



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**RAFAELA DE JESUS NUNES**

**PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA E CORRELAÇÃO  
COM FATORES PROGNÓSTICOS**

**FORTALEZA**

**2023**

RAFAELA DE JESUS NUNES

PREVALÊNCIA DE DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA E CORRELAÇÃO  
COM FATORES PROGNÓSTICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Patologia Clínica. Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.  
Coorientadora: Dra. Laís Farias Masullo

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

N928p Nunes, Rafaela de Jesus.  
Prevalência de disfunção sexual na acromegalia e correlação com fatores prognósticos. / Rafaela de Jesus Nunes. – 2023.  
81 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins.

Coorientação: Profa. Dra. Laís Farias Masullo.

1. Acromegalia. 2. Hipogonadismo. 3. Disfunção sexual. I. Título.

CDD 571.9

---

RAFAELA DE JESUS NUNES

PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA  
E CORRELAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Patologia da Universidade Federal  
do Ceará, como requisito parcial à  
obtenção do título de mestre em  
Patologia Clínica. Área de  
concentração: Patologia

Aprovada em: 14/03/2022

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins. (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Ana Rosa Pinto Quidute  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Milena Gurgel Teles Bezerra  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

---

Prof. Dr. Eduardo de Paula Miranda  
Centro universitário Christus (Unichristus)

A Deus.

Aos meus pais, Claucio e Geane.

Ao meu irmão, Glauber.

## AGRADECIMENTOS

O meu agradecimento inicial é para Deus, meu suporte e guia durante todo esse trajeto. Só Ele sabe o quão foi difícil chegar até aqui. A Ele minha gratidão.

Em especial, ao Prof. Dr. Manoel Martins pela excelente orientação. Sem dúvidas, foi a melhor escolha. Um profissional ímpar e mais do que isso, um ser humano exemplar que busca sempre o melhor para os seus pacientes. Serei eternamente grata por sua contribuição.

À minha coorientadora e amiga, Lais Masullo, por sua atenção e estímulo para que chegasse até aqui. Obrigada pelo apoio pessoal e profissional.

À minha família, por rezar e sempre acreditar no meu potencial. Vocês são a minha fortaleza. Em especial, meus pais, Claucio e Geane, por todo suporte e cuidado durante esse percurso. Eles me mostram, diariamente, o quanto eu sou capaz e me dão o combustível necessário para nunca desistir dos meus sonhos.

Ao meu irmão, Glauber, por acreditar tanto em mim e nunca me deixar duvidar do quão grande eu sou, como profissional e mais do que isso, como ser humano.

Ao meu namorado, Pedro Henrique, que foi meu amparo para que eu chegasse até o fim.

Ao meu amigo, Elionardo Pereira, por toda parceria durante as visitas ao ambulatório e auxílio nas coletas laboratoriais.

As minhas amigas inseparáveis: Jéssica, Lucile e Micaely por estarmos juntas em cada fase da vida. Sem dúvidas, vocês fazem parte desse título.

À Instituição Capes, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Ao Emílio Ribas pelo apoio em todos os exames laboratoriais necessários.

Aos pacientes entrevistados, pelo tempo concedido nas entrevistas.

E por fim, ao programa de pós-graduação em patologia, em especial a Valéria, por toda organização e cuidado com os alunos. Quanto orgulho de ser intitulada mestre por essa instituição.

“Os sonhos não determinam o lugar que você vai estar, mas produzem a força necessária para o tirar do lugar que está.” (Augusto Cury)

## RESUMO

A acromegalia constitui uma doença crônica, lenta e progressiva, resultante do aumento da liberação de hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF 1). Pacientes com essa condição apresentam diversas comorbidades, incluindo alterações endócrino-metabólicas. Neste âmbito, estudar as disfunções sexuais, especialmente a disfunção erétil (DE), bem como a piora na qualidade de vida resultante destas comorbidades é de suma importância. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de disfunção sexual entre pacientes com acromegalia e correlacionar com fatores prognósticos. **Metodologia:** Estudo transversal realizado entre 20 homens acompanhados em um hospital de referência. Utilizou-se fichas de participação e acompanhamento; questionários para avaliar a função sexual Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) e qualidade de vida (Acro-Qol), além de dosagens bioquímicas e hormonais. **Resultados:** Os pacientes apresentaram idade média de  $49 \pm 10$  anos. A maioria (N=16;80,0%) relatou alguma comorbidade, sendo a hipertensão a mais relatada (N=13;65,0%). Ao avaliarmos a função sexual, a maioria dos pacientes (N=13; 65,0%) com acromegalia apresentaram algum tipo de DE, sendo superior à frequência encontrada no grupo controle ( $p=0.004$ ). Esses apresentaram maior média de idade quando comparados ao grupo sem DE ( $p=0.039$ ). Sobre os domínios do IIFE, todos os escores foram maiores entre os pacientes sem DE, com destaque para a função orgásmica ( $p=0.006$ ) e satisfação com as relações sexuais ( $p=0.007$ ). Com relação ao perfil laboratorial, não houve diferença entre os pacientes com acromegalia com e sem DE, e nem ao comparar com o grupo controle ( $p=0,642$ ). Ao correlacionar as variáveis, observou-se que a idade estava inversamente relacionada ao desejo sexual ( $R=-0,5$ ,  $p=0,032$ ). Observou-se moderada correlação entre os níveis de T4L e a satisfação com as relações sexuais ( $R=0,64$ ,  $p=0,0046$ ), no entanto, os níveis de T4L apresentaram fraca correlação negativa com a DE ( $r=-0,47$ ,  $p=0,005$ ). **Conclusão:** De acordo com o presente estudo, observa-se que a DE é mais frequente em pacientes com acromegalia. Ao avaliar os parâmetros sexuais, observou-se que estes estavam inversamente relacionados com a idade e apresentaram correlação positiva com os níveis de T4L. Assim, novos estudos em diferentes centros são necessários para avaliar fatores relacionados a DE nesta população.

**Palavras-chave:** Acromegalia. Hipogonadismo. Disfunção sexual



## ABSTRACT

Acromegaly is a chronic, slow and progressive disease resulting from increased release of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF 1). Patients having this condition presented several comorbidities, including endocrine-metabolic alterations. In this context, studying sexual dysfunctions, especially erectile dysfunction (ED), as well as the worsening quality of life resulting from these comorbidities, is of paramount importance. **Objective:** To evaluate the prevalence of hypogonadism and sexual dysfunction in patients with acromegaly and to correlate it with prognostic factors. **Methodology:** This is a cross-sectional study carried out from October 2020 to August 2021. 20 male patients attended at the Walter Cantídio University Hospital (HUWC) participated. As data collected instruments we used: participation form; follow-up sheet; questionnaires to assess sexual function International Index of Erectile Function (IIFE) and quality of life (Acro-Qol), in addition to biochemical and hormonal dosages. **Results:** The patients had a mean age of  $49 \pm 10$  years. Most (16;80,0%) reported some comorbidity, with hypertension being the most reported (65,0%). When assessing sexual function, 65.0% of patients with acromegaly (13) had some type of ED. These had a higher mean age when compared to the group without ED ( $p=0.039$ ). Regarding the IIFE domains, all scores were higher among patients without ED, with emphasis on orgasmic function ( $p=0.006$ ) and satisfaction with sexual intercourse ( $p=0.007$ ). Regarding laboratory measurements, we did not obtain significant results between the two groups (with and without ED) the same occurred when we compared disease control ( $p=0.642$ ). By correlating the variables, it was observed that age was inversely related to sexual desire ( $R=-0.5$ ,  $p=0.032$ ). And a moderate correlation between free T4 levels and satisfaction with sexual intercourse ( $R=0.64$ ,  $p=0.0046$ ), however, FT4 levels showed a weak negative correlation with ED ( $r=-0.47$ ,  $p=0.005$ ). **Conclusion:** That erectile dysfunction occurred in most patients with acromegaly. When evaluating sexual parameters, an inverse relationship with age and a direct relationship with FT4 levels was observed. Furthermore, the sexual parameters were not directly related to the analyzed hormones. Thus, new studies in different centers are needed to evaluate factors related to erectile dysfunction in this population.

