do Maranhão - Nordeste do Brasil. Metodologia: Foi utilizado o questionário Acro-Qol e calculado o alpha de cronbach. Para identificar fatores associados independentemente foi realizada regressão linear multivariada e valores de $p < 0.05$ foram considerados significantes. Resultados: Foram avaliados 57 pacientes. Observou-se o alpha de Cronbach a partir de 0.7 em todos os domínios. Houve predomínio dos pacientes do sexo feminino (63.2%), com média de idade 53.52 ± 12.2 anos, que se encontravam fora do mercado de trabalho (56.1%), com média de renda mensal de 3.51 ± 3.9 salários mínimos, portador de macroadenoma (72%) e submetidos à cirurgia (59.6%). Na regressão linear multivariada, houve associação positiva da renda com escores de qualidade de vida em todos os domínios; total ($\beta = 0.037$, $p = 0.003$), físico ($\beta = 0.988$, $p = 0.001$), psicológico ($\beta = 0.342$, $p = 0.008$), aparência ($\beta = 0.270$, $p = 0.049$) e relações pessoais ($\beta = 0.315$, $p = 0.012$) e naqueles que estavam inseridos no mercado de trabalho nos domínios total ($\beta = 0.288$, $p = 0.003$), psicológico ($\beta = 0.291$, $p = 0.032$) e relações pessoais ($\beta = 0.314$, $p = 0.019$). Conclusão: Nesta população de portadores de acromegalia, proveniente de uma das regiões menos desenvolvidas do Brasil, estar inserido no mercado de trabalho e possuir maior renda estiveram relacionados com melhor QV, sugerindo que estes fatores podem favorecer a possibilidade de diagnóstico precoce com conseqüente diminuição das sequelas e melhorando a qualidade de vida.

Palavras-chave: Acromegalia. Qualidade de Vida. Fatores associados. Acro-Qol.

¹Enfermeira – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, orientanda.

²Médico Cardiologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD-UFMA)

³Enfermeira do Centro de Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Maranhão

⁴ Médico Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD-UFMA)

⁵Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adulto. Departamento de Medicina - UFMA, co-orientador.

⁶Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, orientadora.

INTRODUÇÃO

Na acromegalia, o excesso do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) causam mudanças faciais, aparência grosseira e aumento dos órgãos internos, que gradativamente podem levar a danos cardiovasculares, psicológicos e ósteo-articulares que prejudicam a aptidão física para manutenção de Atividades de Vida Diária (AVDs), comprometendo desta forma a qualidade de vida (QV) [1,2]

Nestes indivíduos, alguns fatores como, sexo feminino, duração da doença [3], idade, ter sido submetido a radioterapia [4] tem sido associados negativamente com a QV. Embora a melhora da QV possa ser alcançada com tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica [5, 6], as morbidades física e psicológica podem mantê-la em níveis insatisfatórios, mesmo em pacientes com acromegalia em remissão bioquímica a longo prazo, ou seja, doença controlada [7,8]. Desse modo, os dados existentes relacionando o controle da doença com a QV em casos com acromegalia são controversos [9 - 14]

Apesar do crescente interesse da QV em pacientes acromegálicos, ainda não existem estudos publicados com a população brasileira. Informações dessa natureza em um país em desenvolvimento, especialmente em regiões menos favorecidas como o Nordeste do Brasil, pode fornecer informações muito relevantes, já que as condições socioeconômicas em que vivem estes indivíduos podem interferir de forma mais acentuada nos níveis de QV, quando comparadas com países desenvolvidos. Na América Latina são muito escassos os artigos indexados no MEDLINE relacionados ao assunto. Foram encontrados apenas um relato de caso da Argentina [5] e um estudo com 50 pacientes do México [8].

MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo é do tipo transversal realizado no único serviço público de referência em neuroendocrinologia do Estado do Maranhão (Nordeste brasileiro) - Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do mesmo hospital, com período de coleta de dados entre abril a julho de 2015.

Foram avaliados todos os 75 pacientes com diagnóstico de acromegalia que estavam em acompanhamento na unidade em abril de 2015. A rotina do serviço é avaliar os pacientes a cada três

meses com registro de dados clínicos e laboratoriais (níveis de IGF-1 e GH). O IGF-I plasmático foi realizado por ensaio imunométrico quimioluminescente enzima-marcado de fase sólida Imullite 1000 Analyzers (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) com Coeficiente de Variação (CV) intraensaio de 3,1% a 4,3%. O “International Reference Preparation” do IGF-I foi de 87/518. Os níveis séricos de GH são determinados usando uma fase sólida, de dois locais de ensaio imunométrico quimioluminescente Imullite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, Reino Unido) com um inter e intra-ensaio de 5,5% CV -6,2 % e 5,3% -6,5%, respectivamente. A preparação de referência internacional do GH é de 98/574.

Os critérios de inclusão foram indivíduos maiores de 18 anos, que estavam em seguimento clínico por no mínimo seis meses. Os critérios de não inclusão foram a presença de neoplasia ativa, doença cardiovascular severa (doença coronariana instável, insuficiência cardíaca NYHA III-IV), gravidez ou lactante e depressão severa.

Para definição do controle da doença, foi considerada a última dosagem de IGF-I e de GH. Foi considerada doença controlada, o paciente que apresentava um valor basal de GH < 2.5 µg/L e IGF-I dentro da normalidade para idade e sexo [15].

Os instrumentos de coleta de dados utilizados foram um questionário contendo variáveis socioeconômicas (sexo – feminino/masculino, idade em anos, estado civil- com companheiro ou sem companheiro, escolaridade em anos de estudo, renda familiar mensal – em número de salários mínimos , ocupação - inseridos ou não no mercado de trabalho, ou seja, ativos e não ativos); de diagnóstico (tempo de diagnóstico em meses, presença de comorbidade, tamanho do tumor –macro ou micro), tratamento (uso de medicação específica, tipo de medicação utilizada, realização de cirurgia, quantidade de cirurgia realizada, tempo da última cirurgia em meses, realização de radioterapia) e controle da doença; e um questionário específico intitulado Acro-Qol que avalia a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos contendo 22 questões dividido em dois itens (características físicas (8 itens) e aspectos psicológicos (14 itens)) com variação de 0 a 110 [16].

Para definição da renda mensal familiar, a coleta foi realizada através da autodeclaração do paciente, somando a renda de todos os indivíduos que moram na mesma casa e posteriormente foi categorizada em números de salários mínimos. Segundo o Ministério do Trabalho e Emprego o último ajuste de salário mínimo no ano de 2015 a quantia de R\$ 788,00 reais (BRASIL, 2015) (aproximadamente 300 dólares).

As variáveis numéricas foram apresentadas como médias, desvio-padrão e valores máximo e mínimo, e as categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem. Para analisar a consistência interna dos dados do Acro-Qol realizou-se o Coeficiente Alpha de Cronbach. Considerou-se nível razoável quando o alpha foi ≥ 0.7 [17].

Foram feitas análises comparativas entre as médias dos escores QV do Acro-Qol quanto ao sexo, estado civil, ocupação, presença de comorbidade, tamanho do tumor, realização de cirurgia, uso de medicação específica e o controle de doença. Foram realizadas também correlações entre os escores de Acro-Qol e anos de idade, anos de escolaridade, número de salários mínimos, tempo de diagnóstico, tempo de uso de medicação específica, tempo e número de cirurgias.

Para comparação entre variáveis numéricas foram utilizados o teste t de Student e o teste de Pearson para identificar correlações. Para identificar fatores independentemente associados com QV, foi realizada análise de regressão linear multivariada utilizando como variáveis independentes aquelas que apresentaram $p < 0.05$ em pelo menos um domínio na análise bivariada. As variáveis independentes foram: renda mensal familiar (em salários mínimos), ocupação (se ativo ou não) e escolaridade (anos de estudo); e como variáveis dependentes, separadamente os escores dos diferentes domínios do Acro-Qol ajustado para sexo e idade. A análise descritiva e os testes estatísticos foram analisados no pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0). Foram considerados significantes os testes que apresentaram $p < 0.05$.

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme número do parecer 1.027.553.

RESULTADOS

O serviço de referência estadual de neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) tem cadastrado 75 pacientes com diagnóstico de acromegalia, sendo que, 64 estavam em seguimento. Após os critérios de não inclusão e inclusão, foram elegíveis e analisados 57 participantes.

Trinta e seis eram do sexo feminino (63.2%). A média de idade foi de 53.52 ± 12.20 anos; 28 (49.2%) eram casados ou viviam em união estável, com média de escolaridade de 9.38 ± 4.33 anos de

estudo. Apenas 25 (43.9%) encontravam-se ativos. A média da renda mensal familiar foi de 3.51 ± 3.90 salários mínimos, o tempo de diagnóstico era em média de 90.64 ± 58.69 meses; 12 (21.3%) eram hipertensos e diabéticos e 41 (72%) apresentavam macroadenoma hipofisário. A maioria (43 – 75.5%) estava em uso de octreotida-LAR, 18 (31.6%) faziam uso de cabergolina, 34 (59.6%) realizaram cirurgia, sendo que, 33 (99%) realizaram por via transesfenoidal, 27 (79.4%) foram submetidos uma única vez à cirurgia, e apenas 03 (5.3%) realizaram radioterapia (Tabela 1). O tempo médio de uso de octreotida-LAR foi de 84.22 ± 48.84 meses e de cabergolina 86.91 ± 29.35 meses; a média de realização da cirurgia foi de 73.12 ± 37.70 meses e da radioterapia foi de 98.21 ± 10.44 meses.

As médias e DP dos domínios do Acro-Qol e o respectivo índice alpha Cronbach estão descritos na tabela 2. Observou-se que a quase totalidade dos domínios apresentaram valores a partir de 0.70, o que determina uma consistência interna boa.

Quando se compararam as médias dos escores dos domínios do Acro-Qol entre sexo, estado civil, presença ou não de comorbidades, tamanho do tumor, realização de cirurgia e controle de doença não houve diferença. As médias dos domínios do AcroQol foram maiores em quem era ativo (inseridos no mercado de trabalho) nos domínios total ($p=0.012$), psicológico ($p= 0.009$) e relações pessoais ($p=0.003$) e apenas no domínio da capacidade física ($p=0.031$) entre os indivíduos que não usavam qualquer medicação específica (Tabela 3 e 4).

Não houve correlação entre os escores do Acro-Qol com a idade, tempo de diagnóstico, tempo de uso de medicações específicas, tempo de cirurgia, porém, encontrou-se correlação positiva entre anos de estudo e o escore da relação pessoal ($p=0.023$). Verificou-se ainda uma correlação positiva com a renda mensal em todos os domínios; total ($r = 0.469$ $p=0.001$), físico ($r = 0.516$ $p= 0.001$), psicológico ($r = 0.432$ $p=0.001$), aparência ($r = 0.335$ $p=0.011$) e relações pessoais ($r = 0.415$ $p=0.001$) (Tabela 5 e 6).

Na análise de regressão linear multivariada, controlada por sexo e idade, houve associação positiva da renda familiar mensal com escores de qualidade de vida em todos os domínios; total (β 0.0376, $p= 0.003$), físico ($\beta= 0.988$, $p= 0.001$), psicológico ($\beta= 0.342$, $p= 0.008$), aparência ($\beta= 0.270$, $p=0.049$) e relações pessoais ($\beta= 0.315$, $p=0.012$). Aqueles que estavam inseridos no mercado de trabalho também tiveram melhores escores de qualidade de vida nos domínios total ($\beta= 0.288$, $p= 0.003$), psicológico ($\beta= 0.291$, $p=0.032$) e relações pessoais ($\beta= 0.314$, $p=0.019$). (Tabela 7).

DISCUSSÃO

Pacientes com acromegalia apresentam marcantes mudanças físicas e psicológicas que podem alterar a qualidade de vida. Este estudo, envolvendo pacientes acromegálicos acompanhados no único serviço de referência especializado do Maranhão (Nordeste do Brasil), teve uma amostra representativa desta doença rara e identificou uma melhor qualidade de vida nos escores do Acro-Qol em indivíduos inseridos no mercado de trabalho (ativos) e que possuíam maior renda mensal. A confiabilidade dos escores encontrados foi identificada pelo Alpha de Cronbach, que mostrou uma consistência interna razoável do questionário Acro-Qol em pacientes com acromegalia, assim como, nos estudos de Webb e colaboradores [16,18]

Nesse estudo, indivíduos que se encontravam economicamente ativos (inseridos no mercado de trabalho) apresentaram escores mais elevados na avaliação da qualidade de vida através do Acro-Qol, nos domínios total, psicológico e nas relações pessoais na análise bivariada e se mantiveram na análise de regressão multivariada controlada por sexo e idade.

Estar inserido no mercado de trabalho, por si só, é um fator historicamente associado a melhor qualidade de vida [19 - 22]. Alguns estudos tem demonstrado uma forte relação existente entre má qualidade de vida/saúde e o fato de o indivíduo se encontrar fora do mercado de trabalho [23 - 25]. O estudo de Giatti [22] aponta que o desemprego está associado a maior morbimortalidade e à adoção de comportamentos que podem influenciar negativamente a saúde.

Esta associação também se espera encontrar em portadores de doenças crônicas, como já foi demonstrado em estudos realizados em outros países [26 - 28] que relataram pior qualidade de vida física e mental em desempregados, como observado no estudo de Porter envolvendo portadores de doença renal crônica hipertensiva realizado em Chicago, com participação de 639 indivíduos. O estudo de Morrisroe [27] realizado na Austrália, com 1.587 portadores de esclerose sistêmica chegou à mesma conclusão, ambos através do questionário SF-36 (Short Form - 36). Na China, o estudo de Zhang [28] com inclusão de 20.700 famílias entrevistadas com diagnóstico de hipertensão arterial, também encontrou esta associação através do questionário Euro-Qol 5D (EQ-5D).

No Brasil, esse achado tem sido confirmado envolvendo indivíduos saudáveis ou com alguma morbidade [29 - 33], como foi descrito no estudo de Flor [33] com 12.423 participantes da região sudeste e norte do País, que relatou pior qualidade de vida física e mental entre indivíduos que estavam fora do mercado de trabalho.

Não foram encontrados estudos que avaliaram a relação entre qualidade de vida e estar economicamente ativo, especificamente na acromegalia. Como este estudo identificou que estar inserido no mercado de trabalho associa-se, independentemente, a escores mais elevados de QV, especialmente nos domínios psicológico e de relações pessoais, é cabível inferir que entre os acromegálicos, que são indivíduos que frequentemente apresentam típicas alterações na aparência ou sequelas físicas mais do que em outras doenças crônicas, manter-se em atividades que gerem renda seja mais importantes ainda para manutenção de melhores níveis de QV, ou o fato de estarem economicamente ativos refletiria menores sequelas favorecendo sua manutenção no mercado de trabalho e conseqüentemente melhores níveis de QV.

O segundo fator independentemente associado a uma melhor qualidade de vida em todos os domínios do Acro-Qol nesse grupo estudado foi o nível de renda mensal. Do mesmo modo que estar inserido no mercado de trabalho associa-se a melhores escores de QV, intuitivamente faz sentido que a renda também esteja relacionada positivamente. De fato, esta associação tem sido constantemente relatada em população saudável, da mesma forma que nos pacientes com doenças crônicas [34 -38]. Vários estudos realizados no Brasil sobre QV nas doenças crônicas relatam que pacientes com maior renda possuem melhor qualidade de vida como descrito em portadores de hipertensão arterial (Carvalho et al. [39], portadores de HIV (de Cunha et al. [40]), com doença hepática crônica (Souza [41]) e em indivíduos com doença renal crônica na fase pré-dialítica (Lemos et al. [42]).

Em portadores de acromegalia não foram encontrados estudos no Brasil ou em outros países que tenham encontrado associação de QV com nível de renda. Como o questionário Acro-Qol leva em consideração os aspectos físicos na maioria dos domínios, foi surpreendente identificar que renda mais elevada esteve independentemente associada a maiores escores de QV, posto que as sequelas físicas ocorrem independentemente do estado socioeconômico do indivíduo. Desse modo, pode-se especular que, na nessa população, indivíduos com maior renda tenham tido maior facilidade de acesso aos serviços de saúde, portanto, oportunidade de diagnóstico mais precoce, ensejando menos sequelas, e diminuindo assim, as deformidades que a doença causa, promovendo então melhores escores de QV. Este fator pode ter grande importância em países em desenvolvimento como o Brasil, particularmente em regiões menos favorecidas como o Nordeste, por possuir os menores Índices de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) [43].

Historicamente, o baixo nível socioeconômico é consistentemente relacionado a redução de acesso aos cuidados de saúde e ausência de cuidados regulares [44]. Entre portadores de acromegalia, não deve ser diferente e assim, indivíduos com menor possibilidade de acesso a serviços de saúde podem ter prejuízo no diagnóstico precoce, agravando as alterações morfológicas e psicológicas que estão associadas à doença [45], favorecendo piores escores de QV.

Nesse estudo não foi possível identificar associação entre os escores de qualidade de vida do Acro-Qol e o controle da doença. Esse achado pode decorrer da irreversibilidade das limitações físicas (deformidades, dores, comorbidades) que afetaram a qualidade de vida porque já se encontram instalados no paciente, no momento do diagnóstico e presumivelmente, o controle da doença não tenha tido influência no resultado. Outros estudos também observaram que a normalização do GH e IGF1, que reflete o controle da doença, não esteve associada a níveis mais elevados de qualidade de vida, quando comparados com indivíduos saudáveis [4] ou entre pacientes não controlados [46 – 48].

Este estudo possui limitação, por tratar-se de um estudo transversal, portanto, não levar em consideração a variabilidade da qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do tempo, como por exemplo, antes e depois do controle da doença. No entanto, outros estudos transversais usando o Acro-Qol têm sido realizados e apresentaram resultados semelhantes tais como a não associação do sexo, da idade, do controle da doença e da radioterapia [3, 12, 45, 47] com a qualidade de vida, sugerindo que tais resultados são consistentes e representam a realidade desta população.

Apesar dessas limitações, os resultados têm implicações para a compreensão dos fatores socioeconômicos relacionados com a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia em uma população com baixos níveis de desenvolvimento humano. A questão do paciente estar inserido no mercado de trabalho melhorar a QV psicológica e das relações pessoais apesar das possíveis dificuldades encontradas na realização das atividades diárias devido às deformidades físicas acarretadas pela doença, reforça o desenvolvimento de medidas que mantenham o portador de acromegalia no mercado de trabalho.

Do mesmo modo, o achado de que maior renda esteve associada a melhores escores de QV em todos os domínios, sugere que em populações com deficiências nos serviços públicos de saúde, pessoas com melhor renda podem ter a oportunidade de serem diagnosticadas mais precocemente prevenindo assim deformidades acentuadas que a doença causa, mostrando que as desigualdades sociais são preponderantes também em doenças raras como a acromegalia.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Departamento de Saúde Pública e todos que colaboraram com os resultados e discussão desse estudo

CUMPRIMENTO DAS NORMAS ÉTICAS**CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram que não têm conflito de interesses.

APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do institucional. Nos termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob parecer nº. 1.027.553.