**Keywords:** Acromegaly. Hypogonadism. Sexual Dysfunction

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	-	Causas da Acromegalia .....	18
Figura 2	-	Fluxograma para diagnóstico laboratorial de acromegalia. Adaptado de <u>(GIUSTINA, A. et al..2010)</u> .....	20
Figura 3	-	Fluxograma de seleção da amostra de pacientes com acromegalia.....	30
Figura 4	-	Fluxograma de coleta de dados.....	34

**LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1	Avaliação do IMC.....	36
Gráfico 2	Avaliação dos resultados de hemoglobina glicada (HbA1c).....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Classificação da Disfunção Erétil .....	32
Tabela 2	- Metodologias empregadas nas dosagens laboratoriais e hormonais.	34
Tabela 3	- Comparação das variáveis clínicas e hábitos de vida entre indivíduos com acromegalia e pacientes controles.....	37
Tabela 4	- Principais medidas descritivas para os escores do AcroQol.....	38
Tabela 5	- Comparação das dosagens laboratoriais entre portadores de acromegalia e pacientes controles.....	40
Tabela 6	- Avaliação sexual entre pacientes controles e portadores de acromegalia .....	41
Tabela 7	- Distribuição do grau de disfunção erétil entre os participantes da pesquisa.....	42
Tabela 8	- Relação entre o IMC e a disfunção erétil.....	42
Tabela 9	- Comparação dos domínios do IIFE entre paciente com acromegalia.....	43
Tabela 10	- Comparação das variáveis clínicas e hábitos de vida entre pacientes com e sem disfunção erétil.....	44
Tabela 11	- Comparação das dosagens laboratoriais entre pacientes com e sem disfunção erétil.....	45
Tabela 12	- Distribuição das comorbidades entre pacientes com e sem disfunção erétil.....	47
Tabela 13	- Relação entre Disfunção erétil (DE) e Acro-QoL.....	47
Tabela 14	- Comparação das variáveis avaliadas entre pacientes com e sem o controle da acromegalia.....	48

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DA	Agonistas Dopaminérgicos
DE	Disfunção Erétil
DM	Diabetes Mellitus
FSH	Hormônio Folículo estimulante
GC	Glicocorticóides
GH	Hormônio de Crescimento
GHRH	Hormônio Liberador de GH
HBA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IIEF	Índice Internacional de Função Erétil
LH	Hormônio Luteinizante
LPL	Lipoproteína Lipase
NO	Óxido nítrico
PEG	Pegvisomanto
PRL	Prolactina
QV	Qualidade de Vida
SAS	Síndrome da Apnéia do Sono

SHBG	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SRLs	Análogos da Somatostatina
SSTR	Receptores Específicos da Somatostatina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TT	Testosterona Total
UFC	Universidade Federal do Ceará

## LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- ® Marca Registrada

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>1.1</b>	<b>Características Gerais da Acromegalia.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2</b>	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3</b>	<b>Tratamento.....</b>	<b>21</b>
<b>1.4</b>	<b>Complicações associadas .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.1</b>	<b><i>Complicações endócrino-metabólicas.....</i></b>	<b>23</b>
<b>1.5</b>	<b>Hipogonadismo e disfunção sexual.....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>28</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>Seleção da amostra.....</b>	<b>29</b>
<b>4.3.1</b>	<b><i>Critérios de inclusão.....</i></b>	<b>30</b>
<b>4.3.2</b>	<b><i>Critérios de exclusão.....</i></b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>Instrumentos de coleta de dados.....</b>	<b>31</b>
<b>4.4.1</b>	<b><i>Ficha de participação (Variáveis sociodemográficas) .....</i></b>	<b>31</b>
<b>4.4.2</b>	<b><i>Ficha de acompanhamento (Variáveis clínicas e tratamento) .....</i></b>	<b>31</b>
<b>4.4.3</b>	<b><i>Questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF).....</i></b>	<b>31</b>



4.4.4	<i>Questionário de qualidade de vida na acromegalia - Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQol)</i> .....	32
4.5	Coleta de dados.....	33
4.6	Avaliação hormonal e bioquímica.....	34
4.7	Análise estatística.....	35
4.8	Financiamento.....	36
5	<b>RESULTADOS</b> .....	37
5.1	Dados clínicos e epidemiológicos.....	37
5.2	Avaliação da qualidade de vida.....	39
5.3	Avaliação hormonal e bioquímica.....	40
5.4	Avaliação da Função Sexual.....	42
5.5	Relação entre o controle da acromegalia e a disfunção erétil.....	48
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	52
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	59
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
	<b>ANEXO A - QUESTIONÁRIO ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIFE)</b> .....	68
	<b>ANEXO B - QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA ACROMEGALIA (ACROQOL)</b> .....	72
	<b>APÊNDICE A - FICHA DE PARTICIPAÇÃO</b> .....	76
	<b>APÊNDICE B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO</b> .....	78
	<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b> .....	79

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Características Gerais da Acromegalia

Acromegalia é uma doença crônica, lentamente progressiva, resultante do aumento da liberação de hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF 1), levando ao aumento excessivo dos tecidos corporais e outras disfunções metabólicas (BOGUSZEWSKI, *et al.*, 2020; COLAO, Annamaria *et al.*, 2019).

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, acontecem crescimento linear excessivo e gigantismo, enquanto excesso de GH após a fusão epifisária causa acromegalia (NACHTIGALL, L. *et al.*, 2008)

A confirmação do diagnóstico em acromegalia geralmente ocorre de maneira tardia. Um dos fatores relacionados ao atraso no diagnóstico da acromegalia é o fato do paciente apresentar sintomas clínicos inespecíficos, além da presença de comorbidades de elevada frequência no público geral, como é o caso de hipertensão e diabetes (ADELMAN *et al.*, 2013) .

Apesar do crescimento lento, a acromegalia é uma condição potencialmente fatal, mas com o tratamento atual, a maioria dos pacientes pode ter uma boa qualidade de vida (HALPERN; SALES, P.; CERCATO, [s.d.]).

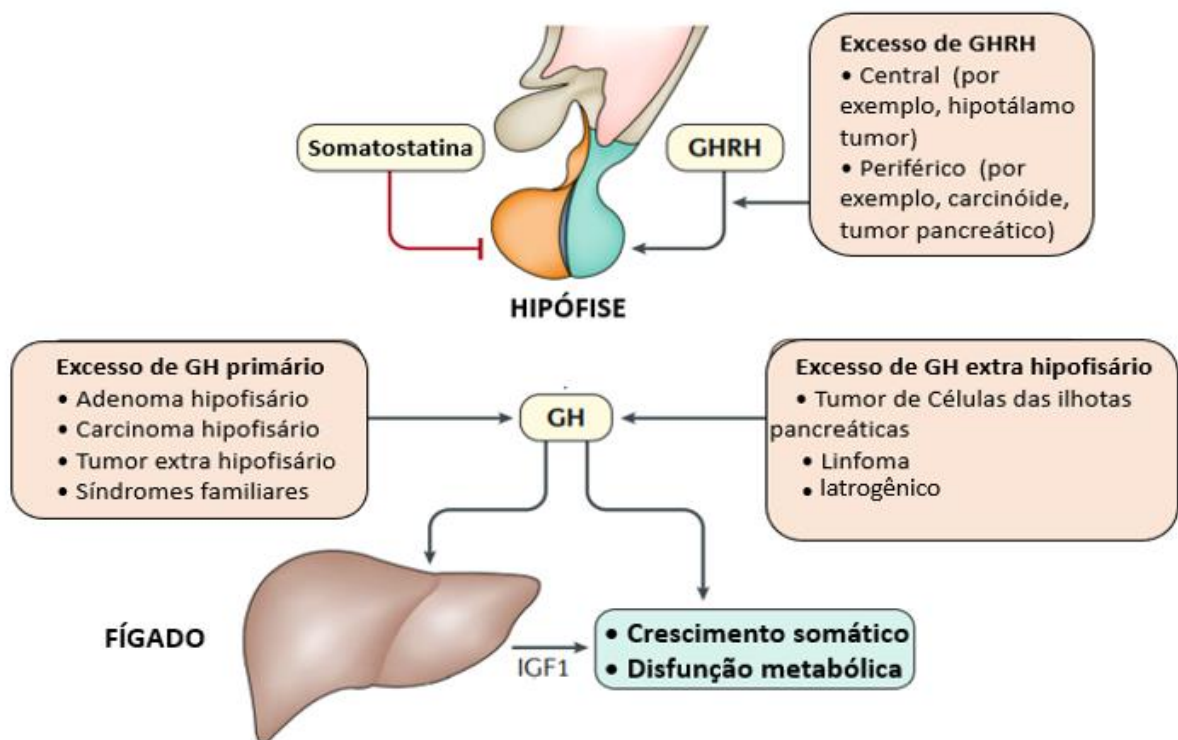
A doença é incomum e, embora a prevalência exata não esteja clara, tem uma estimativa de ocorrência em 40-70 por milhão de habitantes, com uma incidência anual de seis a oito novos casos por milhão de habitantes (FERNANDEZ; KARAVITAKI; WASS, John A. H., 2010).

Com relação à prevalência da doença no Brasil, embora não existam estudos amplos na população brasileira, os dados do DATASUS informam o cadastro de aproximadamente 1000 casos no Brasil (VILAR, [s.d.]).

Com relação à etiologia da doença, em aproximadamente 98% dos casos é causada por adenomas hipofisários secretores do hormônio de crescimento (GH) – as somatotropinas. Nesses casos, a doença pode ser esporádica ou familiar. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador de GH (GHRH) e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH. O excesso de GH estimula a secreção hepática de fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF 1), que causa a maioria das manifestações clínicas da acromegalia (Figura 1) (MELMED, Shlomo, 2009).

Os adenomas secretores de GH surgem como consequência da proliferação desregulada de células somatotróficas altamente diferenciadas que expressam a superprodução de GH. Apesar destes adenomas se mostrarem invariavelmente benignos e não metastizarem, ainda que localmente invasivos, os mesmos podem crescer agressivamente com a invasão local, sendo classificados de acordo com a morfologia celular, expressão de produto gênico, extensão de granularidade intracelular de GH e invasividade (CUEVAS-RAMOS *et al.*, 2015).

**Figura 1-** Causas da acromegalia.



Fonte: Adaptado de(COLAO, Annamaria *et al.*, 2019)

## 1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da acromegalia leva em consideração os aspectos clínicos, hormonais e radiológicos. No entanto, esse diagnóstico costuma ocorrer de maneira tardia devido às manifestações clínicas insidiosas da doença. Estudos realizados na década de 1980 relataram um tempo médio de atraso no diagnóstico de 6 a 10 anos após o início da doença, com uma idade média aproximada de 40 anos. Recentemente, de acordo com um estudo retrospectivo, o intervalo parece ter diminuído para 2-3 anos (AHMED; UÇAR, 2020).

Os sintomas da acromegalia podem decorrer do próprio tumor hipofisário produtor de GH, como defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos (por invasão de seio cavernoso) e cefaleia, ou resultar do excesso de GH e de IGF-1 (MELMED, Shlomo, 2006).

Pacientes com acromegalia apresentam-se com aparência característica: proeminência frontal, macroglossia, aumento das extremidades (mãos, pés, orelhas, nariz). Há uma tendência para prognatismo, alargamento maxilar, separação dentária e má oclusão da mandíbula (desalinhamento dos dentes). Formas graves, crônicas e progressivas de acromegalia são caracterizadas por deformidades esqueléticas, que levam a cifose dorsal (curvatura convexa excessiva da coluna) e distorção da caixa torácica. No entanto, atualmente, estes casos estão mais escassos devido ao diagnóstico precoce (COLAO, Annamaria *et al.*, 2019). Em pacientes jovens que ainda não tiveram o fechamento da cartilagem de crescimento, há registro de crescimento estatural exagerado e gigantismo (MELMED, Shlomo, 2006, 2009).

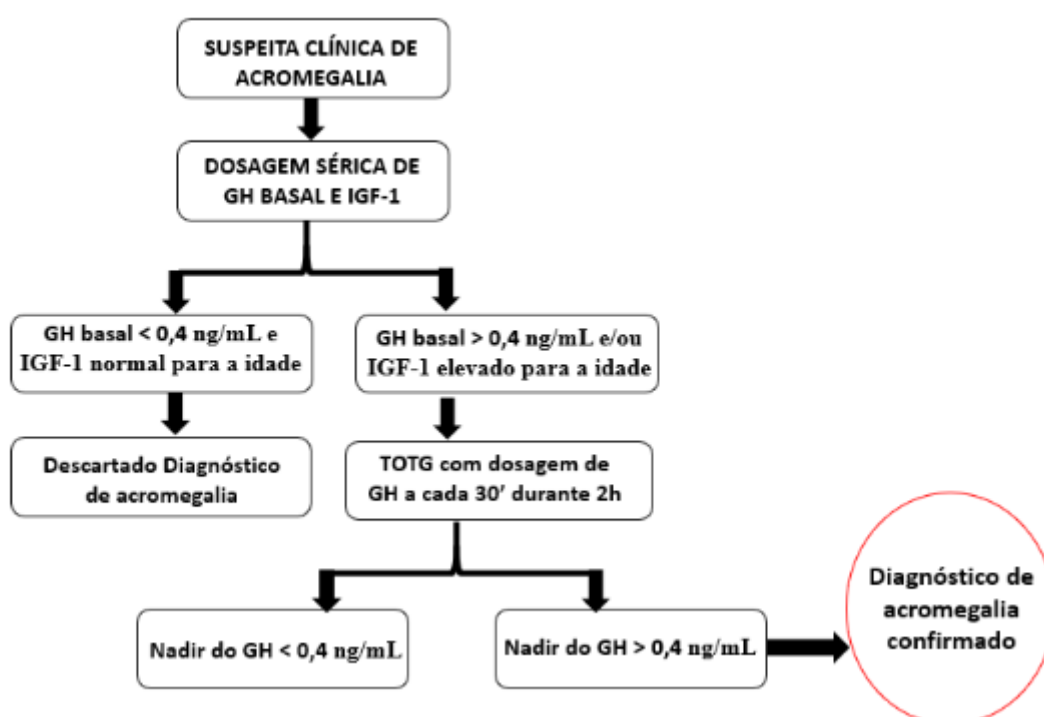
O diagnóstico laboratorial da acromegalia ocorre a partir da elevação dos níveis séricos de GH e IGF-1 para a idade. A dosagem dos níveis séricos de IGF-1 e de GH deve ser realizada na forma basal e após sobrecarga de glicose (BARKAN, Ariel *et al.*, 2010).

A dosagem de GH após sobrecarga de glicose é um teste laboratorial dinâmico que permite a demonstração da não supressão da secreção de GH. O teste é feito com dosagens de GH basal e 30, 60, 90 e 120 minutos após o paciente receber 75 g de glicose por via oral. Em pacientes normais, os níveis de GH caem para níveis abaixo de 0,4 ng/mL em pelo menos uma das dosagens, sendo esse o ponto de corte para caracterizar a não supressão (MERCADO, Moisés *et al.*, 2004; VIEIRA NETO *et al.*, 2011). Pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus não devem ser submetidos à sobrecarga de glicose. Para eles, o valor basal de GH e o mesmo ponto de corte de 0,4 ng/mL devem ser adotados para caracterizar a não supressão, conforme observado na figura 2.

A dosagem dos níveis séricos de IGF-1 é o melhor teste inicial para o diagnóstico, estando os níveis elevados na maioria dos pacientes. Os valores de referência variam de acordo

com a idade e com os métodos de dosagem utilizados; os resultados, portanto, devem ser avaliados levando-se em conta essas variações, com os valores normais sendo fornecidos pelo laboratório (MELMED, Shlomo, 2006). Por tais razões, é importante que durante o tratamento e a monitorização da doença sejam utilizados os mesmos métodos de dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1.

**Figura 2** - Fluxograma para diagnóstico laboratorial de acromegalia. Adaptado de (GIUSTINA, A. *et al.*, 2010)



Após a confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial, exames de imagem devem ser requeridos para avaliação da hipófise. Como a principal causa da acromegalia é um tumor hipofisário produtor de GH, todos os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem da sela túrcica por Ressonância Magnética (RM).