CONSENTIMENTO INFORMADO

O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

REFERENCES

- 1) S. Melmed, Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* **112**, 1603-18 (2003). doi: 10.1172/JCI200320401
- 2) J. Feenstra, W.W. de Herder, M.T.H. ten Havea, A.W. Van den Beld, R.A. Feelders, J.A. Janssen & A.J. Van der Lely, Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* **365** (9471), 1644–1646 (2005). doi: 10.1016/S0140-6736(05)63011-5
- 3) P. Anagnostis, Z.A. Efstathiadou, M. Charizopoulou, D. Selalmatzidou, E. Karathanasi, M. Poulasouchidou, M. Kita, Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* **47**(2), 564–571 (2014). doi: 10.1007/s12020-014-0166-5
- 4) N.R. Biermasz, S.W. van Thiel, A.M. Pereira, H.C. Hoftijzer, A.M. van Hemert, J.W. Smit, J.A. Romijn, F. Roelfsema, Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* **89** (11), 5369–5376 (2004). doi: 10.1210/jc.2004-0669
- 5) M. Guitelman, A. Abreu, A.L. Espinosa-de-los-Monteros, M. Mercado, Patient-focussed outcomes in acromegaly. *Pituitary.* **17** (Suppl 1), 18-23 (2014). doi: 10.1007/s11102-013-0519-8
- 6) P.J. Caron, J.S. Bevan, S. Petersenn, A. Houchard, C. Sert, S.M. Webb, PRIMARYS Investigators Group, Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary.* **19** (2), 149 -157 (2016). doi: 10.1007/s11102-015-0693-y
- 7) S. Melmed, Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* **355** (24), 2558 – 2573 (2006). doi: 10.1056/NEJMra062453
- 8) A.A. Garduño-Perez, R. Zamarripa-Escobedo, A. Vergara-Lopez, M.A. Guillen-Gonzalez, I. Escudero-Licon, Análisis de la calidad de vida en pacientes con acromegalia en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Rev Endocrinol Nutr.* **19** (3), 97–101 (2011).
- 9) P. Pantanetti , N. Sonino, G. Arnaldi, M. Boscaro, Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* **5** (1), 17–19 (2002).
- 10) R. Trepp, R. Everts, C. Stettler, S. Fischli, S. Allemann, S.M. Webb, E.R. Christ, Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of

Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. **63** (1), 103–110 (2005). doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02307.x

11) G. T'Sjoen, M. Bex, D. Maiter, V. Brigitte, A. Roger, Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. **157** (4), 411–417 (2007). doi: 10.1530/EJE-07-0356

12) M.P. Matta, E. Couture, L. Cazals, D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron, Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. **158** (3), 305–310 (2008). doi: 10.1530/EJE-07-0697

13) S.O. Chin, C.H. Chung, Y.S. Chung, B.J. Kim, H.Y. Kim, I.J. Kim, J.G. Kim, M.S. Kim, S.Y. Kim, E.J. Lee, K.Y. Lee, S.W. Kim, Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotideLAR: first application of acroqol in Korea. *BMJ Open*. **5** (6), 898 (2015). doi: 10.1136/bmjopen-2014-006898

14) S.M. Webb, Quality of life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. **83** (3-4): 224-229 (2006). doi: 10.1159/000095532

15) A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini, L. Frohman, K. Ho, K. Ho, J. Veldhuis, J. Wass, K. Von Werder, S. Melmed, Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *Journal of Clinical. Endocrinology & Metabolism*. **85** (2), 526-529 (2000). doi: 10.1210/jcem.85.2.6363

16) S.M. Webb, L. Prieto, X. Badia, M. Albareda, M. Catalá, S. Gaztambide, T. Lucas, C. Páramo, A. Picó, A. Lucas, I. Halperin, G. Obiols, R. Astorga, Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **57** (2), 251–258 (2002)

17) L.J. Cronbach, Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **16**, 297–334 (1951)

18) X. Badia, S.M. Webb, L. Prieto & N. Lara, Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQol). *Health and Quality of life Outcomes*. **27** (2), 13-22 (2004). doi: 10.1186/1477-7525-2-13

19) A. Björklund, T. Eriksson, Unemployment and mental health: evidence from research in the Nordic countries. *Scand J Soc Welfare*. **7**, 219-235 (1998)

- 20) D. Martella, A. Maass, Unemployment and life satisfaction: the moderating role of time structure and collectivism. *J Appl Soc Psychology*. **30**, 1095-1108 (2000)
- 21) M. Schuring, L. Burdorf, A. Kunst, J. Mackenbach, The effects of ill health on entering and maintaining paid employment: evidence in European Countries. *J Epidemiol Community Health*. **61** (7), 597- 604 (2007). doi: 10.1136/jech.2006.047456
- 22) L. Giatti, S.M. Barreto, C.C. César, Social protection at work, unemployment and health in Brazilian metropolitan areas, 1998 and 2003. *Cad Saude Publica*. **24** (10), 2396-406 (2008)
- 23) J.I. Elstad, Health and status attainment: effects of health on occupational achievement among employed Norwegian men. *Acta Sociol*. **47**, 127- 140 (2004)
- 24) M. Ki, Health Selection and Health Inequalities [tese]. Londres: University College London (2009)
- 25) T. Chandola, M. Bartley, A. Sacker, C. Jenkinson, M. Marmot, Health selection in the Whitehall II study, UK. *Soc Sci Med*. **56** (10) , 2059-72 (2003)
- 26) A. Porter, M.J. Fischer, D. Brooks, M. Bruce, J. Charleston, W.H. Cleveland, D. Dowie, M. Faulkner, J. Gassman, T. Greene, L. Hiremath, C. Kendrick, J.W. Kusek, D. Thornley-Brown, X. Wang, K. Norris, M. Unruh, J. Lash, Quality of life and psychosocial factors in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Translational Research*. **159** (1), 3-11 (2012). doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.004
- 27) K. Morrisroe, M. Huq, W. Stevens, C. Rabusa, S.M. Proudman, M. Nikpour, the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG), Determinants of unemployment amongst Australian systemic sclerosis patients: results from a multicentre cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. **100** (5), 79-84 (2016)
- 28) Y. Zhang, Z. Zhongliang, J. Gao, D. Wang, Q. Zhang, Z. Zhou, M. Su, D. Li, Health-related quality of life and its influencing factors for patients with hypertension: evidence from the urban and rural areas of Shaanxi Province, China. *BMC Health Services Research*. **16**, 277 (2016). doi: 10.1186/s12913-016-1536-x
- 29) M.G.L. Lima, M.B.A. Barros, C.L.G. César, M. Goldbaum, L. Carandina, R.M. Ciconelli, Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saúde Pública*. **25** (10), 2159-2167 (2009).

- 30) L.S. Flor, Mobilidade Social e Saúde: uma análise do survey “Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD)”, Brasil, 2008 [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ (2012)
- 31) A.L.B. Pavão, G. Ploubidis, G. Werneck, M.R. Campos, Racial discrimination and health in Brazil: evidence from a population based survey. *Ethn Dis.* **22** (3), 353-359 (2012).
- 32) S.A.L. Condé, N. Fernandes, F.R. Santos, A. Chouab, M.M. Mota, M.G. Bastos, Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* **32** (3), 241-247 (2010)
- 33) L.S. Flor, M.R. Campos, J. Laguardia, Quality of life, social position and occupational groups in Brasil: evidence from a population-based survey. *Rev Bras Epidemiol.* **16** (3), 748-762 (2013)
- 34) R. Sesso, J.F. Rodrigues-Neto, M.B. Ferraz, Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* **41** (1), 186-195 (2003). doi: 10.1053/ajkd.2003.50003
- 35) H. Jia, P. Muennig, E.I. Lubetkin, M.R. Gold, Predicting geographical variations in behavioural risk factors: an analysis of physical and mental healthy days. *J Epidemiol Community Health.* **58** (2), 150-155 (2004)
- 36) H.S. Zahran, R. Kobau, D.G. Moriarty, M.M. Zack, J. Holt, R. Donehoo, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Health-related quality of life surveillance--United States, 1993-2002. *MMWR Surveill Summ.* **54** (4), 1-35 (2005)
- 37) S.K. Mujais, K. Story, J. Brouillette, T. Takano, S. Soroka, C. Franek, D. Mendelssohn, F.O. Finkelstein, Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* **4** (8), 1293 – 1301 (2009). doi:10.2215/CJN.05541008
- 38) A. Didarloo, M. Alizadeh, Health-Related Quality of Life and its Determinants Among Women With Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Nurs Midwifery Stud.* **5** (1), e28937 (2016). doi: 10.17795/nmsjournal28937
- 39) M.V. Carvalho de, L.B. Siqueira, A.L.L. Sousa, P.C.B.V. Jardim, A Influência da Hipertensão Arterial na Qualidade de Vida. *Arq. Bras. Cardiol.* **100** (2), 164- 174 (2013). doi: 10.5935/abc.20130030

- 40) G.H. da Cunha, M.L. Fiuza, E. Gir, S. Aquino P de, A.K. Pinheiro, M.T. Galvão, Quality of life of men with AIDS and the model of social determinants of health. *Rev Lat Am Enfermagem*. **23** (2), 183-191 (2015). doi: 10.1590/0104-1169.0120.2541
- 41) N.P. Souza, L.M. Villar, A.J. Garbin, T.A. Rovida, C.A. Garbin, Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Braz J Infect Dis*. **19** (6), 590-595 (2015). doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.003
- 42) C.F. Lemos, M.P. Rodrigues, J.R.P. Veiga, Family income is associated with quality of life in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis phase: a cross sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*. **13**, 202 (2015). doi: 10.1186/s12955-015-0390-6
- 43) J.S. Ottonelli, L.M. Jorge da, S.R. Marin, Desenvolvimento humano no Nordeste: um estudo sobre a influência de indicadores sociais no IDH-M (1991 e 2000). *Economia e Desenvolvimento, Recife (PE)*, v. 12, nº 1 (2013)
- 44) L. Shi, The convergence of vulnerable characteristics and health insurance in the US. *Soc Sci Med*. **53** (4), 519-529 (2001)
- 45) S. Siegel, C. Streetz-van der Werf, J.S. Schott, K. Nolte, W. Karges, I. Kreitschmann Andermahr, Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary*. **16** (4), 507-514 (2013). doi: 10.1007/s11102-012-0447-z
- 46) N.R. Biermasz, A.M. Pereira, J.W. Smit, J.A. Romijn, F. Roelfsema, Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. **90** (5), 2731-2739 (2005). doi:10.1210/jc.2004-2297
- 47) S.V. Rowles, L. Prieto, X. Badia, S.M. Shalet, S.M. Webb, P.J. Trainer, Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab*. **90** (6), 3337-3341 (2005). doi: 10.1210/jc.2004-1565
- 48) S.C. Hua, Y.H. Yan, T.C. Chang, Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur J Endocrinol*. **155** (6), 831-837 (2006). doi: 10.1530/eje.1.02292

Tabela1. Características socioeconômicas, clínicas, de diagnóstico, comorbidade e tratamento dos pacientes acromegálicos, São Luís - MA, 2015.

Variáveis	N	%	X±DP
Sexo			
Masculino	21	63.8	
Feminino	36	63.2	
Idade (anos)			53.52 ±12.20
Estado Civil			
Solteiro	17	29.8	
Casado	25	43.9	
União estável	03	05.3	
Viúvo	06	10.5	
Divorciado	06	10.5	
Escolaridade (anos)			9.38 ±4.33
Ocupação			
Ativo	25	43.9	
Aposentado com atividade de remuneração	01	01.7	
Desempregado	05	08.8	
Aposentado/pensionista	19	33.3	
Auxílio-doença	07	12.3	
Renda Mensal (salários mínimos)			3.51±3.90
Tempo de diagnóstico (meses)			90.64±58.69
Comorbidade			
HÁ	10	17.5	
DM	04	07.1	
Hipopituitarismo	03	05.4	
HA + DM	12	21.3	
HA + DM + hipopituitarismo	17	28.3	
Nenhuma	11	20.4	
Tamanho do tumor			
Micro	15	26.3	
Macro	41	72.0	
Desconhecido	01	1.7	
Uso de medicações			
Cabergolina	05	08.8	
Octreotide-LAR	30	52.7	
Cabergolina e Octreotide-LAR	13	22.8	
Nenhum	09	15.7	
Cirurgia			
Sim	34	59.65	

Não	23	40.35	
Via de cirurgia			
TE	28	82.3	
TC	01	2.9	
Ambas	05	14.8	
Tempo da última cirurgia(meses)			73.12±37.70
Número de cirurgia			
Uma	27	79.4	
Duas ou mais	07	20.6	
Radioterapia			
Sim	03	5.3	
Não	54	94.7	

HÁ- Hipertensão Arterial DM- Diabetes Mellitus TE- transesfenoidal TC- transcraniana

Tabela 2. Valores médios dos domínios do Acro-Qol entre pacientes acromegálicos, São Luís - MA, 2015.

Domínios do ACRO-QOL	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Cronbach
Físico	26.82	08.57	08	40	0.73
Psicológico	47.01	14.81	14	70	0.94
Psicológico Aparência	22.59	07.52	08	40	0.68
Psicológico Relações Pessoais	24.61	09.11	07	35	0.76
ACRO-QOL Total	74.14	22.0	22	110	0.91

Tabela 3. Teste de comparação de médias para os domínios dos escores do Acro-Qol em relação às variáveis sociodemográficas e tamanho do tumor, São Luís - MA, 2015.

Domínios do Acro-Qol (Escore)	Sexo			Estado Civil			Ativo			Tamanho do tumor**		
	Masculino (n=21)	Feminino (n=36)	p.valor	Com Comp. (n=28)	Sem Comp. (n=29)	p.valor	Sim (n=26)	Não (n=31)	p.valor	Micro (n=15)	Macro (n=41)	p.valor
Total	77.38±19.6	72.25±23.34	0.401	77.25±21.30	71.33±22.59	0.314	82.62±16.25	67.97±23.74	0.012*	77.66±21.77	73.24±22.35	0.512
Físico	28.19±8.01	26.03±8.9	0.363	27.15±6.98	26.53±9.91	0.790	29.33±7.22	25.0±9.11	0.059	29.40±9.39	26.07±8.22	0.202
Psicológico	49.29±13.54	45.69±15.53	0.382	49.26±14.88	45.00±14.7	0.282	52.96±10.76	42.70±15.97	0.009*	47.87±14.28	46.90±15.29	0.833
Aparência	23.0±6.86	22.36±7.97	0.760	23.41±7.45	21.87± 7.64	0.445	24.62±6.88	21.12±7.85	0.083	23.20±7.38	22.37±7.75	0.719
Relações Pessoais	26.33±8.72	23.61±9.31	0.281	26.22±8.93	23.17± 9.19	0.209	27.75±5.91	21.61±9.91	0.003*	25.33±8.85	24.56±9.32	0.782

Com comp. - Com companheiro, Sem comp- sem companheiro. *Significância $p < 0.05$ **Houve perda de 1 dado

Tabela 4. Teste de comparação de médias para os domínios dos escores do Acro-Qol em relação às variáveis de comorbidade, tratamento e controle da doença, São Luís - MA, 2015.

Domínios do Acro-Qol	Comorbidade			Cirurgia			Uso de Medicação			Doença		
	Sim (n=46)	Não (n=11)	p.valor	Sim (n=34)	Não (n=23)	p.valor	Sim (n=48)	Não (n=9)	p.valor	Controlada (n= 33)	Não controlada (n=24)	p.valor
Total	72.67±22.01	80.27±21.87	0.538	74.73±22.71	73.26±21.37	0.806	73.25±21.9	78.88±22.86	0.485	75.90±22.41	71.70±21.65	0.482
Físico	26.48±7.49	28.27±11.18	0.308	27.85±9.04	25.30±7.78	0.275	25.77±7.91	32.44±10.24	0.031*	27.36±8.48	26.08±8.83	0.583
Psicológico	45.61±14.92	52.91±13.36	0.144	46.94±15.52	47.13±14.03	0.963	46.88±14.8	47.78±15.74	0.869	48.06±15.08	45.58±14.63	0.538
Aparência	21.78±7.58	26.0±6.52	0.095	22.15±7.92	23.26±7.02	0.588	22.46±7.64	23.33±7.26	0.752	24.06±7.83	20.58±6.73	0.085
Relações Pessoais	24.07±9.49	26.91±7.3	0.357	24.79±8.92	24.35±9.59	0.858	24.65±9.02	24.44±10.17	0.952	24.33±9.11	25.00±9.31	0.788

*Significância $p < 0.05$

Tabela 5. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e as variáveis socioeconômicas e diagnóstico, São Luís - MA, 2015.

Domínios do Acro-Qol (Escore)	Idade (anos)		Escolaridade (anos)		Número de salário mínimo	
	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor
Total	0.213	0.111	0.177	0.189	0.469	0.001*
Físico	0.249	0.062	0.072	0.594	0.516	0.001*
Psicológico	0.155	0.248	0.220	0.100	0.432	0.001*
Aparência	0.191	0.154	0.064	0.639	0.335	0.011*
Relações Pessoais	0.111	0.410	0.302	0.023*	0.415	0.001*

Coef. Corr. = Coeficiente de Correlação de Pearson. *Significância para $p < 0.05$

Tabela 6. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e as variáveis de diagnóstico e tratamento, São Luís - MA, 2015.

Domínios do Acro-Qol (Escore)	Tempo de diagnóstico (em meses)		Tempo de Octreotide-LAR (em meses)		Tempo de Cabergolina (em meses)		Tempo de Cirurgia (em meses)		Número de cirurgia	
	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor	Coef. Corr	p.valor
Total	-0.132	0.328	-0.138	0.379	-0.078	0.566	0.062	0.649	-0.195	0.262
Físico	-0.134	0.320	-0.190	0.222	0.061	0.650	-0.040	0.770	-0.049	0.779
Psicológico	-0.103	0.447	-0.104	0.508	-0.166	0.216	0.118	0.388	-0.251	0.145
Aparência	-0.105	0.439	-0.097	0.535	-0.115	0.393	0.110	0.421	-0.117	0.503
Relações Pessoais	-0.065	0.628	-0.060	0.703	-0.166	0.216	0.117	0.392	-0.333	0.050

Coef. Corr. = Coeficiente de Correlação de Pearson

Tabela 7. Análise de regressão linear multivariada dos fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos, São Luís - MA, 2015.