Este exame permite a avaliar o tamanho do tumor (microadenoma se  $<1,0$  cm ou macroadenoma se  $>1,0$  cm), aspecto (sólido, cístico ou heterogêneo), expansão/invasão extrasselar (supra,infra,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 *et al.*, 2011).

### 1.3 Tratamento

Os objetivos do tratamento consistem na remoção do tumor, reversão do quadro clínico e preservação da função hipofisária residual. As opções de tratamento são cirurgia, medicamentos, que conforme a resposta terapêutica do paciente podem ser combinados, e radioterapia (VIEIRA NETO *et al.*, 2011).

Até o momento, a cirurgia é o tratamento de primeira escolha. A remissão do tumor pode ser alcançada em aproximadamente metade dos pacientes tratados, embora uma taxa de cura mais elevada seja observada em indivíduos com um microadenoma e quando a adenomectomia é realizada por um neurocirurgião experiente (CAMPANA *et al.*, 2020).

Em pacientes com microadenomas, a taxa de sucesso (normalização do IGF-1) descrita na literatura é de 75%-95%; em pacientes com macroadenomas não invasivos, a taxa é de 40%-68% (MELMED, S. *et al.*, 2009). Para tumores com extensão para seio cavernoso ou outras características de maior invasão, o tratamento cirúrgico apresenta baixa probabilidade de cura, no entanto, os pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico como auxílio a uma melhor resposta terapêutica (JALLAD *et al.*, 2007).

O tratamento medicamentoso é a modalidade de escolha nos casos em que a cirurgia transesfenoidal falhe, seja contraindicada ou não aceita pelo paciente (NUNES *et al.*, 2015). Como opções terapêuticas, incluem os análogos de somatostatina (SRLs), os agonistas dopaminérgicos (DA) e os antagonistas do receptor de GH.

Os análogos de somatostatina (SRLs) são utilizados como tratamento inicial nos pacientes com baixa chance de cura cirúrgica e como terapia auxiliar pós cirurgia. No Brasil, atualmente, as formas de longa duração disponíveis são octreotida LAR (long acting release) e lanreotida solução injetável de liberação prolongada. A primeira propicia níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 28 dias após injeção intramuscular única. A segunda é uma preparação aquosa da lanreotida de liberação prolongada e é administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 28-56 dias (MELMED, Shlomo *et al.*, 2015).

Embora os SRLs consigam alcançar o controle bioquímico e melhorar a sintomatologia da acromegalia, as injeções periódicas geram desconforto ao paciente, impactam na qualidade de vida (QV) do doente e são um desafio para a indústria farmacêutica. Apesar das tentativas de desenvolver octreotida administrada de forma oral, ainda não se dispõe de nenhuma formulação desta natureza no mercado (MELMED, Shlomo *et al.*, 2015).

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

do paciente. Monitorar cuidadosamente a terapia médica da acromegalia, tanto a primária como a adjuvante, é importante para o controle dos sinais e sintomas da doença (FLESERIU, 2011).

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, M., 2003). A radioterapia é eficaz no controle do volume do tumor em mais de 90% dos casos e leva ao controle bioquímico em aproximadamente 60% dos casos, mas a normalização do GH pode levar vários anos (ABU DABRH *et al.*, 2015).

#### **1.4 Complicações associadas**

A acromegalia está associada a muitas complicações sistêmicas secundárias a níveis excessivos de GH, IGF-1 e efeito da massa tumoral, incluindo doenças cardiovasculares, osteoartropatia, complicações metabólicas (resistência à insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, hipogonadismo, dentre outras), doenças respiratórias, possível aumento do risco de algumas neoplasias e complicações descritas mais recentemente, como fraturas vertebrais e diminuição da qualidade de vida (MAZZIOTTI, G. *et al.*, 2017; PIVONELLO, R. *et al.*, 2017).

As complicações sistêmicas são as principais causas de mortalidade nos pacientes acromegálicos. Em torno de 60% dos pacientes vão a óbito por doenças cardiovasculares, 25% por causas respiratórias e 15% devido a neoplasias (BIERMASZ, N. R. *et al.*, 2005).

Entre as diversas alterações cardiovasculares, as que mais afetam os pacientes com acromegalia são: a hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão arterial e arritmias que podem causar mortes súbitas (MESTRON *et al.*, 2004).

A taxa de mortalidade devido a complicações cardiovasculares é de 1,2 a 2,7 vezes maior em pacientes com acromegalia quando comparados à população normal para mesma idade e sexo (MELMED, Shlomo, 2011). As alterações respiratórias na acromegalia surgem tanto de mudanças anatômicas e estruturais quanto funcionais em todo o sistema respiratório, resultando na síndrome da apneia do sono (SAS) e/ou insuficiência respiratória (PIVONELLO, R. *et al.*, 2017).

A mortalidade respiratória é a segunda maior causa de mortalidade na acromegalia, com frequência relatada entre 10-25% dos casos de mortalidade da doença (COLAO, Annamaria *et al.*, 2004; MELMED, Shlomo *et al.*, 2015).

O desenvolvimento de neoplasia é outra complicação relatada em pacientes portadores de acromegalia, embora esses dados sejam controversos na literatura (GADELHA, Mônica R. *et al.*, 2019); (DAL *et al.*, 2018). Concentrações elevadas de IGF 1 foram associadas ao câncer de próstata e de mama nas mulheres pré-menopausa (RENEHAN *et al.*, 2004) Ademais, observou-se elevada prevalência de nódulos tireoidianos em pacientes com acromegalia, os quais apresentaram maior risco de malignidade quando comparados à população sem acromegalia( 25% vs. 9%) (ROGOZINSKI *et al.*, 2012). No entanto, em casos de controle da doença, a mortalidade por câncer foi comparável à observada na população em geral (DAL *et al.*, 2018).

#### **1.4.1 Complicações endócrino-metabólicas**

Os hormônios GH e IGF-1 influenciam no metabolismo da glicose, proteínas e lipídios através de diferentes vias, dependendo do estado nutricional do paciente. Afeta o metabolismo da glicose, influenciando tanto a ação quanto a secreção de insulina. Embora o GH estimule a secreção de insulina, o efeito predominante é induzir resistência à insulina que eleva os níveis de glicose e subsequentemente aumenta a prevalência de pré-diabetes e Diabetes Mellitus (DM) (FRARA, Stefano *et al.*, 2016).

A prevalência de Diabetes Mellitus secundário em diferentes séries de casos relatadas na literatura é altamente variável, entre 16-56% em diferentes revisões de literatura. Vários fatores podem contribuir para essa diferença, incluindo a etnia e a metodologia utilizada para o diagnóstico de DM: glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose o nível de Hemoglobina glicada ( HbA1c) (FRARA, Stefano *et al.*, 2016).

O hormônio do crescimento inibe a lipoproteína lipase (LPL) nos tecidos adiposos, neutralizando os efeitos da insulina e dos glicocorticóides (GC), e posteriormente contribuindo para o aumento dos níveis de lipídios séricos e alterações na distribuição de gordura.

Portanto, a hiperlipidemia é esperada em pacientes com acromegalia, com prevalência variando de 13-51%, dependendo da série (ERBAS *et al.*, 2017) (OLARESCU *et al.*, 2016). As principais anormalidades do metabolismo lipídico em pacientes com acromegalia são hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de HDL (lipoproteína de alta densidade) (BOERO *et al.*, 2010).



Como as anormalidades glicêmicas e lipídicas são frequentes em pacientes com acromegalia, medições dos níveis de glicose em jejum e perfis lipídicos são recomendados em todos os pacientes ao diagnóstico. Em pacientes com doença ativa, testes anuais para níveis de glicose, níveis de Hemoglobina glicada (HbA1c) e o perfil lipídico são recomendados.

### **1.5 Hipogonadismo e disfunção sexual**

O hipogonadismo masculino é um distúrbio associado à diminuição da atividade funcional dos testículos, com redução da produção e/ou ação dos andrógenos e/ou diminuição da produção de espermatozoides. Pode ser classificado de acordo com a origem da etiologia subjacente em primário, se for consequência de disfunção testicular, e secundário, se for decorrente de disfunção hipofisária ou hipotalâmica (SALONIA *et al.*, 2021).

Na população geral a incidência de hipogonadismo sintomático varia entre 2,1% e 5,7% em homens com idade entre 40 e 79 anos (ZAROTSKY *et al.*, 2014). A produção de testosterona diminui em função da idade, e a prevalência de hipogonadismo aumenta com o envelhecimento, de forma que os sintomas podem ser relativamente leves, difíceis de reconhecer e frequentemente confundidos com o processo de envelhecimento ou com condições crônicas. Várias características clínicas inespecíficas (por exemplo, fadiga, fraqueza e diminuição da energia), bem como comprometimento sexual, podem ser manifestações clínicas. O European Male Aging Study (EMAS) mostrou que uma tríade de sintomas sexuais, incluindo baixa libido, ereções espontâneas reduzidas e disfunção erétil (DE), está tipicamente associada à diminuição nos níveis séricos de testosterona (WU *et al.*, 2010).

Segundo o DSM IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais usado em psiquiatria), disfunção sexual é a perturbação em um ou mais processos que caracterizam o ciclo de respostas sexuais (desejo, excitação, orgasmo e resolução) ou dor relacionada à relação sexual (ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). A disfunção sexual abrange as esferas psicológica, hormonal, física e social.

Quando um dos mecanismos está comprometido, ocorre a disfunção erétil (DE), definida como a incapacidade persistente de obter ou manter uma ereção peniana suficiente para um desempenho sexual satisfatório (ELSHAHID *et al.*, 2020). A DE tem etiologia multifatorial com causas vasculares (por insuficiência arterial ou incompetência venosa), neurogênicas e endocrinológicas.

Considerando a estreita correlação que existe fisiologicamente entre o eixo somatotrópico e a função gonadal, não é surpresa que o componente andrológico também esteja alterado na acromegalia. O excesso de hormônio do crescimento (GH) exerce um efeito

inibitório sobre a liberação de gonadotrofinas (hormônio luteinizante, LH e hormônio folículo estimulante, FSH). A redução do LH é acompanhada pela redução da estimulação das células testiculares de Leydig, resultando no desenvolvimento de hipogonadismo. Enquanto a redução do FSH, é acompanhada pela redução da atividade das células de Sertoli, que atuam como suporte para as células germinativas, resultando em redução da fertilidade. De forma que existe uma estreita correlação entre o eixo somatotrófico e a função gonadal (SALVIO *et al.*, 2022).

Em conjunto, esses dados reforçam a estreita ligação entre os eixos somatotrófico e gonadal, levando à hipótese de que a desregulação do primeiro pode ter efeitos profundos sobre o segundo. Na acromegalia, alguns efeitos sobre a sexualidade masculina parecem estar intimamente relacionados ao aumento de GH e IGF-1 atuando tanto em nível hipotálamo hipofisário quanto testicular (SALVIO *et al.*, 2022).

Como mencionado anteriormente, o hipogonadismo é uma manifestação endócrina frequente relacionada direta ou indiretamente à acromegalia, acometendo de 30 a 50% desses pacientes (KHAN *et al.*, 2021; MELMED, S. *et al.*, 2013).

Os mecanismos potenciais que explicam a ocorrência de hipogonadismo na acromegalia incluem efeito de massa com compressão da hipófise ou haste e hiperprolactinemia (PALACIOS; KOMOTAR; KARGI, 2018). O hipogonadismo é uma consequência potencial conhecida da acromegalia, no entanto, as informações sobre a prevalência e etiologia são limitadas, uma vez que os estudos apresentam um pequeno número de pacientes, tamanhos de tumores insuficientemente definidos e/ou estudos hormonais séricos inadequados (KATZNELSON *et al.*, 2001). Assim, mais pesquisas são importantes para definir a etiologia do hipogonadismo em pacientes com acromegalia.

Dentre as características típicas do hipogonadismo, além da diminuição da libido, os pacientes podem apresentar Disfunção Erétil (DE), um achado comum na população geral, principalmente na presença de múltiplos fatores de risco cardiovascular. Pacientes com acromegalia apresentam incidência de DE particularmente alta, variando de 42 a 60% (LOTTI *et al.*, 2015).

Um estudo recente mostrou que os níveis de GH se correlacionaram diretamente com a gravidade da disfunção erétil em 51 homens com acromegalia e que os níveis de óxido nítrico (NO) foram significativamente mais baixos em pacientes acromegálicos do que em controles não acromegálicos, apoiando a hipótese da acromegalia como causa direta de disfunção endotelial (CHEN, Z. *et al.*, 2019).

Acredita-se que o hipogonadismo e as complicações metabólicas da acromegalia (diabetes, hipertensão, cardiomiopatia e síndrome da apnéia obstrutiva do sono) agem sinergicamente dificultando a função sexual regular desses indivíduos. Além disso, a percepção da aparência corporal poderia afetar negativamente a busca por intimidade e contato. Indivíduos com acromegalia, de fato, têm uma imagem corporal negativa que é acompanhada por problemas de intimidade e baixa interação, sendo agravada pela presença de sintomas depressivos (DIMOPOULOU *et al.*, 2017).

Em conjunto, esses dados indicam que a disfunção sexual é uma manifestação presente em pacientes com acromegalia, nos quais ocorre com maior gravidade do que na população geral. O excesso de GH pode representar um elemento chave na patogênese desse distúrbio, mas poucas evidências estão disponíveis.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Pacientes com acromegalia apresentam uma considerável carga de complicações e comorbidades coexistentes, incluindo hipogonadismo e disfunção sexual, o que afeta de maneira significativa a qualidade de vida desses indivíduos.

Nesse sentido, estudos que avaliem a frequência de disfunção sexual na acromegalia e a correlação com fatores prognósticos como: controle da doença, avaliação da qualidade de vida e dosagens bioquímicas e hormonais são de suma importância.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Avaliar a prevalência de disfunção sexual em pacientes com acromegalia e correlacionar com fatores prognósticos

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Analisar a correlação entre disfunção sexual e controle da acromegalia por meio dos níveis de GH e IGF-1.
- Quantificar o nível de testosterona total, testosterona livre e biodisponível nos pacientes do estudo
- Avaliar a função erétil dos pacientes acromegálicos através da aplicação de questionário padrão sobre sexualidade.
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos através da aplicação de questionário padrão.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ- UFC (CAAE: 07674918.1.0000.5054) e pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio-UFC (CAAE:07674918.1.3001.5045). Foi executado segundo os princípios e normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos (resolução 466/12).

### **4.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo do tipo transversal realizado no período de outubro de 2020 a Agosto de 2021. Foram convidados os pacientes do sexo masculino diagnosticados com acromegalia em acompanhamento no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