Domínios do Acro-Qol (Escore)	Idade (anos)			Sexo (M/F)			Escolaridade (anos)			Número de salários mínimos			Ativo (S/N)		
	B	(IC 95%)	p.valor	B	(IC 95%)	p.valor	B	(IC 95%)	p.valor	B	(IC 95%)	p.valor	B	(IC 95%)	p.valor
Total	0.196	(-0.08 – 0.79)	0.113	-0.005	(-11.5 – 11.1)	0.971	0.082	(-0.37 – 0.76)	0.498	0.376	(0.75 – 3.49)	0.003*	0.288	(1.29 – 24.1)	0.030*
Físico	0.195	(-0.03– 0.30)	0.113	-0.051	(-5.29 – 3.49)	0.683	-0.016	(-0.23 – 0.20)	0.897	0.445	(0.45 – 1.51)	0.001*	0.205	(-0.90 – 7.97)	0.116
Psicológico	0.152	(-0.11–0.48)	0.228	0.001	(-7.76 – 7.81)	0.995	0.123	(-0.19 - 0.59)	0.322	0.342	(0.35 – 2.24)	0.008*	0.291	(0.77 – 16.52)	0.032*
Aparência	0.167	(-0.06– 0.27)	0.221	0.038	(-3.70 – 4.870)	0.786	-0.003	(-0.21 – 0.21)	0.982	0.270	(0.003 – 1.04)	0.049*	0.236	(-0.76 – 7.90)	0.105
Relações Pessoais	0.131	(-0.08– 0.28)	0.288	-0.009	(-4.8 – 4.53)	0.199	0.19	(-0.04 – 0.43)	0.106	0.315	(0.17 – 1.30)	0.012*	0.314	(1.00- 10.48)	0.019*

Análise de regressão linear multivariada com as seguintes variáveis: idade, sexo, escolaridade, número de salário mínimo e ativo. Dados mostram o coeficiente β padronizado dos fatores preditivos independente para as subescalas, o Intervalo de Confiança (IC) e o p valor. M/F, Masculino/ Feminino; S/N , Sim/Não. *Significância para $p < 0.05$

5.2 Artigo 2

**RELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E SINTOMAS DE
ANSIEDADE E DEPRESSÃO ENTRE PORTADORES DE
ACROMEGALIA EM UMA CAPITAL DE UM ESTADO DO NORDESTE
BRASILEIRO**

(A ser submetido à Revista Endocrinology. Fator de impacto= 4.159. Qualis (B1))

**RELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM
PORTADORES DE ACROMEGALIA EM UMA CAPITAL DE UM ESTADO DO NORDESTE BRASILEIRO**

RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF LIFE AND ANXIETY AND DEPRESSION SYMPTOMS IN
CARRIERS OF ACROMEGALIA IN A CAPITAL OF A NORTHEAST BRAZILIAN STATE

Adriana Maria Guimarães Sá

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva- UFMA

Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Doutora em Gastroenterologia pela UNIFESP

Departamento de Saúde Pública da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Centro de Pesquisa Clínica da
Universidade Federal do Maranhão

Professora da Universidade Federal do Maranhão

Manuel dos Santos Faria

Doutor em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade de Londres

Departamento de Medicina I da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e Centro de Pesquisa Clínica da UFMA

Professor da Universidade Federal do Maranhão

Pedro Antônio Muniz Ferreira

Doutor em Medicina Cardiológica pela Universidade Federal de São Paulo

Médico Cardiologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Marinilde Teles Souza

Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão

Enfermeira do Centro de Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Maranhão

Gilvan Cortês Nascimento

Mestre em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão

Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Médico Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Sabrina da Silva Pereira Damianse

Mestra em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão

Médica Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Viviane Chaves de Carvalho Rocha

Mestranda em Saúde da Criança e do Adulto pela Universidade Federal do Maranhão

Médica Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUFMA)

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Maranhão. Departamento de Saúde Pública. Rua Barão de Itapary, 155- Centro. CEP: 65020-070. São Luís -MA. Brasil

SÁ, AMG – drica2505@gmail.com

FERREIRA, ASP – adalgisaf@terra.com.br

RELAÇÃO ENTRE QUALIDADE DE VIDA E SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PORTADORES DE ACROMEGALIA EM UMA CAPITAL DE UM ESTADO DO NORDESTE BRASILEIRO

RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF LIFE AND ANXIETY AND DEPRESSION SYMPTOMS IN CARRIERS OF ACROMEGALIA IN A CAPITAL OF A NORTHEAST BRAZILIAN STATE

RESUMO

Adriana Maria Guimarães Sá¹

Pedro Antônio Muniz Ferreira²

Marinilde Teles Souza³

Gilvan Cortês Nascimento⁴

Sabrina da Silva Pereira Damianse⁴

Viviane Chaves de Carvalho Rocha⁴

Manuel dos Santos Faria⁵

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira⁶

Verificar a relação entre a qualidade de vida e os sintomas psicopatológicos entre portadores de acromegalia acompanhados no único serviço de referência de neuroendocrinologia do Estado do Maranhão - Nordeste do Brasil. Foi utilizado o questionário Acro-Qol, inventários de ansiedade e depressão de Beck e calculado o alpha de cronbach. Para identificar fatores associados aos sintomas psicopatológicos foi realizado o teste t de student e Pearson para verificar a correlação entre qualidade de vida e os níveis de ansiedade e depressão. Os valores de $p < 0.05$ foram considerados significantes. Foram avaliados 57 pacientes. Observou-se o alpha de Cronbach a partir de 0.7 em todos os domínios. Houve predomínio dos pacientes do sexo feminino (63.2%), com média de idade 53.52 ± 12.2 anos, com renda mensal de 3.51 ± 3.9 salários mínimos, portador de macroadenoma (72%) e submetidos à cirurgia (59.6%). Na correlação de Pearson, houve associação negativa dos escores de qualidade de vida e os níveis de ansiedade em todos os domínios; total ($r = -0.442$, $p = 0.001$), físico ($r = -0.532$, $p < 0.001$), psicológico ($r = -0.357$, $p = 0.006$), aparência ($r = -0.270$, $p = 0.042$) e relações pessoais ($r = -0.370$, $p = 0.005$) e nos níveis de depressão também em todos os domínios; total ($r = -0.621$, $p < 0.001$), físico ($r = -0.645$, $p < 0.001$), psicológico ($r = -0.543$, $p < 0.001$), aparência ($r = -0.421$, $p = 0.001$) e relações pessoais ($r = -0.541$, $p < 0.001$). Os sintomas mais intensos de ansiedade e depressão estiveram relacionados com piores níveis de qualidade de vida em portadores de acromegalia. É importante realizar o diagnóstico precoce desses pacientes para prevenir possíveis distúrbios psiquiátricos. Assim, seria recomendável ter como rotina no momento do diagnóstico, questionários que avaliem os sintomas psicológicos e qualidade de vida.

Palavras-chave: Acromegalia. Qualidade de Vida. Fatores associados. Acro-Qol.

¹Enfermeira – Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, orientanda.

² Médico Cardiologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD-UFMA)

³Enfermeira do Centro de Pesquisa Clínica da Universidade Federal do Maranhão

⁴ Médico Endocrinologista do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUPD-UFMA)

⁵Professor Doutor do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adulto. Departamento de Medicina - UFMA, co-orientador.

⁶Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde Pública – UFMA, orientadora.

INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença rara, frequentemente causada por um tumor na pituitária que secreta excesso de hormônio do crescimento (GH) e está associada com aumento das extremidades, disfunção de múltiplos órgãos, limitações físicas, diminuição da produtividade diária, isolamento social e piora na qualidade de vida (QV). [1]

Nas últimas décadas, qualidade de vida relacionada à saúde tem sido considerada importante para o manejo clínico da acromegalia, assim como os problemas físicos e distúrbios psicológico [2]. Instrumentos são utilizados para verificar a qualidade de vida e sintomas psicopatológicos (ansiedade e depressão), tais como a escala psicológica do Acro-Qol e/ou Inventário de Ansiedade e Depressão de Beck [3, 4]. A acromegalia está relacionada com sintomas depressivos [5] e de ansiedade [6, 7], e estudos tem relatado a associação entre os sintomas psicopatológicos e a percepção da qualidade de vida [8, 9, 10] demonstrando que níveis mais altos de ansiedade e depressão podem levar a menores escores de QV [1, 11, 12].

Biermasz et al. [13] identificaram que portadores de acromegalia apresentam função social prejudicada, maiores problemas emocionais e diminuição do bem-estar geral, quando comparado com pacientes saudáveis. Estudando apenas portadores da doença foi relatado que alguns fatores favoreceram graus mais avançados de sintomas de ansiedade e depressão, tais como o tratamento com radioterapia [14], presença de doença ativa, tempo decorrido até o momento do diagnóstico e imagem corporal [15]. Por outro lado, o tratamento medicamentoso utilizando análogos de somatostatina associou-se a menores níveis destes sintomas [16].

Apesar de existir informações sobre o perfil psicológico em portadores de acromegalia no ocidente [11], essa informação no Brasil é escassa bem como sua relação com níveis de QV. Esse estudo é de grande importância no acompanhamento destes pacientes, pela possibilidade de identificar precocemente fatores que possam ser modificáveis, consequentemente, realizando o manejo do tratamento mais adequado e assim poder interferir positivamente no modo de vida desses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo é do tipo transversal realizado no único serviço público de referência em neuroendocrinologia do Estado do Maranhão (Nordeste brasileiro) - Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do mesmo hospital, com período de coleta de dados entre maio a julho de 2016.

Participaram 57 pacientes com diagnóstico de acromegalia. A rotina do serviço é avaliar os pacientes a cada três meses com registro de dados clínicos e laboratoriais (níveis de IGF-1 e GH). O IGF-I plasmático foi realizado por ensaio imunométrico quimioluminescente enzima-marcado de fase sólida Imullite 1000 Analyzers (Siemens

Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) com Coeficiente de Variação (CV) intraensaio de 3,1% a 4,3%. O “International Reference Preparation” do IGF-I foi de 87/518. Os níveis séricos de GH são determinados usando uma fase sólida, de dois locais de ensaio imunométrico quimioluminescente Imullite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, Reino Unido) com um inter e intra-ensaio de 5,5% CV -6,2% e 5,3% -6,5%, respectivamente. A preparação de referência internacional do GH é de 98/574.

Os critérios de inclusão foram indivíduos maiores de 18 anos, que estavam em seguimento clínico por no mínimo seis meses. Os critérios de não inclusão foram à presença de neoplasia ativa, doença cardiovascular severa (doença coronariana instável, insuficiência cardíaca NYHA III-IV), gravidez ou lactante e depressão severa.

Para definição do controle da doença, foi considerada a última dosagem de IGF-I e de GH. Foi considerada doença controlada, o paciente que apresentava um valor basal de GH < 2.5 µg/L e IGF-I dentro da normalidade para idade e sexo [17].

Os instrumentos de coleta de dados utilizados foram um questionário contendo variáveis socioeconômicas (sexo – feminino/masculino, idade em anos, estado civil- com companheiro ou sem companheiro, escolaridade em anos de estudo, renda familiar mensal em números de salários mínimos, ocupação - inseridos ou não no mercado de trabalho, ou seja, ativo e não ativo); de diagnóstico (tempo de diagnóstico em meses, presença de comorbidade, tamanho do tumor –macro ou micro), tratamento (uso de medicação específica, realização de cirurgia, quantidade de cirurgia realizada e realização de radioterapia) e controle da doença; um questionário específico para acromegalia intitulado Acro-Qol que avalia a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos e os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck (BAI e BDI).

O Acro-Qol contém 22 questões e é dividido em dois itens (escalas), dos quais um avalia características físicas (8 itens) e o outro avalia aspectos psicológicos (14 itens) com variação de 0 a 110 [18].

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) é uma escala de autorrelato que mede a intensidade de sintomas de ansiedade, validado para o português. O questionário é constituído por 21 itens, que medem a intensidade da ansiedade e contém afirmações descritivas de sintomas de ansiedade com variação do escore total entre 0 a 63 [19].

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) é uma medida sensível da síndrome depressiva [20], validado para o português. É uma escala de autorrelato, contendo 21 itens, cada um com quatro alternativas, subentendendo graus crescentes de gravidade da depressão, com variação do escore total entre 0 a 63 [19].

As variáveis numéricas foram apresentadas como médias, desvio-padrão e valores máximo e mínimo; e as categóricas foram apresentadas como frequência e porcentagem. Para analisar a consistência interna dos dados do Acro-Qol realizou-se os coeficientes de Alpha de Cronbach. Considerou-se nível razoável quando o alpha foi ≥ 0.7 [21].

Para comparação entre variáveis numéricas foram utilizados o teste t de Student e o coeficiente de Pearson para identificar correlações. A análise descritiva e os testes estatísticos foram analisados no pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS 23.0). Foram considerados significantes os testes que apresentaram $p < 0.05$.

Em cumprimento aos requisitos exigidos pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa conforme número do parecer 1.554.181.

RESULTADOS

O serviço de referência estadual de neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) tem cadastrado 75 pacientes com diagnóstico de acromegalia. Foram elegíveis e analisados 57 participantes.

Trinta e seis eram do sexo feminino (63.2%). A média de idade foi de 53.52 ± 12.20 anos; 28 (49.2%) viviam com companheiro, com média de anos de estudo 9.38 ± 4.33 , apenas 25 (43.9%) encontravam-se ativos e a média de renda mensal familiar foi de 3.51 ± 3.90 número de salários mínimos. Em relação ao diagnóstico, observou-se que os pacientes possuíam tempo de diagnóstico em média de 90.64 ± 58.69 meses; 10 (17.5%) eram hipertensos, 4 (7.1%) eram diabéticos, 12 (21.3%) eram hipertensos e diabéticos, 17 (28.3) eram hipertensos, diabéticos e tinham hipopituitarismo, 41 (72%) apresentavam macroadenoma hipofisário.

A maioria (30 – 52.7%) estava em uso de octreotida-LAR, apenas 5 (8.8%) estavam em uso de cabergolina, 13 (22.8%) faziam uso de cabergolina e octreotida-LAR e 9 (15.7%) não faziam uso de medicação, o tempo médio de uso das medicações foram 84.22 ± 48.84 meses, com média de tempo de uso de cabergolina de 86.91 ± 29.35 meses e de octreotida-LAR 84.22 ± 48.84 , 34 (59.6%) realizaram cirurgia com média de 73.12 ± 37.70 meses, sendo que, 33 (99%) realizaram por via transesfenoidal, 27 (79.4%) foram submetidos uma única vez à cirurgia, apenas 03 (05.3%) realizaram radioterapia com média de 98.21 ± 10.44 meses e 34 (59.7%) estavam com a doença controlada.

Todos os pacientes apresentaram algum sintoma de ansiedade, 25 (43,8%) apresentavam intensidade mínima e apenas quatro (7.0%) relataram intensidade grave. Em relação à intensidade de sintomas depressivos, 33 (57.9%) apresentaram intensidade mínima e apenas três (5.2%) se encontravam em intensidade grave (Tabela 1).

As médias e DP dos domínios do Acro-Qol e o respectivo índice alpha Cronbach estão descritos na tabela 2. Observou-se que a quase totalidade dos domínios apresentaram valores superiores a 0.70, o que determina uma consistência interna boa.

Não houve correlação entre os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck e as variáveis socioeconômicas, de diagnóstico e de tratamento; com exceção do número de salários mínimos que se observou uma tendência significativa na correlação negativa com o BDI ($r = -0.239$, $p = 0.074$) (Tabela 3).

Quando se comparou o Inventário de Ansiedade de Beck com sexo, estado civil, ativo ou não ativo, presença ou não de comorbidades, uso de medicação específica, tamanho do tumor, realização de cirurgia e controle de doença, não houve diferença significativa. Diferentemente, verificou-se uma tendência para associação positiva entre o Inventário de Depressão de Beck e sexo feminino ($p=0.053$) e nos pacientes que não estavam inseridos no mercado de trabalho ($p=0.065$) (Tabela 4 e 5).

Observou-se uma correlação negativa entre os escores do Acro-Qol e o Inventário de Ansiedade de Beck em todos os domínios, total ($r= -0.442$ $p= 0.001$), físico ($r= -0.532$ $p= <0.001$), psicológico ($r= -0.357$ $p= 0.006$), aparência ($r= -0.270$ $p = 0.042$), relações pessoais ($r= - 0.370$ $p=0.005$), assim como, no Inventário de Depressão de Beck, total ($r= -0.621$ $p=<0.001$), físico ($r= -0.645$ $p= <0.001$), psicológico ($r= -0.543$ $p= <0.001$), aparência ($r= -0.421$ $p= 0.001$) e relações pessoais ($r = -0.541$ $p=<0.001$) (Tabela 6).

DISCUSSÃO

A acromegalia pode causar sintomas físicos, psicológicos e sociais. Entre os fatores que afetam a qualidade de vida, o status psicológico é um dos mais relevantes [2]. Este estudo, envolvendo pacientes acromegálicos acompanhados no único serviço de referência especializado do Maranhão (Nordeste do Brasil), teve uma amostra representativa desta doença rara e identificou uma correlação negativa entre os escores do Acro-Qol e os sintomas de ansiedade e depressão de Beck. A confiabilidade dos escores encontrados foi identificada pelo Alpha de Cronbach, que mostrou uma consistência interna razoável do questionário Acro-Qol em pacientes com acromegalia, assim como, nos estudos de Webb e colaboradores [18, 22].

Sintomas de ansiedade e depressão são frequentes em enfermidades crônicas como doença arterial coronariana [23], diabetes [24] e a doença renal [25]. Tem sido bem descrito que quanto mais intensos estes sintomas pior é a qualidade de vida [26, 27, 28]. Em portadores de distúrbios hipofisários crônicos como o cushing [29] esta associação também foi observada.

Nesse estudo, os pacientes que apresentaram escores mais elevados na avaliação da qualidade de vida através do Acro-Qol possuíam menos sintomas de ansiedade e depressão na escala de Beck, em todos os domínios. Este é um resultado esperado porque portadores de acromegalia apresentam muitas limitações físicas e os domínios do Acro-Qol estão muito baseados na deformidade da doença. Faz sentido assim que menores sequelas físicas estejam relacionadas com menores escores de ansiedade e depressão. Seguindo essa linha, Roerink et al. [30] observaram que, nestes pacientes, as mudanças na aparência persistem mesmo após a cura a longo prazo e mostram um autoconceito negativo que tem um impacto sobre o seu status psicológico e qualidade de vida. Do mesmo modo Geraedts et al. [12],

também utilizando o Acro-Qol, mostraram que a redução na qualidade de vida esteve relacionada com maior frequência de sintomas de ansiedade e depressão.

Na acromegalia, ocorrem múltiplas alterações físicas, principalmente o crescimento das extremidades de tecidos ósseos, acarretando aparência grosseira irreversível. Essa associação tem sido confirmada no estudo de Pereira et al. [31] no qual relataram que os distúrbios psicopatológicos são provavelmente consequências da irreversibilidade das alterações do sistema nervoso central devido níveis elevados de GH por tempo prolongado. Por isso, muitos médicos propõem que a avaliação da eficácia do tratamento deve ser baseada não somente no controle bioquímico e de imagem, mas também em avaliações de saúde mental e perfil psicológico.

Não foi possível identificar nesse estudo, a associação entre o controle da doença com os sintomas de ansiedade e depressão. A característica dominadora da psicopatologia pode exercer uma influência maior na qualidade de vida no paciente acromegálico que o controle da doença. Do mesmo modo, Passos [11], Geraedts et al. [12] também utilizando o Acro-Qol e Imran et al. [32] utilizando uma escala morfométrica, observaram que não houve associação dos sintomas psicopatológicos (ansiedade e depressão) com o controle da doença. Apenas o estudo de Webb et al. [15] relataram que pacientes acromegálicos com doença ativa apresentaram mais sintomas de ansiedade e depressão comparada com outras dimensões do questionário genérico de qualidade de vida - EuroQol. Não foi possível identificar também, a associação entre radioterapia e os sintomas de ansiedade e depressão. Alguns estudos afirmam que a radioterapia influencia, negativamente, na QV dos pacientes, podendo levar a dores, a desmotivação e ao isolamento social [13, 33, 6]. No presente estudo, esse tipo de tratamento não influenciou nos sintomas psicopatológicos. Esse fator pode ser devido ao número pequeno de pacientes (apenas três) que se submeteram a esse tipo de tratamento.

Foram observados então que sintomas mais intensos de ansiedade e depressão estiveram relacionados com piores níveis de qualidade de vida em portadores de acromegalia. Estes sintomas podem ser abordados com tratamento específico e conseqüentemente modificáveis. Caso haja uma resposta favorável à modalidade terapêutica, a melhora desses sintomas poderá contribuir para uma melhor QV. Assim, seria recomendável ter como rotina no momento do diagnóstico, questionários que avaliem os sintomas psicológicos e qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Departamento de Saúde Pública e todos que colaboraram com os resultados e discussão desse estudo

Tabela 1. Distribuição de pacientes de acordo com a classificação de intensidade de sintomas de ansiedade e depressão pelo Inventário de Ansiedade e Depressão de Beck do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Classificação de Intensidade	Inventário de Ansiedade de		Inventário de Depressão de	
	Beck (BAI)		Beck (BDI)	
	N	%	N	%
Mínima a moderada	41	71.9	49	86.0
Moderada a grave	16	28.1	08	14.0
Total	57	100.0	57	100.0

Tabela 2. Valores médios dos domínios do Acro-Qol entre pacientes acromegálicos do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Domínios do ACRO-QOL	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Cronbach
Capacidade Funcional (CF)	26.82	08.57	08	40	0.73
Capacidade Psicológica (CP)	47.01	14.81	14	70	0.94
Psicológico Aparência (PA)	22.59	07.52	08	40	0.68
Psicológico Relações Pessoais (PRP)	24.61	09.11	07	35	0.76
ACRO-QOL Total	74.14	22.0	22	110	0.91

Tabela 3. Correlação entre os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck e as variáveis socioeconômicas, de diagnóstico e de tratamento do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Variáveis	BAI		BDI	
	Coef.Corr	p.valor	Coef.Corr	p.valor
Idade (em anos)	-0.102	0.452	-0.094	0.488
Número de Salário Familiar Mensal	-0.198	0.140	-0.239	0.074
Tempo de diagnóstico (meses)	0.123	0.361	0.086	0.527
Tempo de uso do octreotide-LAR (meses)	0.167	0.215	0.122	0.367
Tempo de uso da cabergolina (meses)	-0.202	0.132	0.006	0.967
Número de cirurgia	0.098	0.582	0.126	0.477
Tempo da última cirurgia (meses)	0.048	0.724	0.066	0.627

Teste de correlação de Pearson p-valor considerado estatisticamente significativo $\leq 0,05$. BAI- Inventário de Ansiedade de Beck BDI- Inventário de Depressão de Beck

Tabela 4. Teste de comparação de médias para os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck em relação às variáveis sociodemográficas e comorbidade do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Inventários de Beck	Sexo			Estado Civil			Ativo			Comorbidade		
	Masculino (n=21)	Feminino (n=36)	p.valor	Com Comp. (n=28)	Sem Comp. (n=29)	p.valor	Sim (n=26)	Não (n=31)	p.valor	Sim (n=46)	Não (n=11)	p.valor
BAI	9.14±9.08	12.11±9.03	0.238	10.85±9.43	10.85±9.43	0.897	10.25±9.52	11.57±8.86	0.591	10.50±8.00	13.18±12.95	0.384
BDI	6.71±5.79	11.66±10.56	0.053	7.78±6.61	11.82±11.16	0.104	7.16±6.96	11.78±10.44	0.065	9.78±9.73	10.09±8.00	0.923

BAI (Inventário de Ansiedade de Beck), BDI (Inventário de Depressão de Beck). Com comp. - Com companheiro, Sem comp- Sem companheiro.

Tabela 5. Teste de comparação de médias para os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck em relação às variáveis tratamento e controle da doença do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Inventários de Beck	Cirurgia			Uso de Medicação			Doença			Tamanho do tumor*		
	Sim (n=34)	Não (n=23)	p.valor	Sim (n=48)	Não (n=9)	p.valor	Controlada (n= 33)	Não controlada (n=24)	p.valor	Micro (n=15)	Macro (n=41)	p.valor
BAI	10.05±7.98	12.43±10.53	0.337	11.45±9.27	8.66±8.10	0.403	11.21±9.10	10.75±9.24	0.852	8.86±8.48	11.80±9.38	0.292
BDI	8.64±8.47	11.60±10.47	0.245	10.20±9.31	7.88±9.90	0.500	9.84±9.54	9.83±9.29	0.995	8.60±12.21	10.14±8.29	0.590

*Houve perda de 1 dado. BAI (Inventário de Ansiedade de Beck), BDI (Inventário de Depressão de Beck)

Tabela 6. Correlação entre os escores dos domínios do Acro-Qol e os Inventário de Ansiedade de Depressão de Beck do Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD), São Luís - MA, 2016.

Domínios do Acro-Qol (Escore)	BAI		BDI	
	Coef.Corr	p.valor	Coef.Corr	p.valor
Total	-0.442	0.001*	-0.621	< 0.001*
Físico	-0.532	< 0.001*	-0.645	< 0.001*
Psicológico	-0.357	0.006*	-0.543	< 0.001*
Aparência	-0.270	0.042*	-0.421	0.001*
Relações Pessoais	-0.370	0.005*	-0.541	< 0.001*

* Teste de correlação de Pearson p-valor considerado estatisticamente significativo $\leq 0,05$. BAI- Inventário de Ansiedade de Beck BDI- Inventário de Depressão de Beck

REFERENCIAS

- 1) L.J. Woodhouse, A. Mukherjee, S.M. Shalet, S. Ezzat. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adult. *Endocr. Rev.* **27** (3), 287–317 (2006). doi:10.1210/er.2004-0022.
- 2) I. Crespo, E. Valassi, S. Webb M. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary.* (2016). doi: 10.1007/s11102-016-0761-y.
- 3) S.C. Hua, Y.H. Yan, T.C. Chang. Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* **155** (6), 831–837 (2006). doi: 10.1530/eje.1.02292.
- 4) M.P. Matta, E. Couture, L. Cazals, D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of gh/igf-i excess improves psychological subscale appearance. *Eur. J. Endocrinol.* **158** (3), 305–310 (2008). doi: 10.1530/eje-07-0697.
- 5) P. Anagnostis, Z.A. Efstathiadou, M. Charizopoulou, D. Selalmatzidou, E. Karathanasi, M. Poulasouchidou, M. Kita. Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* **47** (2), 564–571 (2014). doi: 10.1007/s12020-014-0166-5.
- 6) A.A. Van der Klaauw, M. Kars, N.R. Biermasz, F. Roelfsema, O.M. Dekkers, E.P. Corss- mit, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow up of patients with different pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **69** (5), 775–84 (2008). doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03288.x.
- 7) C. Sievers, C. Dimopoulou, H. Pfister, R. Lieb, B. Steffin, J. Roemmler, J. Schopohl, M. Mueller, H.J. Schneider, M. Ising, H.U. Wittchen, G.K Stalla. Prevalence of mental disorders in acromegaly: across-sectional study in 81acromegalic patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **71** (5), 691–701 (2009). doi:10.1111/j.1365- 2265.2009.03555.x.
- 8) M.V. Mendlowicz, M.B. Stein. Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry.* **157**(5), 669–82 (2000). doi:10.1176/appi.ajp.157.5.669.
- 9) M.C. Ngermeyer, A. Holzinger, H. Matschinger, K. Stengler-Wenzke. Depression and quality of life: results of a follow-up study. *Int. J. Soc. Psychiatry.* **48** (3), 189–199 (2002). doi:10.1177/002076402128783235.
- 10) M.H. Rapaport, C. Clary, R. Fayyad, J. Endicott. Quality of life impairment in depressive and anxiety disorders. *Am. J. Psychiatry.* **162** (6), 1171–1178 (2005). doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1171.

- 11) K.E. Passos. Avaliação do perfil psicopatológico e da qualidade de vida em pacientes acromegálicos. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília – UnB (2013).
- 12) V.J. Geraedts, C. Dimopoulou, M. Auer, J. Schopohl, G.K. Stalla, C. Sievers. Health outcomes in acromegaly: depression and anxiety are promising targets for improving reduced quality of life. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **5**, 229 (2015). doi: 10.3389/fendo.2014.00229
- 13) N.K. Biermasz, S.W. Van Thiel, A.M. Pereira, H.C. Hoftijzer, A.M. Van Hemert, J.W.A. Smit, J.A. Romijn, F. Roelfsema. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89** (11), 5369–5376 (2004). doi:10.1210/jc.2004-0669.
- 14) S. Melmed, F.F. Casanueva, A. Klibanski, M.D. Bronstein, P. Chanson, S.W. Lamberts, C.J. Strasburger, J.A. Wass, A. Giustina. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. **16**(3), 294–302 (2013). doi:10.1007/s11102-012-0420-x.
- 15) S.M. Webb, X. Badia, N.L. Surinach. Spanish AcroQoL Study Group: validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J. Endocrinol.* **155** (2), 269–277 (2006). doi: 10.1530/eje.1.02214.
- 16) M. Ruchala, I. Stangierska, E. Gurgul, A. Stangierski, J. Fajfer, J. Sowinski. The effect of octreotide treatment on somatic and psychological symptoms of acromegaly. *Neuro. Endocrinol. Lett.* **31** (2), 265-269 (2010).
- 17) A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini, L. Frohman, K. Ho, J. Ho K, J. Veldhuis, J. Wass, K. Von Werder, S. Melmed. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 526-529 (2000).
- 18) S.M. Webb, L. Prieto, X. Badia, M. Albareda, M. Catalá, S. Gaztambide, T. Lucas, C. Páramo, A. Picó, A. Lucas, I. Halperin, G. Obiols, R. Astorga. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* **57**, 251–258 (2002).
- 19) A. Cunha. Manual da Versão em Português das Escalas de Beck. São Paulo (2001).
- 20) P.C. Kendall, S.D. Hollon, A.T. Beck, C.L. Hammen, R.E. Ingram. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research*. **11** (3), 289-99 (1987).
- 21) L.J. Cronbach. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **16**, 297–334 (1951).
- 22) S.M. Webb, C. Páramo, R. Astorga, A. Pico, J.M. Gómez, P. de Pablos, P. Benito, C. Varela, T. Lucas-Morante, B. Moreno, M. Catalá, S. Gaztambide, I. Halperin, E. Torres, A. Lucas, M. Badia X & Gilabert. Longitudinal study of

health-related quality of life (HR-QoL) in acromegaly, evaluated with the Acroqol Questionnaire 11th Meeting of the European Neuroendocrine Association. ENEA Oral Communication, Munich, Germany (2004).

23) H.S. Eng, L.C. Yean, S. Das, S. Letchmi, K.S. Yee, R.A. Bakar, J. Hung, C.Y. Choy. Anxiety and Depression in Patients with Coronary Heart Disease: A Study in a Tertiary Hospital. *Iram. J Med. Sci.* **36** (3), 201-206 (2011).

24) V. Lehmann, C. Makine, Ç. Karşıdağ, P. Kadioğlu, K. Karşıdağ, F. Pouwer. Validation of the turkish version of the centre for epidemiologic studies depression scale (ces-d) in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Medical Research Methodology.* **11**, 109 (2011). doi: :10.1186/1471-2288-11-109.

25) S.S. Hedayati, V. Yalamanchili, F.O. Finkelstein. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* **81** (3), 247-255 (2012).

26) S.A. Safren, R.G. Heimberg, E.J. Brown, C. Holle: Quality of life in social phobia. *Depress Anxiety.* **4** (3), 126–133 (1996).

27) H.U. Wittchen, E. Beloch. The impact of social phobia on quality of life. *Int Clin Psychopharmacol.* **11** (suppl 3), 15–23 (1996).

28) J.M. Pyne, T.L. Patterson, R.M. Kaplan, S. Ho, J.C. Gillin, S. Golshan, I. Grant. Preliminary longitudinal assessment of quality of life in patients with major depression. *Psychopharmacol Bull.* **33** (1), 23–29 (1999).

29) N. Alcalar, S. Ozkan, P. Kadioglu, O. Celik, P. Cagatay, B. Kucukyuruk, N. Gazioglu. Evaluation of depression, quality of life and body image in patients with Cushing's disease. *Pituitary.* **16**, 333-340 (2013). doi: 10.1007/s11102-012-0425-5.

30) S.H. Roerink, M.A. Wagenmakers, J.F. Wessels, R.B. Sterenborg, J.W. Smit, A.R. Hermus, R.T. Netea-Maier. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriford appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary.* **18** (3), 366–375 (2015). doi: 10.1007/s11102-014-0583-8.

31) A.M. Pereira, J. Tiemensma, J.A. Romijn, N.R. Biermasz. Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth. J. Med.* **70** (6), 255-260 (2012).

32) S.A. Imran, J. Tiemensma, S.M. Kaiser, M. Vallis, S. Doucette, E. Abidi, C.E. Yip, B. De Tugwell, F. Siddiqi, D.B. Clarke. Morphometric changes correlate with poor psychological outcomes in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* **174** (1), 41-50 (2016). doi: 10.1530/EJE-15-0888.

33) R. Kauppinen-Makelin, T. Sane, H. Sintonen, H. Markkanen, M.J. Va"lima"ki, E. Loyttyniemi, L. Niskanen, A. Reunanen, U.H. Stenman. Quality of life in treated patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* **91** (10), 3891–3896 (2006).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou os fatores associados à qualidade de vida e a associação dos sintomas de ansiedade e depressão com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos. Observou-se que o Alpha de Cronbach mostrou uma consistência interna razoável do questionário Acro-QoL, uma melhor qualidade de vida esteve relacionada com melhor renda e aqueles que estavam inseridos no mercado de trabalho; aqueles que possuíam maior intensidade de sintomas de ansiedade e depressão tinham uma pior qualidade de vida.

O achado de que maior renda esteve associada a melhores escores de QV em todos os domínios, sugere que em populações com deficiências ao acesso aos serviços públicos de saúde, pessoas com melhor renda podem ter a oportunidade de serem diagnosticadas mais precocemente prevenindo assim deformidades causadas pela doença, mostrando que as desigualdades sociais são preponderantes também em doenças raras como a acromegalia.

Foram observados então que sintomas mais intensos de ansiedade e depressão estiveram relacionados com piores níveis de qualidade de vida em portadores de acromegalia. Estes sintomas podem ser abordados com tratamento específico e conseqüentemente modificáveis. Caso haja uma resposta favorável à modalidade terapêutica, a melhora desses sintomas poderá contribuir para uma melhor QV. Assim, seria recomendável ter como rotina no momento do diagnóstico, questionários que avaliem os sintomas psicológicos e qualidade de vida.

REFERENCIAS

ADELMAN, D.T., et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. **International Journal of General Medicine**. 2013; 6:31-8. Disponível em: <<http://www.ncbi.gov>>. Acessado em 01 de dezembro de 2015.

AGUIAR C.C.T, et al. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2008; 52 (6): 931-9. Disponível:<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S00047302008000600004&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acessado em 20 de novembro de 2015.

ANDRADE L., GORENSTEIN C. Aspectos gerais das escalas de avaliação de ansiedade. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 1998; 25 (6): 285-90.

BADIA X., WEBB S.M., PRIETO L, et al. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). **Health and Quality of life Outcomes**. 2004; 2 (1): 13. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acessado em 24 de novembro de 2015.

BATISTA F.C.N., da MAIA P.P.W. Aspectos emocionais de depressão, ansiedade, desesperança e ideação suicida nos profissionais da unidade de terapia intensiva de um hospital do interior de Santa Catarina. **Saúde e Meio Ambiente: revista interdisciplinar**. 2012; 1 (1): 188-202. Disponível :<<http://www.periodicos.unc.br/index.php/sma/article/viewFile/228/271>>. Acessado em 10 de maio de 2016.

BEN-Shlomo A., et al. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. **Pituitary**. 2011; 14 (3): 284-94. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical%2C+quality+of+life%2C+and+economic+value+of+acromegaly+disease+control>>. Acessado em 10 de janeiro de 2016.

BEX M, et al. AcroBel – the Belgian registry on acromegaly: a survey of the ‘real-life’ outcome in 418 acromegalic subjects. **European Journal of Endocrinology**. 2007; 157 (4): 399-409. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=AcroBel+%E2%80%93+the+Belgian+registry+on+acromegaly%3A+a+survey+of+the+%E2%80%93+real-life+%E2%80%99+outcome+in+418+acromegalic+subjects>> Acessado em 23 de fevereiro de 2016.

BLEULER M. The psychopathology of acromegaly. **The Journal of Nervous and Mental Disease**. 1951; 113(1): 497-511. Disponível:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14841526>>Acessado dia 15 de maio de 2016.

BOGUSZEWSKI, C. L. O laboratório no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2002; 46(1):34-44. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n1/a06v46n1>> Acessado em: 20 de novembro 2015.

BOING A.F, et al. Association between depression and chronic diseases: results from a populationbased study. **Revista de Saúde Pública**. 2012; 46 (4): 617-23. Disponível em: <<http://www.scielo.br/21.pdf> >. Acessado em: 20 de novembro de 2015.

BONDANELLI M., AMBROSIO M.R., UBERTI E.C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary**. 4 (4): 239-49, 2001. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12501974>>. Acessado em: 15 de dezembro de 2015

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Cadastro Geral de Empregados e Desempregados – CAGED: Lei 4923/65**. Florianópolis: [s.n.], 2000.

_____. Ministério do Trabalho e Emprego. **IV Conferência Nacional de Emprego e Trabalho decente: gerar emprego e trabalho decente para combater a pobreza e desigualdades sociais**. Brasília, DF: TEM, 2015. Disponível em: < <http://www.oit.org.br/>> Acessado em: 20 out. 2015.

CHANSON P., SALENAVE S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Disease**. 2008; 3: 17. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>> Acessado em 02 de dezembro 2015

CHANSON, P; FAU., et al. Tumours: acromegaly mechanisms for pituitary tumorigenesis: **The Plastic Pituitary**. 2009. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acessado em 01 de dezembro 2015.

CICONELLI, R. M. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida “Medical Outcomes Study 36 – item short – form health survey (SF-36).1997. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1997.

COLAO, A. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine**. 2004; 25 (1): 102-52. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 01 de dezembro de 2015.

COZZI R., et al. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. **Clinical Endocrinology**. (Oxf). 2004; 61(2): 209-15. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>> Acessado em 10 de novembro de 2015.

Cunha A. **Manual da Versão em Português das Escalas de Beck**. São Paulo. 2001

DANILA D.C., et al. Somatostatin receptor-specific analogs: effects on cell proliferation and growth hormone secretion in human somatotroph tumors. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2001; 86(7): 2976-81. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 01 de outubro de 2015

DALGALARRONDO P. **Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed; 2008.

DALY, A. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2006; 91(12): 4769-75. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 01 de dezembro de 2015.

de LIMA O.F., CRIPPA J.A.S., LOUREIRO S.R. Further psychometric study of the Beck Anxiety Inventory including factorial analysis and social anxiety disorder screening. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**.. 2011; 15 (4): 255-62. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de maio de 2016.

DEL PORTO J.A. Conceito e diagnóstico. **Versão Brasileira de Psiquiatria**.. 1999; 21: 06 -11.

DIMARAKI E.V., et al. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2002; 87 (8): 3537-42. Disponível em:<

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Acromegaly+with+apparently+normal+G>>. Acessado em 02 de novembro de 2015

DONANGELO I., UNE K., GADELHA M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2003; 47 (4): 331-46. Disponível em:< <http://www.scielo.br/>>. Acessado em 10 de outubro de 2015

DUARTE S., et al. Radioterapia no tratamento da Acromegalia: uma casuística nacional. **Versão Português de Endocrinologia de Diabetes e Metabologia**. 2009; 7-13. Disponível em:< <http://www.spedm.org/media>> Acessado em 02 de dezembro de 2015

DUARTE M.B., REGO M.A.V. Depression and clinical illness: comorbidity in a geriatric outpatient clinic. **Caderno de Saúde Pública**. 2007; 23(3): 691-700. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>. Acessado em 10 de março de 2016

FARQUHAR, M. Eldery people´s definitions of quality of life. **Social Science and Medicine**. 1995; 41 (10): 1439-1446. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de novembro de 2015.

FAVA G.A., SONINO N., MORPHY M.A. Psychosomatic view of endocrine disorders. **Psychology and Psychiatry**. 1993; 59(1): 20-33. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 20 de abril de 2016

FIEFFE S., et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. **European Journal Endocrinology**. 2011; 164 (6): 877-84. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 02 de dezembro de 2015.