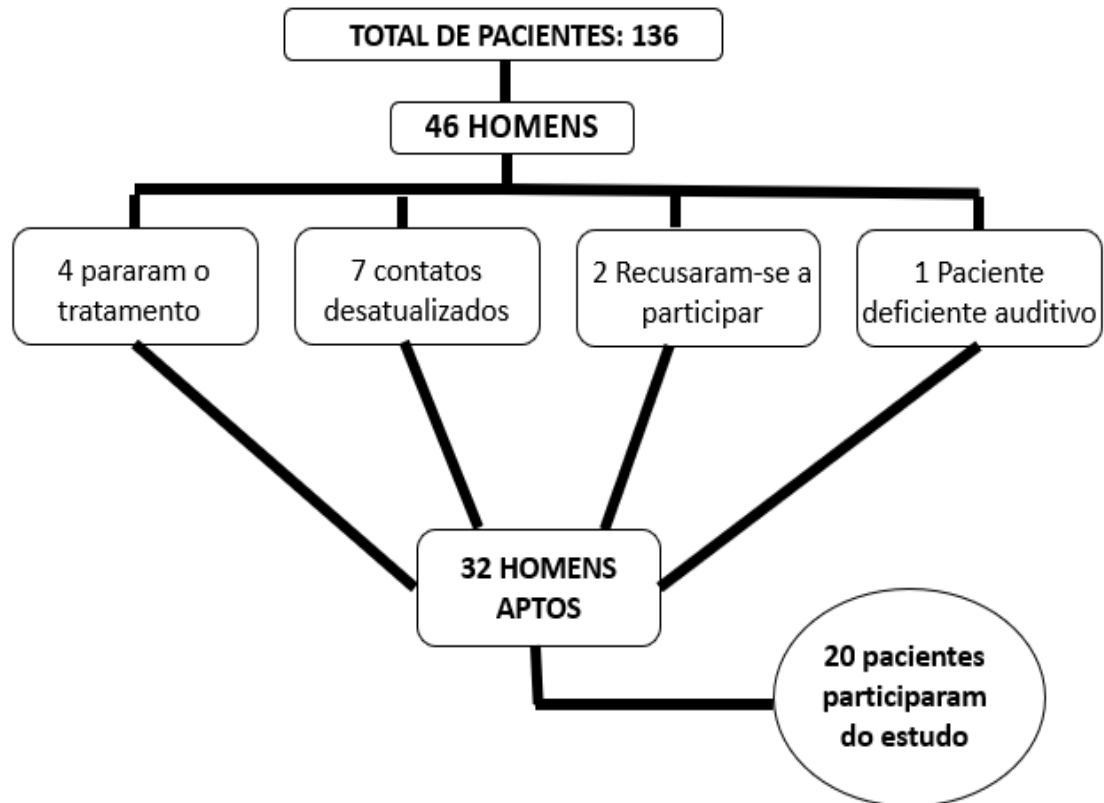
### **4.3 Seleção da amostra**

A amostra do estudo foi constituída por pacientes do sexo masculino portadores de acromegalia, com idade maior que 18 anos, que são acompanhados no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

De acordo com o sistema do Hospital, atualmente, existem 136 pacientes cadastrados em acompanhamento para acromegalia, sendo 46 do sexo masculino. Desses, 7 estão com os contatos desatualizados; 4 pararam o tratamento; 2 recusaram-se a participar do projeto e 1 paciente é portador de deficiência auditiva. De forma que dentre os 32 pacientes aptos, 20 participaram do estudo (Figura 3).

Além dos pacientes com acromegalia, foram selecionados, de modo aleatório, 20 homens sem suspeita clínica e/ou diagnóstico de acromegalia e maiores de 18 anos para compor o grupo controle. Os participantes tinham faixa etária de idade próxima ao do grupo de estudo, sem limitações quanto ao uso de medicamentos ou comorbidades associadas.

**Figura 3** - Fluxograma de seleção da amostra de pacientes com acromegalia.



Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes do sexo masculino portadores de acromegalia, maiores de 18 anos e em acompanhamento no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). A inclusão ocorreu após assinatura dos participantes do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE-APÊNDICE C) aprovado pelo comitê de ética. No termo, foram esclarecidos os objetivos, benefícios e riscos do estudo, além de garantir a confidencialidade das informações obtidas.

#### 4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo participantes cujos dados nos prontuários estavam insuficientes e pacientes com dificuldades visuais/auditivas ou incapacidade de leitura do questionário, tendo em vista, serem auto responsivos.

#### **4.4 Instrumentos de coleta de dados**

Os instrumentos de coleta de dados utilizados nesta pesquisa foram: ficha de participação contendo variáveis sociodemográficas, de diagnóstico, tratamento e controle da doença; ficha de acompanhamento; questionário para avaliar a função sexual dos pacientes, intitulado Índice Internacional de Função Erétil (IIEF); e um questionário específico intitulado Acro-Qol que aborda sobre a qualidade de vida dos pacientes acromegálicos.

##### **4.4.1 Ficha de participação (Variáveis sociodemográficas)**

Foi aplicada uma ficha de participação aos membros do estudo contendo as seguintes informações: nome, idade, sexo, telefone, endereço, orientação sexual, situação conjugal, nível de escolaridade, prática de atividade física, uso de bebida alcoólica e tabagismo, conforme APÊNDICE A.

##### **4.4.2 Ficha de acompanhamento (Variáveis clínicas e tratamento)**

As informações foram retiradas dos prontuários e divididas da seguinte forma, conforme APÊNDICE B:

- Tempo de diagnóstico: Data do início do tratamento, descrita em anos;
- Comorbidades relacionadas: Caracterizados em hipertensão, diabetes, apneia do sono, obesidade, dislipidemia, hipogonadismo, outras.
- Tipo de tratamento medicamentoso caracterizado em: Cabergolina, octreotida-Lanreotida, em uso de ambos ou nenhum.
- Tratamento cirúrgico: Caracterizado em sim ou não; tempo de cirurgia foi descrito em anos.
- Peso e altura: necessários para o cálculo e classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

##### **4.4.3 Questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF)**

Foi aplicado o questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) desenvolvido por Rosen e colaboradores (ROSEN, R. C. *et al.*, 1997), validado para uso no Brasil por



González e colaboradores, aos participantes para avaliar a função sexual dos mesmos (ANEXO A).

O questionário é composto de 15 questões, agrupadas em diferentes domínios: função erétil, função orgásmica, desejo sexual, satisfação sexual. Cada questão tem valor que varia de 1 a 5, e a soma das respostas gera o escore final para cada domínio, com valores baixos indicando qualidade da vida sexual ruim. Capelleri e cols. sugerem que a Disfunção Erétil (DE) pode ser classificada em cinco categorias, a partir do domínio função erétil, variando com escore mínimo de 6 e máximo de 30 (questões 1,2,3,4,5 e 15), para pacientes com vida sexual ativa (CAPPELLERI *et al.*, 1999; GONZÁLES *et al.*, 2013), conforme tabela 1. As demais questões são utilizadas para avaliar outros domínios: Função orgásmica, desejo sexual e satisfação com as relações sexuais, porém não há na literatura uma classificação definida para esses domínios.

**Tabela 1-** Classificação da Disfunção Erétil ( Adaptado de (CAPPELLERI *et al.*, 1999)

<b>Categoria</b>	<b>Escore</b>
Severa	6-10
Moderada	11-16
Leve para moderada	17-21
Leve	22-25
Sem disfunção erétil	26-30

Fonte: (CAPPELLERI *et al.*, 1999)

#### **4.4.4 Questionário de qualidade de vida na acromegalia - Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQol)**

Foi aplicado o questionário AcroQol (ANEXO B) que é um instrumento específico para se avaliar Qualidade de vida (QV) em pacientes acromegálicos com idade entre 18 e 70 anos. O processo de validação demonstrou que o questionário possui alta consistência interna, confiabilidade e capacidade de resposta à mudança, sendo, portanto, uma ferramenta útil para

ser utilizada em ensaios clínicos, bem como no acompanhamento de pacientes na prática clínica.

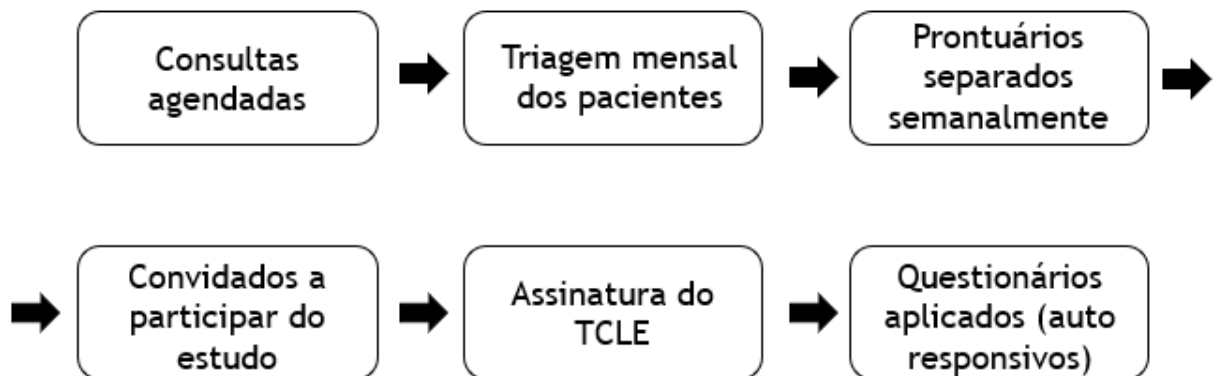
Esse questionário contém 22 questões que avaliam duas principais dimensões que são afetadas na acromegalia, a física e a psicológica. A dimensão física é composta por 8 itens e a dimensão psicológica é subdividida em aparência física (7 itens) e relacionamentos interpessoais (7 itens), totalizando 14 itens. Cada um dos 22 itens é respondido com uma pontuação de 1 a 5 onde 1 é a pior qualidade de vida, a 5 é 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 mínima possível é 22 e a máxima 110 (WEBB, S. M. *et al.*, 2002).