FLESERIU M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. **Pituitary**. 2011; 14 (2): 184-193. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de novembro de 2015

GAIVA, M.A.M. Qualidade de vida e saúde. **Revista de Enfermagem**. 1998; 22 (1): 377 – 382. Disponível em:< <http://www.scielo.br/>>. Acessado em 10 de novembro de 2015.

GARDUÑO-PEREZ, et al. Análisis de la calidad de vida em pacientes com acromegalia em el Centro MEDico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. **Revista de Endocrinologia e Nutrição**. 2011; 19 (3): 97-101. Disponível em: <www.medigraphic.org.x>. Acessado em 20 de novembro de 2015.

GIUSTINA A., et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement†. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2000; 85(2) :526-9. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 14 de abril de 2016.

GIUSTINA, A., et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2010; 95 (7): 3141-8. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 20 de novembro de 2015.

GORENSTEIN C., ANDRADE L.H.S.G., ZUARDI A.W. **Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia**. 2000.

GUITELMAN, M. et al. Patient-focussed outcomes in acromegaly. **Pituitary**. 2014; 17 (Suppl 1): S18-23. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052243> >. Acessado em 20 de novembro de 2015.

HAYDEN M.J., BROWN W.A., BRENNAN L., et al. Validity of the Beck Depression Inventory as a screening tool for a clinical mood disorder in bariatric surgery candidates. **Obesity Surgery**. 2012; 22 (11): 1666-75. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de maio de 2016.

HOLDAWAY, I.M., RAJASOORYA R.C., GAMBLE G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2004; 89 (2): 667-74. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de dezembro de 2015

HORA H.R.M., MONTEIRO G.T.R., ARICA, J. Confiabilidade em Questionários para Qualidade: Um estudo com o Coeficiente do Alpha de Cronbach. **Produto & Produção**. 2010; 11: 85-103. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/>>. Acessado em: 15 de dezembro de 2015.

IBGE. **Síntese de indicadores sociais**: uma análise das condições de vida da população brasileira, Brasília, DF: IBGE, 2008. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acessado em 22 a de 2014.

JENKINS P.J., et al. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2006; 91 (4): 1239-45. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de dezembro de 2015.

JORGE M.R., DORNELLES IV C. **DSM-IV-TR**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre: Artmed. 2002

KATHOL R.G., PETTY F. Relationship of depression to medical illness: a critical review. **Journal of Affect Disorders**. 1981; 3 (2): 111-21. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de maio de 2016.

KENDALL P.C., HOLLON S.D., BECK A.T., et al. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. **Cognitive Therapy and Research**. 1987; 11(3): 289-99. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de maio de 2016.

LARK S.M. **Ansiedade e Stress**: Editora Cultrix; 2001

LUDWIG M.W.B., et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**. 2012; 64(1): 31-46. Disponível em: <<http://pepsic.bvsalud.org>>. Acessado em 15 de maio de 2016.

MARCOLINO J.Á.M., et al. Escala hospitalar de ansiedade e depressão: estudo da validade de critério e da confiabilidade com pacientes no pré-operatório. **Revista brasileira de anestesiologia**. 2007; 57(1): 52-62. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acessado em 20 de maio de 2016.

MATTA M.P., et al. Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. **European Journal of Endocrinology**. 2008; 158 (3): 305-310. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 30 de março de 2016.

MATTOO S.K., et al. Psychosocial morbidity in acromegaly: a study from India. **Endocrine**. 2008; 34(1-3): 17-22. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de maio de 2016

MELIKOGLU M.A., et al. Acromegalic arthropathy of the hip: a case report. **Acta Reumatologica Portuguesa**. 2008; 33(3): 357-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 01 de dezembro de 2015

MELMED S. Acromegaly. The pituitary. Malden, MA: Blackwell Science; 419-54, 2000.

MELMED S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. **Journal of Clinical Investigation**, 2003; 112 (11) : 1603-18. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14660734> >. Acessado em 15 de outubro 2015.

MELMED, S. Medical progress: acromegaly. **New England Journal of Medicine**. 2006; 355(24): 2558-73. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167139> >. Acessado em: 20 de maio 2016.

MELMED S., CASANUEVA F.F., KLIBANSKI A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. **Pituitary**. 2012; 1-9. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 01 de dezembro de 2015.

MESTRON A., et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry Registro Espanol de Acromegalia, (REA). **European Journal of Endocrinology**. 2004; 51(4): 439-46. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 05 de dezembro de 2015

MILLER K.K., et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2010; 95 (2): 567-77. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de janeiro de 2016.

MINAYO M.C.S., HARTZ Z.M.A., BUSS P.M. Qualidade de vida e saúde: um debate necessário. **Ciencia e Saude Coletiva**. 2000; 05 (1):7 – 31. Disponível em:< <http://www.scielo.br/>>. Acessado em: 01 de novembro de 2015

NACHTIGALL L. et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2008; 93 (6): 2035-41. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 01 de dezembro de 2015

NEGGERS S.J., et al. Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. **Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism**. 2008; 93(10): 3853-98. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 12 de novembro de 2015.

NOMIKOS P., BUCHFELDER M., FAHLBUSCH R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. **European Journal of Endocrinology**. 2005; 152 (3): 379-87. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de novembro de 2015.

PARANHOS M.E., WERLANG B.G. Diagnóstico e intensidade da depressão. **Barbarói**. 2009; 2:111-55. Disponível em: < <https://online.unisc.br/>>. Acessado em 05 de janeiro de 2016.

PESTANA M.H., GAGUEIRO J.N. **Análise de dados para ciências sociais**. 4. ed. Lisboa: Síbaló, 2005.

PRADHANANGA S., WILKINSON I., ROSS R.J. Pegvisomant: structure and function. **Journal of Molecular Endocrinology**. 2002; 29 (1): 11-4. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acessado em 15 de novembro de 2015.

RENEHAN A.G., et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. **Lancet**. 2004; 363 (9418): 1346-53. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 01 de dezembro de 2015

ROGOZINSKI A., et al. Thyroid nodules in acromegaly. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2012; 56 (5): 300-4. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acessado em 20 de novembro de 2015

ROSARIO P.W. Normal values of serum IGF-I in adults: results from a Brazilian population. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2010; 54 (5): 477-81. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 03 de novembro de 2015.

SCHREIBER I., et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. **European Journal of Endocrinology**. 2007; 156 (1): 75-82. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 01 de novembro de 2015.

SIEVERS C., et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. **Clinical Endocrinology**. 2009; 71 (5): 691-701. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de outubro de 2015.

SONINO N., FAVA G.A. Psychological aspects of endocrine disease. **Clinical Endocrinology**. 1998; 49 (1): 1-7. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9797839>>. Acessado em 20 de maio de 2016

SONINO N., et al. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. **Psychotherapy and psychosomatics**. 2004; 73 (2): 78-83. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de maio de 2016.

SONINO N., et al. Psychosocial impairment in patients treated for pituitary disease: a controlled study. **Clinical Endocrinology**. 2007; 67 (5): 719-26. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de outubro de 2015

TENG C.T., HUMES E.D.C., DEMETRIO F.N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 2005; 32 (3): 149-59. Disponível em: < <http://www.scielo.br/>>. Acessado em 01 de setembro de 2016.

TREPP, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQol). **Clinical Endocrinology**. 2005; 63: 103-110. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de outubro de 2015.

Van Der KLAUW A.A., et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. **Clinical Endocrinology**. 2008; 69 (5): 775-84. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de maio de 2016.

VIEIRA NETO L., et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 2011; 55 (2): 91-105. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de dezembro de 2015.

VILAR L., et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. **Pituitary**. 2011; 14 (2): 148-56. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 15 de novembro de 2015

VILAR, L et al. **Acromegalia**- Visão Geral. In Endocrinologia Clínica. 5ed. 2013.

VITALE G., PIVONELLO R., LOMBARDI G. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. **Treatments in Endocrinology**. 2004; 3 (5): 309-18. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em 10 de março de 2016.

WEBB S.M., et al. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. **European Journal of Endocrinology**. 2006; 155 (2): 269-77. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868140> >. Acessado em 10 de outubro de 2016.

WEBB, S. M. et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. **Clinical Endocrinology (Oxf)**. 2002; 57 (2):251-258. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acessado em: 15 de outubro 2015.

APENDICES

APÊNDICE A - FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A acromegalia é uma doença rara e crônica e o excesso do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) causam mudanças faciais, aparência grosseira e aumento dos órgãos internos gradativamente podendo levar a danos cardiovasculares, psicológicos, osteoarticulares que venham prejudicar a aptidão física para manutenção de Atividades de Vida Diária (AVDs), conseqüentemente prejudicando a qualidade de vida

Por se tratar de doença importante e de alta mortalidade queremos convidar você a participar desta pesquisa cujo nome é: “ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS”, que tem como objetivo, analisar os fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos por meio de entrevista e através de exames de sangue para verificar o nível do GH e IGF-I, avaliar se existe diferença na qualidade de vida nos pacientes com doença ativa (GH e IGF-I acima do normal) e doença não ativa (GH e IGF-I normais).

Se concordar em participar desse estudo, você deverá responder algumas perguntas e permitir a avaliação do seu prontuário para identificarmos o nível de IGF-I e GH. O desconforto que você terá será o tempo gasto com a entrevista, o deslocamento até o CEPEC para a realização da entrevista, e o constrangimento com alguma pergunta que poderá deixar de responder a qualquer momento. O benefício da pesquisa será levantar informações que favoreçam o conhecimento da doença para que possamos verificar a qualidade de vida e os fatores associados dos pacientes acromegálicos.



Você não precisa participar se não quiser. Você pode conversar com outras pessoas sobre esse estudo antes de tomar sua decisão, se preferir.

Se você não quiser participar não ocorrerá qualquer prejuízo no seu tratamento e se desejar sair da pesquisa, mesmo que já tenha começado poderá fazê-lo sem nenhum prejuízo.



É importante que você saiba que, mesmo que você aceite participar desse estudo você poderá ser retirado do estudo a qualquer momento, se: o médico do estudo acreditar que é melhor para você; você não seguir as orientações do estudo; se você engravidar; ou o estudo for cancelado.

O que você quiser saber sobre a pesquisa será esclarecido, sua identidade será mantida em sigilo e você não terá danos morais, físicos, ou financeiros.



Você não deverá pagar por qualquer procedimento



Não, você não terá nenhum ganho ou prejuízo financeiro. Você apenas receberá um reembolso pelas suas despesas com transporte para cada dia de consulta do estudo

Este estudo é de curta duração, que poderá durar aproximadamente 1 ano. Durante esse período você comparecerá ao consultório somente uma vez para a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a entrevista.

Você realizará os seguintes procedimentos:



- **História Clínica-** a enfermeira do estudo irá fazer algumas perguntas sobre sua saúde, história de vida e médica; e medicações que você toma. Se, a qualquer momento, for constatado que você não é elegível neste estudo (exemplo: gravidez), seu médico ou enfermeira irá retirá-lo do estudo.

Quais serão suas responsabilidades:



- Seguir as informações fornecidas
- Comparecer a visita agendada pela enfermeira
- Informar ao médico ou a enfermeira se houve alguma mudança em sua saúde
- Responder as perguntas do questionário

Confidencialidade:



Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Todas as legislações, resoluções e códigos de ética brasileiros serão cumpridos no decorrer deste estudo

Dúvidas:

Se eu tiver qualquer pergunta sobre este estudo ou sobre minha participação no estudo, quem responderá?

O médico ou a enfermeira do estudo responderão perguntas feitas a qualquer momento durante o estudo.

A pesquisa que será realizada pela Enfermeira Adriana Maria Guimarães Sá sob a orientação da Professora e Doutora Adalgisa de Souza Paiva Ferreira, e esse estudo será publicado em revista científica e você poderá ler, se assim o desejar, pois os pesquisadores colocarão uma cópia a sua disposição no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da UFMA.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante desse estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) responsável pelo estudo nesta instituição.

Nome do CEP: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Telefone: (98) 2109 1092.



Li este documento/ alguém explicou seu conteúdo para mim. Compreendi a finalidade deste estudo e o que acontecerá comigo neste estudo. Concordo livremente em participar deste estudo, conforme foi descrito para mim neste documento.

Entendo que receberei uma cópia deste documento conforme assinado abaixo e a outra cópia ficará com o pesquisador responsável. Entendo também, que todas as páginas deverão ser rubricadas por mim e pelo pesquisador responsável.

Ao assinar este termo não desisti de qualquer direito que eu terei como participante de um estudo de pesquisa.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA ENQUANTO SUJEITO

Eu, _____,

RG _____ CPF/n.º _____ abaixo assino,

concordo em participar do estudo “ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS COM A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS”.

Local e data _____

Nome e assinatura do sujeito ou responsável de pesquisa

Nome e assinatura do pesquisador:

Pesquisador Responsável

Prof^a. Dra. Adalgisa de Souza P. Ferreira

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da UFMA

Fone: (098) 2109 –1293 /1294

Rua Almirante Tamandaré, 1, Centro.

CEP: 65020600

Pesquisador Técnico Responsável:

Adriana Maria Guimarães Sá

Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da UFMA

Fone: (098) 2109 –1293 /1294 (098) 88146365

Rua Almirante Tamandaré, 1, Centro.

CEP: 65020600

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – HUUFMA:

Prof. Dra. Dorlene Maria Cardoso de Aquino

Rua Barão de Itapary S/N - Centro

HUUFMA – Unidade Presidente Dutra

Fone: (098) 2109 –1092

APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO SÓCIO-DEMOGRÁFICO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

QUESTIONÁRIO DO PACIENTE ACROMEGÁLICO

I. IDENTIFICAÇÃO	COD
Iniciais do paciente:	
Data da entrevista:	
1) Qual o sexo do(a) sr(a)? (1) Masculino (2) Feminino	SEXO
2) Qual a data do nascimento do(a) sr(a)? __/__/__ Qual a idade do(a) sr (a) (anos completos)?	IDADE(anos)
3) Qual seu estado civil? (1) Solteiro (a) (2) Casado (a) (3) União estável/ mora junto (4) Viúvo(a)	ESTCIV
4) Quantos anos o Sr(a) estudou? _____ (anos completos)	ESCOL
5) Qual a ocupação do Sr(a)? _____ (1)Ativo (2)Aposentado (a), com atividade remunerada (3)Desempregado (4)Aposentada (o)/ pensionista (5) Auxílio-doença	OCUP
6)Qual é aproximadamente a renda mensal familiar do Sr(a) em reais? _____	RM
II. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	
7) Quanto tempo de diagnóstico (anos completos) o (a) sr. (a) possui? _____ (1) menos de 1 ano (2) 1 a 5 anos (3) 6 a 10 anos (4) 11 a 15 anos (5) 16 a 20 anos (6) mais de 20 anos	TEMDIAG
8) O(a) sr (a) possui alguma comorbidade? (1) Hipertenso (2) Diabético	HIPERDIA

(3) Hipopituitarismo (4) Nenhuma (5) Outros	
9) Se o Sr(a) tiver Hipopituitarismo, quanto(s) eixo(s) foi (foram) afetado(s)? (1) um (2) dois (3) três (4) quatro	EIXO
10) Qual o tamanho do tumor hipofisário? (1) Micro (2) Macro	TAMTUMOR
11) Qual dessas medicações o(a) sr (a) faz uso ? (1) Cabergolina (2) Octreotide-LAR (3) Cabergolina + Octreotide-LAR (4) Nenhum	USOMED
12) Tempo de uso (em meses): _____	TEMPCAB
13) Se o Sr(a), utiliza Octreotide-LAR, usa há quanto tempo (meses)? _____	OCT-LAR
14) O(a) sr (a) já realizou alguma cirurgia em relação ao tumor hipofisário (acromegalia)? (1) sim (2) não	CIRURGIA
15) Se sim, a cirurgia do Sr(a) foi por qual via? (1) Transfenoidal (2) Transcraniana (3) Não se aplica	VIACIRURGIA
16) Se o Sr(a) realizou cirurgia, faz quanto tempo (meses) ? _____	TEMPCIRURGIA
17) Quantas cirurgias o Sr(a) já realizou? (1) Uma (2) Duas (3) Três (4) Não se aplica	QTSCIRURGIAS
18) O Sr(a) já realizou radioterapia? (1) Não (2) Sim	RADIO
19) Se sim, há quanto tempo o senhor ou a senhora realizou radioterapia (meses)?	TEMPORADIO
20) Resultado da última dosagem de IGF-I e GH: 0) Controlado 1) Não controlado	CONTROLE

ANEXO

ANEXO A: QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DO ACRO-QOL**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

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

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

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

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

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigada pela sua colaboração!

Devido a Acromegalia

1) Falta-me forças nas pernas

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

2) Sinto-me feio (a)

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

3) Sinto-me deprimido

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

4) Vejo-me horrorosa (o) nas fotografias

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

Devido a Acromegalia

5) Limito as saídas com meus amigos(as) por causa do meu aspecto

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

6) Procuo evitar as relações sociais

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

7) Vejo-me diferente ao espelho

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

8) Noto rejeição por parte das pessoas por causa da minha doença

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

Devido a Acromegalia

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

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

10) As pessoas olham-me por causa do meu aspecto

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

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

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

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

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

Devido a Acromegalia

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

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

14) Sinto dores nas articulações

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

15) Sinto-me cansado (a)

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

16) Ronco a noite

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

Devido a Acromegalia

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

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

18) Tenho problemas para manter relações sexuais

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

19) Sinto-me uma pessoa doente

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

20) As mudanças físicas causadas pela doença condicionam a minha vida

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

21) Tenho pouco desejo sexual

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

22) Sinto-me fraco(a)

- Sempre
- Quase sempre
- As vezes
- Raras vezes
- Nunca

ANEXO B: PARECER CONSUBSTANCIADO (ARTIGO 1)**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** FATORES ASSOCIADOS A QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS**Pesquisador:** Adalgisa de Souza Paiva Ferreira**Area Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 42163215.3.0000.5086**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 1.027.553**Data da Relatoria:** 10/04/2015**Apresentação do Projeto:**

Na acromegalia, o excesso do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) causam mudanças faciais, aparência grosseira e aumento dos órgãos internos gradativamente podendo levar a danos cardiovasculares, psicológicos, osteoarticulares que venham prejudicar a aptidão física para manutenção de Atividades de Vida Diária (AVDs), conseqüentemente prejudicando a qualidade de vida. O objetivo deste estudo consiste em analisar os fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos. Trata-se de um estudo transversal e analítico, composto por 65 participantes, esse estudo será realizado no Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUUPD) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a coleta de dados será realizada no período de junho dezembro de 2015. Posteriormente o grupo será dividido em doença ativa (valores de IGFI e GH acima do normal) e doença não ativa (valores de IGFI e GH normais). Será realizado um questionário de variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e um questionário sobre a qualidade de vida do paciente acromegálico (Acro-Qol). Para análise da consistência interna dos domínios utilizará o índice alpha de Cronbach. Para comparação entre escores de cada domínio do Acro-Qol com os dois grupos (doença ativa e não ativa) será calculada a mediana dos scores obtidos identificando dois grupos (abaixo e acima da mediana). Entre os dois grupos serão comparados sexo, idade, número de comorbidades, tamanho do tumor, tempo de diagnóstico, tipo de tratamento e atividade da doença.

Comparação entre variáveis quantitativas serão calculadas pelo teste t ou Mann-Whitney, caso necessário. Entre as variáveis qualitativas será utilizado o teste do qui quadrado e Exato de Fisher, quando necessário. Uma análise multivariada será realizada para identificar fatores independentemente associados com melhor qualidade de vida. Em todos os testes será considerado $P < 0,05$.



Continuação do Parecer: 1.027.553

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar os fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.

Objetivo Secundário:

- Identificar as características sócio-demográficas e econômicas da amostra estudada;
- Comparar a qualidade de vida utilizando o questionário AcroQol dos pacientes acromegálicos subdivididos em dois grupos: doença ativa e doença não ativa;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador informa que esse estudo não terá nenhum risco de saúde ao paciente e o desconforto será o tempo gasto com a entrevista, o deslocamento até o CEPEC para a realização da entrevista, e o constrangimento com alguma pergunta que poderá deixar de responder a qualquer momento pelo paciente.

Quanto aos benefícios, o pesquisador aponta o levantamento de informações que favoreçam o conhecimento da doença para que se possa verificar a qualidade de vida e os fatores associados dos pacientes acromegálicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante em termos científicos e sociais por propor a análise e possível melhora da qualidade de vida de pacientes acromegálicos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3).

Recomendações:

Excluir do item "Riscos" a informação: Esse estudo não terá nenhum risco de saúde ao paciente, pois o constrangimento pode acarretar alterações na saúde psicológica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A seguinte Pendência apontada no parecer nº 981.426 de 06/03/2015 deve ser sanada também no PB on line. As correções também devem ser relatadas em CARTA RESPOSTA, obedecendo a ordem abaixo:

1. Riscos

Toda pesquisa em seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Informar quais os desconfortos e riscos possíveis, e os benefícios esperados (Res. CNS/MS nº 466/12 - IV.3.b).



Continuação do Parecer: 1.027.553

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 /2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 classifica o protocolo proposto na situação de PENDENTE.

Solicita-se que o atendimento das pendências seja realizado no documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_ online e em todos os documentos que forem anexados à plataforma com alteração. O pesquisador deve informar as modificações realizadas em CARTA RESPOSTA, obedecendo à ordem de pendências descritas no item CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES apresentadas no parecer emitido. As pendências deverão ser atendidas em um prazo máximo de até 60 dias, após a liberação do parecer.

SAO LUIS, 17 de Abril de 2015

Assinado por:

Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

ANEXO C: PARECER CONSUBSTANCIADO (ARTIGO 2)**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Pesquisador: Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Título da Pesquisa: ANÁLISE DOS FATORES ASSOCIADOS A QUALIDADE DE VIDA E O PERFIL PSICOLÓGICO DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Versão: 3

CAAE: 42163215.3.0000.5086

Área Temática:

DADOS DA EMENDA

Número do Parecer: 1.554.181

DADOS DO PARECER

Na acromegalia, o excesso do Hormônio do Crescimento (GH) e do Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I) causam mudanças faciais, aparência grosseira e aumento dos órgãos internos gradativamente podendo levar a danos cardiovasculares, psicológicos, osteoarticulares que venham prejudicar a aptidão física para manutenção de Atividades de Vida Diária (AVDs), conseqüentemente prejudicando a qualidade de vida. O objetivo deste estudo consiste em analisar os fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos. Trata-se de um estudo transversal e analítico, composto por 65 participantes, esse estudo será realizado no Serviço de Referência Estadual de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUPD) e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a coleta de dados será realizada no período de junho dezembro de 2015.

Apresentação do Projeto:

Objetivo Primário: Analisar os fatores associados com a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.

Objetivo Secundário:

Objetivo da Pesquisa:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Continuação do Parecer: 1.554.181

Identificar as características sócio-demográficas e econômicas da amostra estudada;

Comparar a qualidade de vida utilizando o questionário Acro-QoI dos pacientes acromegálicos subdivididos em dois grupos: doença ativa e doença não ativa;

Os pesquisadores informam, no PB Online, que o estudo não terá nenhum risco de saúde ao paciente e o desconforto será o tempo gasto com a entrevista, o deslocamento até o CEPEC para a realização da entrevista, e o constrangimento com alguma pergunta que poderá deixar de responder a qualquer momento pelo paciente.

Já no TCLE, os pesquisadores informam que o risco para a realização desse estudo será o constrangimento no momento da entrevista a alguma pergunta sendo que, caso necessário, o responsável pela pesquisa encaminhará o paciente ao especialista (psicólogo ou psiquiatra) para amenização desse risco. Relata ainda o desconforto devido ao tempo gasto com o deslocamento até o CEPEC.

Quanto ao benefício, destacam, no PB ONLINE e no TCLE, que a pesquisa poderá favorecer o conhecimento da doença, permitindo que seja verificada a qualidade de vida e os fatores associados dos pacientes acromegálicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda enviada com o intuito de incluir a avaliação do perfil psicológico de pacientes com acromegalia, por meio dos Inventários de Depressão e Ansiedade de Beck.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhadas, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA solicita que se possível os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA solicita que se possível os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atendeu as exigências da Resolução 466/12 e seus complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa–CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada ao CEPHUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.



Continuação do Parecer: 1.554.181

O pesquisador deve: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP quando solicitado; e encaminhar os resultados para publicação sejam eles favoráveis ou não e justificar ao CEP caso haja interrupção do projeto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 20 de Maio de 2016

Assinado por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

ANEXO D – INVENTÁRIO DE BECK - ANSIEDADE

BAI Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. **Identifique** o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afoqueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, e Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."
Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO E- INVENTÁRIO DE BECK - DEPRESSÃO



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1 CONTINUAÇÃO NO VERSO

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.
Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.
BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

- 14** 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
 3 Acredito que pareço feio.

- 15** 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

- 16** 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
 1 Não durmo tão bem como costumava.
 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

- 17** 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.
 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.
 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

- 18** 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.
 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
 2 Meu apetite é muito pior agora.
 3 Absolutamente não tenho mais apetite.

- 19** 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.
 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.
 2 Perdi mais do que 5 quilos.
 3 Perdi mais do que 7 quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____

- 20** 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.
 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

- 21** 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
 2 Estou muito menos interessado por sexo agora.
 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Escore Total.

ANEXO F – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA ENDOCRINE

1.1.1 Types of papers

Pituitary publishes original basic and applied work in the field of hypothalamic-pituitary molecular biology, biochemistry, pathophysiology, clinical diagnosis and management, neurosurgery and radiation therapy. Regular articles, Letters to the Editor as well as solicited and unsolicited reviews are peer-reviewed by the Editor, member of the Editorial Board and ad hoc reviewers.

Letters to the Editor – Text is limited to 750 words, with no abstract. There may be 1 figure, up to 3 references, and no more than 3 authors, with author affiliations only including main institution, place name and (state plus) country (i.e. no departments, etc.).

1.1.2 Manuscript Submission

1.1.2.1 *Manuscript Submission*

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

1.1.2.2 *Permissions*

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

1.1.2.3 *Online Submission*

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

1.1.3 Title page

1.1.3.1. *Title Page*

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding

author

1.1.3.2. *Abstract*

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

1.1.3.3. *Keywords*

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

1.1.4 Text

1.1.4.1. *Text Formatting*

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older

Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

- [LaTeX macro package \(zip, 182 kB\)](#)

1.1.4.2. *Headings*

Please use no more than three levels of displayed headings.

1.1.4.3. *Abbreviations*

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

1.1.4.4. *Footnotes*

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

1.1.4.5. *Acknowledgments*

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

1.1.5 References

1.1.5.1. *Citation*

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

1.1.5.2. *Reference list*

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article

Hamburger, C.: Quasimonotonicity, regularity and duality for nonlinear systems of partial differential equations. *Ann. Mat. Pura Appl.* 169, 321–354 (1995)

- Article by DOI

Sajti, C.L., Georgio, S., Khodorkovsky, V., Marine, W.: New nanohybrid materials for biophotonics. *Appl. Phys. A* (2007). doi:10.1007/s00339-007-4137-z

- Book

Geddes, K.O., Czapor, S.R., Labahn, G.: *Algorithms for Computer Algebra*. Kluwer, Boston (1992)

- Book chapter

Broy, M.: Software engineering — from auxiliary to key technologies. In: Broy, M., Denert, E. (eds.) *Software Pioneers*, pp. 10–13. Springer, Heidelberg (2002)

- [ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

EndNote style (zip, 2 kB)

1.1.6 Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the

components of the table.

- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

1.1.7 Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

1.1.7.1. Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

1.1.7.2. Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB
- Minimum video duration: 1 sec
- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

1.1.7.3. Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

1.1.7.4. Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

1.1.7.5. Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

1.1.7.6. Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

1.1.7.7. Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.

- Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4”.

- Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

1.1.7.8. Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

1.1.7.9. Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

1.1.7.10. Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
- Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

1.1.8 Scientific style

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
- Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

1.1.9 Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.

- The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”)).
- A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).
- No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.
- Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

- Changes of authorship or in the order of authors are not accepted **after** acceptance of a manuscript.
- Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance or publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and

may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.

- Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.

- The author's institution may be informed.

1.1.10 Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest
- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

1.1.11 Disclosure of potential conflicts of interest

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These

may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found [here](#):

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

Funding: This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

1.1.12 Research involving human participants and/or animals

1.1.12.1. 1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional

and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence:

“For this type of study formal consent is not required.”

1.1.12.2. 2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.”

If applicable (where such a committee exists): “All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.”

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

“This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.”

1.1.13 Informed consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions,

photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

1.1.14 English Language Support

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.
- [English language tutorial](#)
- [Nature Research Editing Service](#)
- [American Journal Experts](#)

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

1.1.15 After Acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer's web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

1.1.15.1. *Copyright transfer*

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

- Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

1.1.15.2. *Offprints*

Offprints can be ordered by the corresponding author.

1.1.15.3. *Color illustrations*

Publication of color illustrations is free of charge.

1.1.15.4. *Proof reading*

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

1.1.15.5. *Online First*

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

1.1.16 Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular

subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

- Open Choice

- 1.1.16.1. Copyright and license term – CC BY*

- Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License.

- Find more about the license agreement

ANEXO G – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DA REVISTA ENDOCRINOLOGY

Instructions for Authors

- Here you can find the information you will need to prepare a manuscript for Endocrine.

Types of papers

Manuscript categories

1. Original article

This contribution should contain original controlled experimental data of basic and clinical research. The manuscript should be organized in the following sections: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References, Figure Legends, Tables, Figures. Manuscripts should not exceed 4,000 words, 60 references, and 7 tables/figures

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit online” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Title page

Title Page

The title page should include:

- The name(s) of the author(s)
- A concise and informative title
- The affiliation(s) and address(es) of the author(s)
- The e-mail address, telephone and fax numbers of the corresponding author

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

- Purpose (stating the main purposes and research question)
- Methods
- Results
- Conclusions

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

- Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
- Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
- Use the equation editor or MathType for equations.
- Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely

of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

- Journal article
Hamburger, C.: Quasimonotonicity, regularity and duality for nonlinear systems of partial differential equations. *Ann. Mat. Pura Appl.* 169, 321–354 (1995)
- Article by DOI
Sajti, C.L., Georgio, S., Khodorkovsky, V., Marine, W.: New nanohybrid materials for biophotonics. *Appl. Phys. A* (2007). doi:10.1007/s00339-007-4137-z
- Book
Geddes, K.O., Czapor, S.R., Labahn, G.: *Algorithms for Computer Algebra*. Kluwer, Boston (1992)
- Book chapter
Broy, M.: Software engineering — from auxiliary to key technologies. In: Broy, M., Denert, E. (eds.) *Software Pioneers*, pp. 10–13. Springer, Heidelberg (2002)
- Online document

Cartwright, J.: Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1> (2007). Accessed 26 June 2007

Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see

- [ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA)

If you are unsure, please use the full journal title.

For authors using EndNote, Springer provides an output style that supports the formatting of in-text citations and reference list.

- [EndNote style \(zip, 2 kB\)](#)

Tables

- All tables are to be numbered using Arabic numerals.
- Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
- For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
- Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
- Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Supplementary Material

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as electronic supplementary material, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

- Supply all supplementary material in standard file formats.
- Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.
- To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

- Aspect ratio: 16:9 or 4:3
- Maximum file size: 25 GB
- Minimum video duration: 1 sec

- Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxfl, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

- Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.
- A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

- Spreadsheets should be converted to PDF if no interaction with the data is intended.
- If the readers should be encouraged to make their own calculations, spreadsheets should be submitted as .xls files (MS Excel).

Specialized Formats

- Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

- It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

- If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.
 - Refer to the supplementary files as “Online Resource”, e.g., “... as shown in the animation (Online Resource 3)”, “... additional data are given in Online Resource 4”.
 - Name the files consecutively, e.g. “ESM_3.mpg”, “ESM_4.pdf”.

Captions

- For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

- Electronic supplementary material will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

- The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material
 - Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

Scientific style

- Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).
 - Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

English Language Support

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

- Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.
- Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.
- Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts.

- [English language tutorial](#)
- [Nature Research Editing Service](#)
- [American Journal Experts](#)

Please note that the use of a language editing service is not a requirement for publication in this journal and does not imply or guarantee that the article will be selected for peer review or accepted.

If your manuscript is accepted it will be checked by our copyeditors for spelling and formal style before publication.

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation can be achieved by following the rules of good scientific practice, which include:

- The manuscript has not been submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The manuscript has not been published previously (partly or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work (please provide transparency on the re-use of material to avoid the hint of text-recycling (“self-plagiarism”).
- A single study is not split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (e.g. “salami-publishing”).
- No data have been fabricated or manipulated (including images) to support your conclusions
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author’s own (“plagiarism”). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks are used for verbatim copying of material, and permissions are secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

- Consent to submit has been received explicitly from all co-authors, as well as from the responsible authorities - tacitly or explicitly - at the institute/organization where the work has been carried out, **before** the work is submitted.
- Authors whose names appear on the submission have contributed sufficiently to the scientific work and therefore share collective responsibility and accountability for the results.

In addition:

- Changes in authorship, or in the order of authors, are not accepted **after** the acceptance for publication of a manuscript.
- Requesting to add or delete authors at revision stage, proof stage, or after publication is a serious matter and may be considered when justifiably warranted. Justification for changes in authorship must be compelling and may be considered only after receipt of written approval from all authors and a convincing, detailed explanation about the role/deletion of the new/deleted author. In case of changes at revision stage, a letter must accompany the revised manuscript. In case of changes after acceptance for publication, the request and documentation must be sent via the Publisher to the Editor-in-Chief. In all cases, further documentation may be required to support your request. The decision on accepting the change rests with the Editor-in-Chief of the journal and may be turned down. Therefore authors are strongly advised to ensure the correct author group, corresponding author, and order of authors at submission.
- Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results. This could be in the form of raw data, samples, records, etc.

If there is a suspicion of misconduct, the journal will carry out an investigation following the COPE guidelines. If, after investigation, the allegation seems to raise valid concerns, the accused author will be contacted and given an opportunity to address the issue. If misconduct has been established beyond reasonable doubt, this may result in the Editor-in-Chief's implementation of the following measures, including, but not limited to:

- If the article is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.
- If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction, either an erratum will be placed with the article or in severe cases complete retraction of the article will occur. The reason must be given in the published erratum or retraction note.
- The author's institution may be informed.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

- Disclosure of potential conflicts of interest
- Research involving Human Participants and/or Animals
- Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

Disclosure of potential conflicts of interest

Authors must disclose all relationships or interests that could have direct or potential influence or impart bias on the work. Although an author may not feel there is any conflict, disclosure of relationships and interests provides a more complete and transparent process, leading to an accurate and objective assessment of the work. Awareness of a real or perceived conflicts of interest is a perspective to which the readers are entitled. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate. Examples of potential conflicts of interests **that are directly or indirectly related to the research** may include but are not limited to the following:

- Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number)
- Honoraria for speaking at symposia
- Financial support for attending symposia
- Financial support for educational programs
- Employment or consultation
- Support from a project sponsor
- Position on advisory board or board of directors or other type of management relationships
- Multiple affiliations
- Financial relationships, for example equity ownership or investment interest
- Intellectual property rights (e.g. patents, copyrights and royalties from such rights)
- Holdings of spouse and/or children that may have financial interest in the work

In addition, interests that go beyond financial interests and compensation (non-financial interests) that may be important to readers should be disclosed. These may include but are not limited to personal relationships or competing interests directly or indirectly tied to this research, or professional interests or personal beliefs that may influence your research.

The corresponding author collects the conflict of interest disclosure forms from all authors. In author collaborations where formal agreements for representation allow it, it is sufficient for the corresponding author to sign the disclosure form on behalf of all authors. Examples of forms can be found

- [here](#):

The corresponding author will include a summary statement in the text of the manuscript in a separate section before the reference list, that reflects what is recorded in the potential conflict of interest disclosure form(s).

See below examples of disclosures:

Funding: This study was funded by X (grant number X).

Conflict of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stock in Company Y. Author C is a member of committee Z.

If no conflict exists, the authors should state:

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Research involving human participants and/or animals

1) Statement of human rights

When reporting studies that involve human participants, authors should include a statement that the studies have been approved by the appropriate institutional and/or national research ethics committee and have been performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that the independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study.

The following statements should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.”

For retrospective studies, please add the following sentence:

“For this type of study formal consent is not required.”

2) Statement on the welfare of animals

The welfare of animals used for research must be respected. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals have been followed, and that the studies have been approved by a research ethics committee at the institution or practice at which the studies were conducted (where such a committee exists).

For studies with animals, the following statement should be included in the text before the References section:

Ethical approval: “All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.”

If applicable (where such a committee exists): “All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.”

If articles do not contain studies with human participants or animals by any of the authors, please select one of the following statements:

“This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.”

“This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.”

Informed consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. Hence it is important that all participants gave their informed consent in writing prior to inclusion in the study. Identifying details (names, dates of birth, identity numbers and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scientific purposes and the participant (or parent or guardian if the participant is incapable) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases, and informed consent should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort scientific meaning.

The following statement should be included:

Informed consent: “Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

If identifying information about participants is available in the article, the following statement should be included:

“Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.”

After Acceptance

Upon acceptance of your article you will receive a link to the special Author Query Application at Springer’s web page where you can sign the Copyright Transfer Statement online and indicate whether you wish to order OpenChoice and offprints.

Once the Author Query Application has been completed, your article will be processed and you will receive the proofs.

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

- Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in

content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

- Open Choice

Copyright and license term – CC BY

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution License.

- Find more about the license agreement

ANEXO H- ARTIGO 1 TRADUZIDO PARA O INGLÊS**HIGHER INCOME AND INTEGRATION INTO THE WORKFORCE ARE THE MAIN FACTORS ASSOCIATED WITH QUALITY OF LIFE IN ACROMEGALIC PATIENTS IN NORTHEASTERN BRAZIL**

MAIOR RENDA E ESTAR INSERIDO NO MERCADO DE TRABALHO SÃO OS PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS DE UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

Adriana Maria Guimarães Sá

Ph.D. student of the Graduate Program in Public Health at Federal University of Maranhão (Universidade Federal do Maranhão–UFMA)

M.S. in Health Sciences at UFMA

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira

Ph.D. in Gastroenterology, UNIFESP

Department of Public Health of UFMA and Clinical Research Center of UFMA

Professor at UFMA

Manuel dos Santos Faria

Ph.D. in Endocrinology at the Federal University of Rio de Janeiro and the University of London

Department of Medicine I of UFMA and Clinical Research Center at UFMA

Professor at UFMA

Pedro Antônio Muniz Ferreira

Ph.D. in Medical Cardiology at the Federal University of São Paulo

Cardiologist at the Presidente Dutra University Hospital of UFMA

Marinilde Teles Souza

M.S. in Health Sciences at UFMA

Nurse at the Clinical Research Center at UFMA

Gilvan Cortês Nascimento

M.S. in Child and Adult Health at UFMA

Ph.D. Student in Medical Sciences at the State University of Rio de Janeiro

Endocrinologist at the Presidente Dutra University Hospital at UFMA

Sabrina da Silva Pereira Damianse

M.S. in Child and Adult Health at UFMA

Endocrinologist at the Presidente Dutra University Hospital at UFMA

Viviane Chaves de Carvalho Rocha

M.S. Student in Child and Adult Health at UFMA

Endocrinologist at the Presidente Dutra University Hospital at UFMA

Address for correspondence

Universidade Federal do Maranhão. Departamento de Saúde Pública. Rua Barão de Itapary, 155- Centro.