#### **4.5 Coleta de dados**

Os pacientes em acompanhamento no ambulatório têm suas consultas previamente agendadas. Após triagem mensal dos pacientes a serem consultados, os prontuários foram separados semanalmente, revisados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, em seguida os possíveis participantes foram identificados e convidados a participar do estudo após as consultas. Após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os questionários foram aplicados, sendo todos auto responsivos (Figura 4).

No quesito avaliação laboratorial, a coleta de sangue do paciente foi realizada após aplicação dos questionários. Foram coletados 3 tubos de sangue para a avaliação laboratorial dos pacientes. Sendo 1 amostra contendo 2,0 mL sangue total em tubo com EDTA para realização de hemoglobina glicada e 2 amostras de soro, cada uma contendo 4 mL, para análise de GH, IGF-1, T4 livre, Testosterona Total (TT) e Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais (SHBG). As amostras foram enviadas para a unidade central do Emílio Ribas Medicina Diagnóstica, onde se realizou a análise dos exames.

Com relação aos pacientes controles, após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os questionários foram aplicados, com exceção do AcroQol, específico para portadores de acromegalia. A coleta de sangue e análise laboratorial foi realizada da mesma forma que os pacientes com acromegalia, seguindo o mesmo local de execução e metodologia empregada.

**Figura 4** - Fluxograma de coleta de dados

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.6 Avaliação hormonal e bioquímica

As dosagens hormonais de GH e IGF-1 foram necessárias para avaliarmos o controle da doença. De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia, o objetivo terapêutico é um GH menor que 1 ng/mL (1 g/L) e um valor de IGF-1 sérico normalizado para o sexo e idade (KATZNELSON *et al.*, 2014). Esses parâmetros foram utilizados para avaliar o controle da doença no presente estudo.

Além do GH e IGF-1, foram dosados e/ou calculados: hemoglobina glicada (HbA1c), T4 livre, Testosterona Total (TT), Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais (SHBG), Testosterona livre calculada e Testosterona biodisponível. A metodologia empregada e valores de referência considerados estão descritos na tabela 2.

**Tabela 2-** Metodologias empregadas nas dosagens laboratoriais e hormonais.

<b>Exames</b>	<b>Métodos</b>	<b>Equipamentos</b>	<b>Valores de referência</b>
<b>GH</b>	Quimioluminescência	Immulite 2000 XPi (Siemens)	Até 3ng/mL.
<b>IGF-1</b>	Quimioluminescência	Immulite 2000 XPi (Siemens)	De acordo com o sexo e idade.

<b>Hemoglobina glicada</b>	HPLC (Cromatografia líquida de alta eficiência)	Variant II Turbo (Bio-Rad)	Normal < 5,7% Risco para diabetes: 5,7%-6,4% Diabetes > 6,5%
<b>T4 livre</b>	Imunológico-quimioluminescente direto	Alinity (Abbott)	0,7 a 1,7 ng/dL.
<b>Testosterona total</b>	Imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA)	Alinity (Abbott)	320 a 1440,9 ng/dL.
<b>SHBG</b>	Imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA)	Alinity (Abbott)	3,5 a 71,4 nmol/L.
<b>Testosterona livre calculada</b>	Para a obtenção utilizou-se os valores de testosterona total e SHBG.	Calculados segundo <u>(VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999)</u>	(21-49 anos): 3,03 a 14,80 ng/dL (50-89 anos): 1,81 a 10,20 ng/dL
<b>Testosterona biodisponível</b>	Para a obtenção utilizou-se os valores de testosterona total e SHBG	Calculados segundo <u>(VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999)</u>	(21-49 anos): 71,0 a 346,0 ng/dL (50-89 anos): 42,0 a 238,0 ng/dL

Fonte: Elaborada pelo autor

#### 4.7 Análise estatística

Os dados foram armazenados e analisados descritivamente através de planilha do Microsoft Excel®. Para análise estatística foi utilizado o Graphpad Prism versão 6.0, sendo as análises com valores de  $p < 0,05$  consideradas significantes.

Para comparação entre os grupos foi utilizado teste exato de Fisher, não-paramétrico, para variáveis nominais, além do teste de Wilcoxon. Com relação aos testes de correlação, foram utilizados o teste de correlação de Pearson, paramétrico, entre as variáveis quantitativas.

## **4.8 Financiamento**

Os recursos da pesquisa foram financiados pelo CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Os exames laboratoriais foram realizados com o apoio do Emílio Ribas Medicina diagnóstica.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados clínicos e epidemiológicos

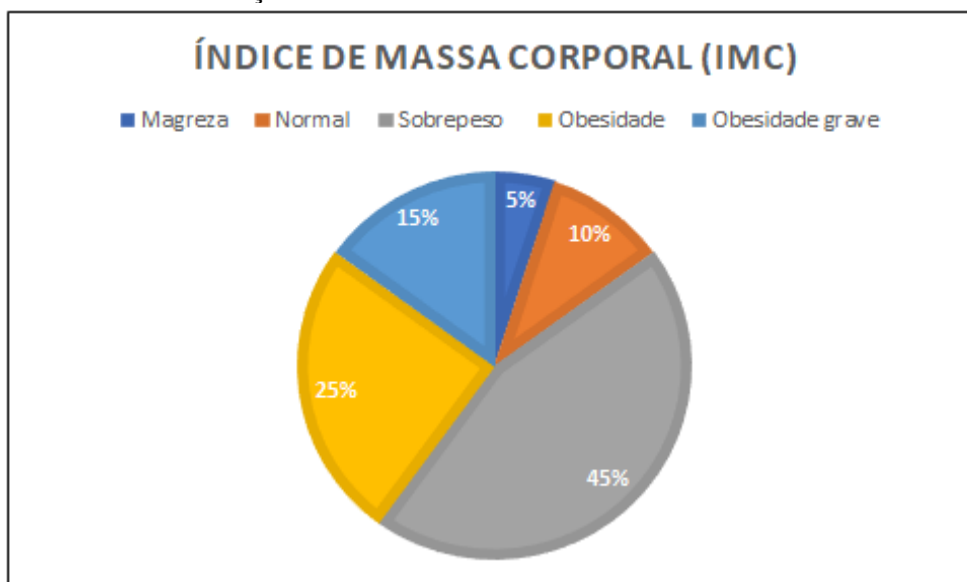
Participaram do presente estudo 20 homens com acromegalia em acompanhamento no serviço de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), com idade média de  $49 \pm 10$  anos, dos quais 15 eram casados (75,0%) e 5 solteiros (25,0%).

Com relação ao nível de escolaridade dos entrevistados, a maioria relatou ter ensino fundamental completo (35,0%; N=7) ou ensino médio (40,0%; N=8).

Com relação ao estilo de vida, 9 pacientes (45,0%) relataram praticar atividade física com frequência. Apenas 4 pacientes mencionaram uso de bebida alcoólica, sendo um deles também fumante.

No que diz respeito à avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC), a maioria dos pacientes foram classificados com sobrepeso (45%; N=9), seguido de obesidade (25%; N=5), conforme gráfico 1 abaixo.

**Gráfico 1-** Avaliação do IMC



Fonte: Elaborada pelo autor.

Dentre os entrevistados, 16 pacientes (80,0%) relataram pelo menos uma comorbidade associada. Nesse sentido, a condição clínica mais referida foi a hipertensão (65,0%; N=13;), seguida por diabetes (45,0%; N=9).

Sobre o diagnóstico da acromegalia desses pacientes, a idade média ao diagnóstico foi de  $41,39 \pm 6,62$  anos. Dentre eles, 10 já haviam realizado a cirurgia transesfenoidal, e um deles referiu realização do procedimento duas vezes.

Com relação ao tratamento, 16 pacientes estavam em tratamento farmacológico, sendo que a maioria fazia uso de octreotida/lanreotida (75,0%; N=12), seguido por cabergolina (50%; N=8;) e apenas 1 paciente fazia uso do pegvisomanto.