CEP: 65020-070. São Luís, state of Maranhão, Brazil

SÁ, AMG – drica2505@gmail.com

FERREIRA, ASP – adalgisaf@terra.com.br

HIGHER INCOME AND INTEGRATION INTO THE WORKFORCE ARE THE MAIN FACTORS ASSOCIATED WITH QUALITY OF LIFE IN ACROMEGALIC PATIENTS IN NORTHEASTERN BRAZIL

MAIOR RENDA E ESTAR INSERIDO NO MERCADO DE TRABALHO SÃO OS PRINCIPAIS FATORES ASSOCIADOS À QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS DE UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE DO BRASIL

ABSTRACT

Adriana Maria Guimarães Sá¹

Pedro Antônio Muniz Ferreira²

Marinilde Teles Souza³

Gilvan Cortês Nascimento⁴

Sabrina da Silva Pereira Damianse⁴

Viviane Chaves de Carvalho Rocha⁴

Manuel dos Santos Faria⁵

Adalgisa de Souza Paiva Ferreira⁶

Purpose: To identify the factors associated with quality of life in patients with acromegaly with follow-up at the referral service in neuroendocrinology of the state of Maranhão, northeast Brazil. Methods: The Acromegaly Quality of Life Questionnaire (Acro-QoL) was used, and Cronbach's alpha coefficient was calculated. Factors independently associated with quality of life were identified using multivariate linear regression, with p-values < 0.05 considered significant. Results: A total of 57 patients were evaluated. A Cronbach's alpha ≥ 0.7 was found in all domains. There was a predominance of female patients (63.2%), with a mean age of 53.52 ± 12.2 years, who were unemployed (56.1%), had a monthly income of 3.51 ± 3.9 minimum wages, presented with macroadenoma (72%), and had undergone surgery (59.6%). The multivariate linear regression analysis indicated a positive association between income and the quality of life scores in all domains as follows: overall domain ($\beta = 0.037$, $p = 0.003$), physical domain ($\beta = 0.988$, $p = 0.001$), psychological domain ($\beta = 0.342$, $p = 0.008$), physical appearance domain ($\beta = 0.270$, $p = 0.049$), and personal relationships domain ($\beta = 0.315$, $p = 0.012$). Among the patients integrated into the workforce, a positive association was observed between income and quality of life scores in the overall domain ($\beta = 0.288$, $p = 0.003$), psychological domain ($\beta = 0.291$, $p = 0.032$), and personal relationships domain ($\beta = 0.314$, $p = 0.019$). Conclusion: In this population of patients with acromegaly living in one of the least developed regions of Brazil, integration into the workforce and a higher income were associated

with a better quality of life, indicating that these factors may favor early diagnosis, help reduce sequelae, and improve quality of life.

Keywords: Acromegaly. Quality of life. Associated factors. Acro-QoL.

¹Nurse - Ph.D. student of the Graduate Program in Public Health. Department of Public Health at the Federal University of Maranhão (Universidade Federal do Maranhão–UFMA). Advisee.

²Cardiologist at the Presidente Dutra University Hospital of the Federal University of Maranhão (Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão–HUUPD-UFMA)

³ Nurse at the Clinical Research Center at UFMA

⁴ Endocrinologist at HUUPD-UFMA

⁵Professor of the Graduate Program in Child and Adult Health. Department of Medicine at UFMA. Co-advisor.

⁶Professor of the Graduate Program in Public Health. Department of Public Health at UFMA. Advisor.

INTRODUCTION

Patients with acromegaly produce high levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-I), which cause facial changes, a coarse physical appearance, and enlargement of the internal organs. These effects may gradually lead to cardiovascular disease, psychological disorders, and osteoarticular damage, which limit the physical skills necessary for the maintenance of the activities of daily living (ADLs) and consequently compromise quality of life (QoL) [1,2]

In these individuals, factors such as being female, duration of the disease [3], age, and radiotherapy [4] have been negatively associated with QoL. Although improvement in QoL may be achieved with drug therapy or surgery [5, 6], physical and psychological morbidities may impair QoL, even in acromegalic patients in long-term biochemical remission (i.e., patients with controlled disease) [7,8]. Therefore, the data on the correlation between disease control and QoL in acromegaly are controversial [9-14]

Despite the growing interest in the QoL of patients with acromegaly, no studies have evaluated this parameter in the Brazilian population. The availability of these data in a developing country such as Brazil, especially in disadvantaged regions of Brazil such as the northeast, is essential because socioeconomic conditions may interfere more significantly with the QoL of these individuals than in individuals living in developed countries. Few studies indexed in MEDLINE were found on this subject in Latin America. We found a single case report from Argentina [5] and one study with 50 patients from Mexico [8].

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study was conducted at the only public reference service in neuroendocrinology in the state of Maranhão at the Presidente Dutra University Hospital (Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra–HUUPD) and the Clinical Research Center (Centro de Pesquisa Clínica–CEPEC) of the same hospital. The data were collected between April 2015 and July 2015.

All 75 patients with a diagnosis of acromegaly and follow-up at the Hospital in April 2015 were evaluated. The routine of the service was to evaluate patients every three months with recording of clinical and laboratory data (IGF-1 and GH levels). Serum IGF-I levels were analyzed using a solid-phase

enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay with an Immulite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) with an intra-assay coefficient of variation (CV) of 3.1%–4.3%. The IGF-1 international reference preparation was 87/518. GH serum levels were determined using a solid-phase two-site immunometric chemiluminescent assay with an Immulite Analyzer 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) with inter- and intra-assay CVs of 5.5%–6.2% and 5.3%–6.5%, respectively. The international reference preparation for GH was 98/574.

The inclusion criteria were individuals older than 18 years who were in clinical follow-up for at least six months. The exclusion criteria were the presence of active neoplasia, severe cardiovascular disease (unstable coronary artery disease or heart failure type NYHA III-IV), pregnancy or breastfeeding, and severe depression.

The IGF-I and GH levels obtained in the last measurement were considered for the definition of disease control. The controlled disease cases were defined as those in which the patient presented a baseline GH level < 2.5 mg/L and an IGF-I level within the normal range for their age and sex [15].

The data collection instruments used were a questionnaire containing socioeconomic variables [sex (male and female), age (in years), marital status (with or without a partner), education level (in years), monthly family income (number of minimum wages), and occupation (integrated or not into the workforce, i.e., economically active or not)], diagnosis [time since diagnosis (in months), presence of comorbidities, and tumor size (macro or micro)], treatment [use of specific medications, type of medications used, performance of surgery, number of surgeries performed, time since surgery (in months), and performance of radiotherapy)], and disease control. Additionally, we applied the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (Acro-QoL), which contains 22 questions divided into two items [physical characteristics (8 items) and psychological characteristics (14 items) ranging from 0 to 110]; this questionnaire evaluates the QoL of patients with acromegaly [16].

In order to determine the monthly family income, a self-declaration was collected with the patient, adding the income of all individuals living in the same household and later was categorized into minimum wage numbers. According to the Ministry of Labor and Employment the last adjustment of minimum wage in the year 2014 was the amount of R \$ 724.00 reais (BRAZIL, 2014) (approximately 290 dollars).

The numerical variables are presented as means, standard deviations, and maximum and minimum values, and the categorical variables are presented as frequencies and percentages. Cronbach's alpha coefficient was determined to assess the internal consistency of the Acro-QoL data. A reasonable level was considered when the alpha was ≥ 0.7 [17].

A comparative analysis was conducted between the mean Acro-QoL scores for sex, marital status, occupation, comorbidities, tumor size, performance of surgery, use of specific medications, and disease control. Correlations were also established between the Acro-QoL scores and age, years of education, number of minimum wages, time since diagnosis, length of use of medications, time since surgery, and number of surgeries.

Numerical variables were compared using Student's t-test, and correlations were identified using Pearson's test. The factors independently associated with QoL were identified by multivariate linear regression using the variables with p-values < 0.05 in at least one domain as the independent variables in the bivariate analysis. The independent variables were the number of minimum wages (monthly family income), occupation (economically active or not), and education level (years of schooling), and the dependent variables were the isolated scores of the different Acro-QoL domains adjusted for sex and age. The descriptive analysis and statistical tests were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 23.0. The p-values < 0.05 were considered significant.

Under the requirements of Resolution 466/2012 of the Brazilian National Health Council, the project was approved by the Research Ethics Committee under opinion no. 1,027,553. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

RESULTS

The state reference service in neuroendocrinology of the HUUPD contained the records of 75 patients with acromegaly, of whom 64 were in follow-up. After applying the inclusion and non-inclusion criteria, the 57 participants who were eligible for the study were evaluated.

Thirty-six (63.1%) patients were women. The mean age was 53.52 ± 12.20 years, 28 (49.1%) patients were married or in a stable relationship, and the mean schooling was 9.38 ± 4.33 years. Only 25 (43.8%) patients were economically active. The mean monthly income was 3.51 ± 3.90 minimum wages, the mean time since diagnosis was 90.64 ± 58.69 months, 12 (21.8%) patients were

hypertensive and had diabetes, and 41 patients (72%) had pituitary macroadenoma. Most (43.0 –75.4%) of the patients were using octreotide LAR, 18 (31.5%) were using cabergoline, 34 (59.6%) had undergone surgery, 33 (99%) had undergone surgery via the transsphenoidal route, 27 (79.4%) were subjected to one surgery, and 3 (5.2%) had undergone radiotherapy (Table 1). The mean lengths of use of octreotide LAR and cabergoline were 84.22 ± 48.84 and 86.91 ± 29.35 months, respectively, and the mean times since surgery and radiotherapy were 73.12 ± 37.70 and 98.21 ± 10.44 months, respectively.

The means and standard deviations of the Acro-QoL domains and the corresponding Cronbach's alpha values are shown in Table 2. Almost all of the domains showed alpha values greater than 0.70, which indicated good internal consistency.

The comparison of the mean scores of the Acro-QoL domains between the sexes indicated that marital status, presence of comorbidities, tumor size, performance of surgery, and disease control were not significantly different. The mean Acro-QoL scores were higher for the overall domain ($p = 0.012$), psychological domain ($p = 0.009$), and personal relationships domain ($p = 0.003$) among the patients who were economically active (integrated into the workforce) and higher in the physical capacity domain ($p = 0.031$) among individuals who did not use any specific medications (Tables 3 and 4).

No correlation was observed between the Acro-QoL scores for age, time since diagnosis, length of use of specific medications, and time since surgery; however, a positive correlation was observed between years of schooling and the score on the personal relationships domain ($p = 0.023$). Additionally, a positive correlation was detected between the monthly income and the scores of all evaluated domains as follows: overall domain ($r = 0.469$ $p = 0.001$), physical domain ($r = 0.516$ $p = 0.001$), psychological domain ($r = 0.432$ $p = 0.001$), physical appearance domain ($r = 0.335$ $p = 0.011$), and personal relationships domain ($r = 0.415$ $p = 0.001$) (Tables 5 and 6).

The multivariate linear regression analysis adjusted for sex and age indicated a positive association between income and the QoL scores in all domains as follows: overall ($\beta = 0.0376$, $p = 0.003$), physical ($\beta = 0.988$, $p = 0.001$), psychological ($\beta = 0.342$, $p = 0.008$), physical appearance ($\beta = 0.270$, $p = 0.049$), and personal relationships ($\beta = 0.315$, $p = 0.012$). The patients who were integrated into the workforce also had better QoL scores in the overall domain ($\beta = 0.288$, $p = 0.003$), psychological domain ($\beta = 0.291$, $p = 0.032$), and personal relationships domain ($\beta = 0.314$, $p = 0.019$) (Table 7).

DISCUSSION

Patients with acromegaly undergo significant physical and psychological changes that can impact their QoL. This study evaluated acromegalic patients with follow-up at the only specialized reference service in Maranhão (northeast Brazil). The study contained a representative sample of patients with this rare disease and identified a better QoL in the Acro-QoL scores in individuals integrated into the workforce (economically active) and with a higher monthly income. Cronbach's alpha coefficients indicated the reliability of the scores and demonstrated reasonable internal consistency of the Acro-QoL in patients with acromegaly, as reported in the studies by Webb et al. [16,18]

In this study, the assessment of QoL using the Acro-QoL indicated that individuals who were employed had higher scores for the overall domain, psychological domain, and personal relationships domain in the bivariate analysis. This result was maintained in the multivariate regression analysis after adjustment for sex and age.

Being part of the workforce is a factor that is historically associated with a better QoL [19-22]. Some studies have shown a strong relationship between a poor QoL/health and unemployment [23-25]. The study by Giatti et al. [22] indicated that unemployment was associated with increased morbidity and mortality and the adoption of behaviors that could negatively affect health.

This association was also found in patients with chronic diseases, as reported in studies conducted in other countries [26-28] wherein unemployed patients presented a worse quality of physical and mental life. Similar results were reported by Porter et al. [26], who evaluated 639 patients with hypertensive chronic kidney disease in Chicago. Morrisroe et al. [27] evaluated 1,587 patients with systemic sclerosis in Australia and reached the same conclusion using the short-form 36 (SF-36) questionnaire. Zhang et al. [28] interviewed 20,700 families diagnosed with high blood pressure in China and found the same association using the Euro-QoL 5D (EQ-5D) questionnaire.

In Brazil, this finding has been confirmed in healthy subjects and subjects with morbidities [29-33]. Similarly, Flor et al. [33] investigated 12,423 participants in the southeast and north of Brazil and found that individuals who were not part of the workforce presented worse physical and mental qualities of life.

However, to the best of our knowledge, no studies have evaluated the relationship between QoL and being economically active in individuals with acromegaly. Our finding that integration into the workforce was independently associated with higher QoL scores, especially in the psychological and

personal relationships domains, suggests that the performance of activities that generate income is even more important for individuals with acromegaly, who have typical changes in physical appearance or physical consequences more often than groups with other chronic diseases, for the maintenance of better QoL levels. Moreover, being economically active would cause fewer sequelae, which in turn would favor the maintenance of these individuals in the labor market and increase their QoL levels

The second factor independently associated with a better QoL in all Acro-QoL domains in this study group was monthly income. Because being part of the workforce was associated with better QoL scores, income should also be positively correlated with better QoL scores. In fact, this association has been consistently reported in both healthy individuals and patients with chronic diseases [34 -38]. Several studies conducted in Brazil on the QoL of patients with chronic diseases reported that patients with higher incomes had a better QoL. This association was observed in patients with hypertension (Carvalho et al. [39]), HIV (Cunha et al. [40]), chronic liver disease (Souza et al. [41]), and chronic kidney disease in the pre-dialysis phase (Lemos et al. [42]).

To the best of our knowledge, no studies in Brazil have evaluated the correlation between income and the QoL of patients with acromegaly. Because the Acro-QoL takes into account the physical aspects in most domains, we were surprised to find that a higher income was independently associated with a higher QoL score because physical sequelae occur regardless of the socioeconomic status of the individual. Therefore, we can speculate that individuals with higher incomes in this population have easier access to health services, which favors early diagnosis, causes fewer sequelae, and decreases the deformities caused by the disease and consequently improves the QoL scores. This factor may be important in developing countries such as Brazil, particularly in disadvantaged regions such as the northeast because these regions have lower municipal human development indices (HDI-M) [43].

A low socioeconomic status is historically related to limited access to health care and the absence of regular care [44]. This status is also present among patients with acromegaly; therefore, individuals with limited access to health services may not benefit from an early diagnosis, which worsens the morphological and physiological changes associated with the disease [45] and favors worse QoL scores.

In this study, we could not find an association between the QoL scores of the Acro-QoL and disease control. This result may be due to the irreversibility of the physical limitations (deformities, pain, and comorbidities) that affect the QoL. Because these limitations were present in the patients at diagnosis,

disease control might have no influence on the outcome. Other studies have also found that the normalization of the GH and IGF1 levels, which reflect disease control, is not associated with higher QoL levels compared with healthy individuals [4] or with individuals with uncontrolled disease [46-48].

One of the limitations of this study was its cross-sectional design; therefore, the study did not take into account the variability of health-related QoL over time (i.e., before and after the control of the disease). However, other cross-sectional studies using the Acro-QoL found similar results, including the lack of association of sex, age, disease control, and radiotherapy [3, 12, 45, 47] with QoL, suggesting that these results were consistent and represented the reality of this population.

Notwithstanding these limitations, our results helped clarify the socioeconomic factors associated with the QoL of patients with acromegaly in a population with a low level of human development. The finding that patients who were integrated into the workforce had improved psychological- and personal relationship-related QoL levels despite the difficulties encountered in the execution of ADLs due to the physical deformities caused by the disease will strengthen the development of measures aimed at maintaining acromegalic patients in the labor market.

Furthermore, the finding that higher income was associated with better QoL scores in all domains suggested that individuals with higher incomes in populations with limited access to public health services might have the opportunity for an earlier diagnosis, which helps prevent the marked deformities caused by the disease. Thus, social inequalities are also prevalent in individuals with rare diseases such as acromegaly.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the members of the Department of Public Health and to those who collaborated with the results and discussion of this study.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

ETHICAL APPROVAL

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional. Under the requirements of Resolution 466/2012 of the Brazilian National Health Council, the project was approved by the Research Ethics Committee under opinion no. 1.027.553.

INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

- 49) S. Melmed, Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest.* **112**, 1603-18 (2003). doi: 10.1172/JCI200320401
- 50) J. Feenstra, W.W. de Herder, M.T.H. ten Havea, A.W. Van den Beld, R.A. Feelders, J.A. Janssen & A.J. Van der Lely, Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* **365** (9471), 1644–1646 (2005). doi: 10.1016/S0140-6736(05)63011-5
- 51) P. Anagnostis, Z.A. Efstathiadou, M. Charizopoulou, D. Selalmatzidou, E. Karathanasi, M. Poulasouchidou, M. Kita, Psychological profile and quality of life in patients with acromegaly in Greece. Is there any difference with other chronic diseases? *Endocrine.* **47**(2), 564–571 (2014). doi: 10.1007/s12020-014-0166-5
- 52) N.R. Biermasz, S.W. van Thiel, A.M. Pereira, H.C. Hoftijzer, A.M. van Hemert, J.W. Smit, J.A. Romijn, F. Roelfsema, Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* **89** (11), 5369–5376 (2004). doi: 10.1210/jc.2004-0669
- 53) M. Guitelman, A. Abreu, A.L. Espinosa-de-los-Monteros, M. Mercado, Patient-focussed outcomes in acromegaly. *Pituitary.* **17** (Suppl 1), 18-23 (2014). doi: 10.1007/s11102-013-0519-8
- 54) P.J. Caron, J.S. Bevan, S. Petersenn, A. Houchard, C. Sert, S.M. Webb, PRIMARYS Investigators Group, Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary.* **19** (2), 149 -157 (2016). doi: 10.1007/s11102-015-0693-y
- 55) S. Melmed, Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* **355** (24), 2558 – 2573 (2006). doi: 10.1056/NEJMr062453
- 56) A.A. Garduño-Perez, R. Zamarripa-Escobedo, A. Vergara-Lopez, M.A. Guillen-Gonzalez, I. Escudero-Licona, Análisis de la calidad de vida en pacientes con acromegalia en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. *Rev Endocrinol Nutr.* **19** (3), 97–101 (2011).
- 57) P. Pantanetti, N. Sonino, G. Arnaldi, M. Boscaro, Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* **5** (1), 17–19 (2002).
- 58) R. Trepp, R. Everts, C. Stettler, S. Fischli, S. Allemann, S.M. Webb, E.R. Christ, Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of

Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. **63** (1), 103–110 (2005). doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02307.x

59) G. T'Sjoen, M. Bex, D. Maiter, V. Brigitte, A. Roger, Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol*. **157** (4), 411–417 (2007). doi: 10.1530/EJE-07-0356

60) M.P. Matta, E. Couture, L. Cazals, D. Vezzosi, A. Bennet, P. Caron, Impaired quality of life of patients with acromegaly: control of GH/IGF-I excess improves psychological subscale appearance. *Eur J Endocrinol*. **158** (3), 305–310 (2008). doi: 10.1530/EJE-07-0697

61) S.O. Chin, C.H. Chung, Y.S. Chung, B.J. Kim, H.Y. Kim, I.J. Kim, J.G. Kim, M.S. Kim, S.Y. Kim, E.J. Lee, K.Y. Lee, S.W. Kim, Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotideLAR: first application of acroqol in Korea. *BMJ Open*. **5** (6), 898 (2015). doi: 10.1136/bmjopen-2014-006898

62) S.M. Webb, Quality of life in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. **83** (3-4): 224-229 (2006). doi: 10.1159/000095532

63) A. Giustina, A. Barkan, F.F. Casanueva, F. Cavagnini, L. Frohman, K. Ho, K. Ho, J. Veldhuis, J. Wass, K. Von Werder, S. Melmed, Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. *Journal of Clinical. Endocrinology & Metabolism*. **85** (2), 526-529 (2000). doi: 10.1210/jcem.85.2.6363

64) S.M. Webb, L. Prieto, X. Badia, M. Albareda, M. Catalá, S. Gaztambide, T. Lucas, C. Páramo, A. Picó, A. Lucas, I. Halperin, G. Obiols, R. Astorga, Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **57** (2), 251–258 (2002)

65) L.J. Cronbach, Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* **16**, 297–334 (1951)

66) X. Badia, S.M. Webb, L. Prieto & N. Lara, Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQol). *Health and Quality of life Outcomes*. **27** (2), 13-22 (2004). doi: 10.1186/1477-7525-2-13

67) A. Björklund, T. Eriksson, Unemployment and mental health: evidence from research in the Nordic countries. *Scand J Soc Welfare*. **7**, 219-235 (1998)

- 68) D. Martella, A. Maass, Unemployment and life satisfaction: the moderating role of time structure and collectivism. *J Appl Soc Psychology*. **30**, 1095-1108 (2000)
- 69) M. Schuring, L. Burdorf, A. Kunst, J. Mackenbach, The effects of ill health on entering and maintaining paid employment: evidence in European Countries. *J Epidemiol Community Health*. **61** (7), 597- 604 (2007). doi: 10.1136/jech.2006.047456
- 70) L. Giatti, S.M. Barreto, C.C. César, Social protection at work, unemployment and health in Brazilian metropolitan areas, 1998 and 2003. *Cad Saude Publica*. **24** (10), 2396-406 (2008)
- 71) J.I. Elstad, Health and status attainment: effects of health on occupational achievement among employed Norwegian men. *Acta Sociol*. **47**, 127- 140 (2004)
- 72) M. Ki, Health Selection and Health Inequalities [tese]. Londres: University College London (2009)
- 73) T. Chandola, M. Bartley, A. Sacker, C. Jenkinson, M. Marmot, Health selection in the Whitehall II study, UK. *Soc Sci Med*. **56** (10) , 2059-72 (2003)
- 74) A. Porter, M.J. Fischer, D. Brooks, M. Bruce, J. Charleston, W.H. Cleveland, D. Dowie, M. Faulkner, J. Gassman, T. Greene, L. Hiremath, C. Kendrick, J.W. Kusek, D. Thornley-Brown, X. Wang, K. Norris, M. Unruh, J. Lash, Quality of life and psychosocial factors in African Americans with hypertensive chronic kidney disease. *Translational Research*. **159** (1), 3-11 (2012). doi: 10.1016/j.trsl.2011.09.004
- 75) K. Morrisroe, M. Huq, W. Stevens, C. Rabusa, S.M. Proudman, M. Nikpour, the Australian Scleroderma Interest Group (ASIG), Determinants of unemployment amongst Australian systemic sclerosis patients: results from a multicentre cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. **100** (5), 79-84 (2016)
- 76) Y. Zhang, Z. Zhongliang, J. Gao, D. Wang, Q. Zhang, Z. Zhou, M. Su, D. Li, Health-related quality of life and its influencing factors for patients with hypertension: evidence from the urban and rural areas of Shaanxi Province, China. *BMC Health Services Research*. **16**, 277 (2016). doi: 10.1186/s12913-016-1536-x
- 77) M.G.L. Lima, M.B.A. Barros, C.L.G. César, M. Goldbaum, L. Carandina, R.M. Ciconelli, Health related quality of life among the elderly: a population-based study using SF-36 survey. *Cad Saúde Pública*. **25** (10), 2159-2167 (2009).

- 78) L.S. Flor, Mobilidade Social e Saúde: uma análise do survey “Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD)”, Brasil, 2008 [dissertação de mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ (2012)
- 79) A.L.B. Pavão, G. Ploubidis, G. Werneck, M.R. Campos, Racial discrimination and health in Brazil: evidence from a population based survey. *Ethn Dis.* **22** (3), 353-359 (2012).
- 80) S.A.L. Condé, N. Fernandes, F.R. Santos, A. Chouab, M.M. Mota, M.G. Bastos, Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* **32** (3), 241-247 (2010)
- 81) L.S. Flor, M.R. Campos, J. Laguardia, Quality of life, social position and occupational groups in Brasil: evidence from a population-based survey. *Rev Bras Epidemiol.* **16** (3), 748-762 (2013)
- 82) R. Sesso, J.F. Rodrigues-Neto, M.B. Ferraz, Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* **41** (1), 186-195 (2003). doi: 10.1053/ajkd.2003.50003
- 83) H. Jia, P. Muennig, E.I. Lubetkin, M.R. Gold, Predicting geographical variations in behavioural risk factors: an analysis of physical and mental healthy days. *J Epidemiol Community Health.* **58** (2), 150-155 (2004)
- 84) H.S. Zahran, R. Kobau, D.G. Moriarty, M.M. Zack, J. Holt, R. Donehoo, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Health-related quality of life surveillance--United States, 1993-2002. *MMWR Surveill Summ.* **54** (4), 1-35 (2005)
- 85) S.K. Mujais, K. Story, J. Brouillette, T. Takano, S. Soroka, C. Franek, D. Mendelssohn, F.O. Finkelstein, Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* **4** (8), 1293 – 1301 (2009). doi:10.2215/CJN.05541008
- 86) A. Didarloo, M. Alizadeh, Health-Related Quality of Life and its Determinants Among Women With Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analysis. *Nurs Midwifery Stud.* **5** (1), e28937 (2016). doi: 10.17795/nmsjournal28937
- 87) M.V. Carvalho de, L.B. Siqueira, A.L.L. Sousa, P.C.B.V. Jardim, A Influência da Hipertensão Arterial na Qualidade de Vida. *Arq. Bras. Cardiol.* **100** (2), 164- 174 (2013). doi: 10.5935/abc.20130030
- 88) G.H. da Cunha, M.L. Fiuza, E. Gir, S. Aquino P de, A.K. Pinheiro, M.T. Galvão, Quality of life of men with AIDS and the model of social determinants of health. *Rev Lat Am Enfermagem.* **23** (2), 183-191 (2015). doi: 10.1590/0104-1169.0120.2541

89) N.P. Souza, L.M. Villar, A.J. Garbin, T.A. Rovida, C.A. Garbin, Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Braz J Infect Dis.* **19** (6), 590-595 (2015). doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.003

90) C.F. Lemos, M.P. Rodrigues, J.R.P. Veiga, Family income is associated with quality of life in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis phase: a cross sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes.* **13**, 202 (2015). doi: 10.1186/s12955-015-0390-6

91) J.S. Ottonelli, L.M. Jorge da, S.R. Marin, Desenvolvimento humano no Nordeste: um estudo sobre a influência de indicadores sociais no IDH-M (1991 e 2000). *Economia e Desenvolvimento, Recife (PE)*, v. 12, nº 1 (2013)

92) L. Shi, The convergence of vulnerable characteristics and health insurance in the US. *Soc Sci Med.* **53** (4), 519-529 (2001)

93) S. Siegel, C. Streetz-van der Werf, J.S. Schott, K. Nolte, W. Karges, I. Kreitschmann Andermahr, Diagnostic delay is associated with psychosocial impairment in acromegaly. *Pituitary.* **16** (4), 507–514 (2013). doi: 10.1007/s11102-012-0447-z

94) N.R. Biermasz, A.M. Pereira, J.W. Smit, J.A. Romijn, F. Roelfsema, Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* **90** (5), 2731–2739 (2005). doi:10.1210/jc.2004-2297

95) S.V. Rowles, L. Prieto, X. Badia, S.M. Shalet, S.M. Webb, P.J. Trainer, Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* **90** (6), 3337–3341 (2005). doi: 10.1210/jc.2004-1565

96) S.C. Hua, Y.H. Yan, T.C. Chang, Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur J Endocrinol.* **155** (6), 831–837 (2006). doi: 10.1530/eje.1.02292

Table 1. Socioeconomic variables, diagnosis, comorbidities, and treatment of patients with acromegaly, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Variables	
Sex (male/female) n (%)	21/36 (36.8/63.2)
Age (years)*	53.52 ±12.20
Marital Status n (%)	
Single	17 (29.8)
Married	25 (43.9)
Stable union	03 (05.3)
Widowed	06 (10.5)
Divorced	06 (10.5)
Education level (years)*	9.38 ±4.33
Occupation (%)	
Active	25 (43.9)
Retired with remunerated activity	01 (01.7)
Unemployed	05 (08.8)
Retired/pensioner	19 (33.3)
Recipient of health benefits	07 (12.3)
Monthly income (minimum wages)	3.51±3.90*
Time since diagnosis (months)	90.64±58.69*
Comorbidity n (%)	
Hypertension	10 (17.5)
Diabetes	04 (07.1)
Hypopituitarism	03 (05.4)
Hypertension and diabetes	12 (21.3)
Hypertension, diabetes, and hypopituitarism	17 (28.3)
None	11 (20.4)
Tumor size (micro/macro/unknown)	15/41/01 (26.3/72.0/1.7)
Use of medications (%)	
Cabergoline	05 (08.8)
Octreotide LAR	30 (52.7)
Cabergoline and octreotide LAR	13 (22.8)
None	09 (15.7)
Surgery (yes/no)	34/23 (59.65/40.35)
Surgical route (transsphenoidal /transcranial /both)	28/01/05 (82.3/2.9/14.8)
Time since surgery (months)*	73.12±37.70
Number of surgeries (one/two or more)	27/ 07 (79.4/ 20.6)
Radiotherapy (yes/no)	03/ 54 (5.3/ 94.7)

*Values are expressed as the mean and standard deviation

Table 2. Mean scores of the Acro-QoL domains from patients with acromegaly. São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL domains	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum	Cronbach's alpha
Physical	26.82	08.57	08	40	0.73
Psychological	47.01	14.81	14	70	0.94
Appearance	22.59	07.52	08	40	0.68
Personal Relationships	24.61	09.11	07	35	0.76
Total Acro-QoL score	74.14	22.0	22	110	0.91

Table 3. Mean comparison test for the Acro-QoL domain scores for sociodemographic variables and tumor size, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL domains(score)	Sex		p-value	Marital status		p-value	Economically active			Tumor size**		
	Male	Female		With a partner	Without a partner		Yes	No	p-value	Micro	Macro	p-value
	(n=21)	(n=36)		(n=28)	(n=29)		(n=26)	(n=31)		(n=15)	(n=41)	
Total	77.38±19.6	72.25±23.34	0.401	77.25±21.30	71.33±22.59	0.314	82.62±16.25	67.97±23.74	0.012*	77.66±21.77	73.24±22.35	0.512
Physical	28.19±8.01	26.03±8.9	0.363	27.15±6.98	26.53±9.91	0.790	29.33±7.22	25.0±9.11	0.059	29.40±9.39	26.07±8.22	0.202
Psychological	49.29±13.54	45.69±15.53	0.382	49.26±14.88	45.00±14.7	0.282	52.96±10.76	42.70±15.97	0.009*	47.87±14.28	46.90±15.29	0.833
Appearance	23.0±6.86	22.36±7.97	0.760	23.41±7.45	21.87±7.64	0.445	24.62±6.88	21.12±7.85	0.083	23.20±7.38	22.37±7.75	0.719
Personal relationships	26.33±8.72	23.61±9.31	0.281	26.22±8.93	23.17±9.19	0.209	27.75±5.91	21.61±9.91	0.003*	25.33±8.85	24.56±9.32	0.782

*Significant at $p < 0.05$ ** One datum was lost.

Table 4. Mean comparison test for the Acro-QoL domain scores for comorbidities, therapy, and disease control, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL domain	Comorbidities			Surgery			Use of medication			Disease		
	Yes	No	p-value	Yes	No	p-value	Yes	No	p-value	Controlled	Not controlled	p-value
	(n=46)	(n=11)		(n=34)	(n=23)		(n=48)	(n=9)		(n=33)	(n=24)	
Total	72.67±22.01	80.27±21.87	0.538	74.73±22.71	73.26±21.37	0.806	73.25±21.9	78.88±22.86	0.485	75.90±22.41	71.70±21.65	0.482
Physical	26.48±7.49	28.27±11.18	0.308	27.85±9.04	25.30±7.78	0.275	25.77±7.91	32.44±10.24	0.031*	27.36±8.48	26.08±8.83	0.583
Psychological	45.61±14.92	52.91±13.36	0.144	46.94±15.52	47.13±14.03	0.963	46.88±14.8	47.78±15.74	0.869	48.06±15.08	45.58±14.63	0.538
Appearance	21.78±7.58	26.0±6.52	0.095	22.15±7.92	23.26±7.02	0.588	22.46±7.64	23.33±7.26	0.752	24.06±7.83	20.58±6.73	0.085
Personal relationships	24.07±9.49	26.91±7.3	0.357	24.79±8.92	24.35±9.59	0.858	24.65±9.02	24.44±10.17	0.952	24.33±9.11	25.00±9.31	0.788

*Significant at $p < 0.05$

Table 5. Correlation between the Acro-QoL domain scores and the socioeconomic status and disease diagnosis variables, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL domain (score)	Age (years)		Education (years)		Number of minimum wages	
	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
Total	0.213	0.111	0.177	0.189	0.469	0.001*
Physical	0.249	0.062	0.072	0.594	0.516	0.001*
Psychological	0.155	0.248	0.220	0.100	0.432	0.001*
Appearance	0.191	0.154	0.064	0.639	0.335	0.011*
Personal relationships	0.111	0.410	0.302	0.023*	0.415	0.001*

Pearson correlation coefficient. *Significant at $p < 0.05$

Table 6. Correlation between the Acro-QoL domain scores and the disease diagnosis and treatment variables, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL domain (score)	domain	Time since diagnosis (months)		Length of use of octreotide LAR (months)		Length of use of cabergolina (months)		Time since surgery (months)		Number of surgeries	
		Coefficient	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value	Coefficient	p-value
		Total	-0.132	0.328	-0.138	0.379	-0.078	0.566	0.062	0.649	-0.195
Physical	-0.134	0.320	-0.190	0.222	0.061	0.650	-0.040	0.770	-0.049	0.779	
Psychological	-0.103	0.447	-0.104	0.508	-0.166	0.216	0.118	0.388	-0.251	0.145	
Appearance	-0.105	0.439	-0.097	0.535	-0.115	0.393	0.110	0.421	-0.117	0.503	
Personal relationships	-0.065	0.628	-0.060	0.703	-0.166	0.216	0.117	0.392	-0.333	0.050	

Pearson correlation coefficient

Table 7. Multivariate linear regression analysis of the factors associated with the quality of life of patients with acromegaly, São Luís, state of Maranhão, Brazil, 2015.

Acro-QoL (score)	domain	Age (years)			Sex (Male/Female)			Education level (years)			Number of minimum wages			Economically active (Yes/No)		
		B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value	B	(95% CI)	p-value
Total		0.196	(-0.08 – 0.79)	0.113	-0.005	(-11.5 – 11.1)	0.971	0.082	(-0.37 – 0.76)	0.498	0.376	(0.75 – 3.49)	0.003*	0.288	(1.29 – 24.1)	0.030*
Physical		0.195	(-0.03 – 0.30)	0.113	-0.051	(-5.29 – 3.49)	0.683	-0.016	(-0.23 – 0.20)	0.897	0.445	(0.45 – 1.51)	0.001*	0.205	(-0.90 – 7.97)	0.116
Psychological		0.152	(-0.11 – 0.48)	0.228	0.001	(-7.76 – 7.81)	0.995	0.123	(-0.19 – 0.59)	0.322	0.342	(0.35 – 2.24)	0.008*	0.291	(0.77 – 16.52)	0.032*
Appearance		0.167	(-0.06 – 0.27)	0.221	0.038	(-3.70 – 4.87)	0.786	-0.003	(-0.21 – 0.21)	0.982	0.270	(0.003 – 1.04)	0.049*	0.236	(-0.76 – 7.90)	0.105
Personal relationships		0.131	(-0.08 – 0.28)	0.288	-0.009	(-4.8 – 4.53)	0.199	0.19	(-0.04 – 0.43)	0.106	0.315	(0.17 – 1.30)	0.012*	0.314	(1.00 – 10.48)	0.019*

Multivariate linear regression analysis was conducted for the variables age, sex, educational level, number of minimum wages, and employment status. These data are shown as the standardized β coefficient of the independent predictive factors for the subscales, confidence intervals (CIs), and p-values. * Significant at $p < 0.05$.

ANEXO I – ARTIGO 1 SUBMETIDO PARA A REVISTA ENDOCRINE

Dear Mrs. Sá,

Thank you for submitting your manuscript, HIGHER INCOME AND INTEGRATION INTO THE WORKFORCE ARE THE MAIN FACTORS ASSOCIATED WITH QUALITY OF LIFE IN ACROMEGALIC PATIENTS IN NORTHEASTERN BRAZIL, to Endocrine.

The submission id is: ENDO-D-17-00061. Please refer to this number in any future correspondence.

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://endo.edmgr.com/>

Your username is: adriana.sa. Your password is: available at this link http://endo.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=Adriana&lastname=S%c3%a1&email_address=drica2505@gmail.com

Should you require any further assistance please feel free to e-mail the Editorial Office by clicking on "Contact Us" in the menu bar at the top of the screen. With kind regards, Springer Journals Editorial Office Endocrine

Now that your article will undergo the editorial and peer review process, it is the right time to think about publishing your article as open access. With open access your article will become freely available to anyone worldwide and you will easily comply with open access mandates. Springer's open access offering for this journal is called Open Choice (find more information on www.springer.com/openchoice). Once your article is accepted, you will be offered the option to publish through open access. So you might want to talk to your institution and funder now to see how payment could be organized; for an overview of available open access funding please go to www.springer.com/oafunding. Although for now you don't have to do anything, we would like to let you know about your upcoming options.