Ao compararmos as demais variáveis clínicas e hábitos de vida entre pacientes com acromegalia e pacientes controles, foram observados resultados significativos na escolaridade ( $p=0.012$ ), presença de comorbidades ( $p=0.001$ ), e quanto ao consumo de bebidas alcoólicas ( $p=0.010$ ), conforme descrito na tabela 3.

**Tabela 3-** Comparação das variáveis clínicas e hábitos de vida entre indivíduos com acromegalia e pacientes controles.

Variáveis	N	Total	Pacientes com acromegalia (N=20 <sup>1</sup> )	Pacientes controle (N=20 <sup>1</sup> )	p-valor <sup>2</sup>
<b>Idade</b>	40	$46 \pm 9$ (44)	$49 \pm 10$ (49)	$43 \pm 8$ (42)	0.085
<b>Peso</b>	40	$90 \pm 18$ (86)	$91 \pm 20$ (86)	$89 \pm 16$ (84)	0.725
<b>Altura</b>	40	$1.72 \pm 0.08$ (1.70)	$1.73 \pm 0.08$ (1.72)	$1.70 \pm 0.09$ (1.70)	0.290
<b>IMC</b>	40	$30.3 \pm 5.6$ (28.7)	$30.0 \pm 6.4$ (28.3)	$30.6 \pm 4.8$ (28.8)	0.516
<b>Estado civil</b>	40				>0.999
Casado		30 (75%)	15 (75%)	15 (75%)	
Solteiro		9 (22%)	5 (25%)	4 (20%)	
Namorando		1 (2.5%)	0 (0%)	1 (5.0%)	
<b>Escolaridade</b>	40				<b>0.012</b>

Fundamental		7 (18%)	7 (35%)	0 (0%)	
Médio		22 (55%)	8 (40%)	14 (70%)	
Superior		11 (28%)	5 (25%)	6 (30%)	
<b>Comorbidades</b>	40	22 (55%)	16 (80%)	6 (30%)	<b>0.001</b>
<b>Prática de atividade física</b>	40	20 (50%)	9 (45%)	11 (55%)	0.527
<b>Uso de bebidas alcoólicas</b>	40	16 (40%)	4 (20%)	12 (60%)	<b>0.010</b>
<b>Uso de cigarros</b>	40	1 (2.5%)	1 (5.0%)	0 (0%)	>0.999

Fonte: Elaborada pelo autor

## 5.2 Avaliação da qualidade de vida

O AcroQol, questionário autoadministrado, específico da doença, para medir a qualidade de vida em pacientes com acromegalia revelou um escore global médio de  $80,8 \pm 17,97$ . Levando em consideração que o valor máximo é 110, podemos observar uma boa qualidade de vida entre os entrevistados.

Os demais domínios foram expostos na tabela 4, sendo dividido em escores físicos, relações pessoais e aparência.

**Tabela 4-** Principais medidas descritivas para os escores do AcroQol.

Variáveis	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
<b>Escore global</b>	80,8	17,98	22	110
<b>Escore físico</b>	28,05	7,33	08	40
<b>Escore relações pessoais</b>	27,6	5,19	07	35
<b>Escore aparência</b>	24,5	7,22	07	35

Fonte: Elaborada pelo autor



### 5.3 Avaliação hormonal e bioquímica

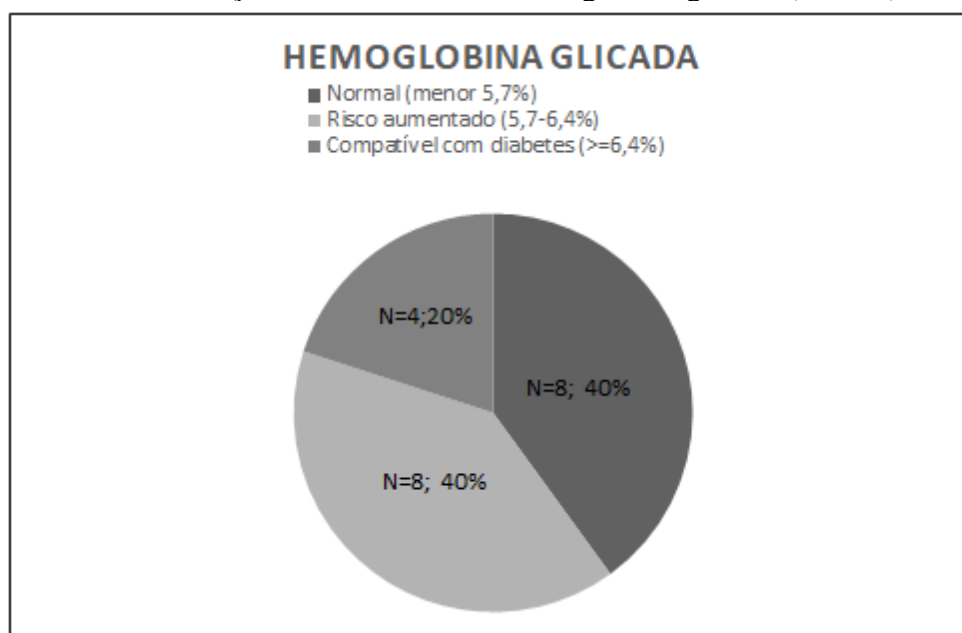
Foram realizadas as dosagens de GH, IGF-1, T4 livre, hemoglobina glicada, além de testosterona total (TT) e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), sendo os dois últimos utilizados para cálculo da testosterona livre e biodisponível.

Com relação aos resultados do T4 livre, apenas 1 paciente apresentou resultado abaixo do intervalo de referência (0,89 ng/dL-1,76 ng/dL). O valor médio observado entre os pacientes foi de  $1,14 \pm 0,26$  ng/dL.

No presente estudo, observou-se que 4 pacientes (20,0%) estavam com a hemoglobina glicada compatível com diabetes, entretanto, um deles relatou que não apresentava a referida comorbidade ao preencher o questionário. (Gráfico 2).

Além disso, dentre os 9 pacientes que relataram ter diabetes, 3 apresentaram hemoglobina glicada superior a 6,4% mesmo em tratamento.

**Gráfico 2-** Avaliação dos resultados de hemoglobina glicada (HbA1c).



Ao dosarmos a testosterona total dos pacientes, observamos que 5 pacientes apresentaram resultados de testosterona abaixo do intervalo de referência, com idade variando entre 43 e 69 anos. Dentre os pacientes entrevistados, apenas 1 tinha diagnóstico de hipogonadismo e fazia reposição da testosterona de forma exógena.

No que se refere à dosagem de testosterona livre, a média geral foi de  $6,1 \pm 3,9$  ng/dL. Observou-se que a maior parte dos pacientes apresentaram níveis dentro do valor de referência. Apenas 4 pacientes (20,0%) apresentaram testosterona livre com valores abaixo da referência e destes todos também estavam com testosterona total baixa. O mesmo foi observado ao avaliar

a testosterona biodisponível, onde apenas três pacientes (15,0%) apresentaram valores baixos, sendo a média geral de  $157 \pm 95,0$  ng/dL.

Ao compararmos com o grupo controle, observou-se que os pacientes com acromegalia apresentaram valores significativamente maiores de GH e IGF-1. Ademais, observou-se que os níveis de testosterona livre estavam maiores no grupo controle ( $6.1 \pm 3.9$  vs.  $8.2 \pm 2.5$ ,  $p=0.015$ ), além de valores maiores de testosterona nas outras formas dosadas (Total e biodisponível) entre os pacientes controles, conforme tabela 5, onde é possível verificar os demais analitos.

**Tabela 5-** Comparação das dosagens laboratoriais entre portadores de acromegalia e pacientes controles.

Variáveis	N	Total	Pacientes com acromegalia N=20 <sup>1</sup>	Pacientes Controles N=20 <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
<b>GH (ng/mL)</b>	40	$1.12 \pm 2.09$ (0.34)	$2.08 \pm 2.64$ (0.75)	$0.16 \pm 0.21$ (0.06)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	40	$214 \pm 151$ (162)	$287 \pm 183$ (229)	$142 \pm 49$ (134)	<b>0.004</b>
<b>Testosterona Total (ng/dL)</b>	40	$361 \pm 222$ (339)	$339 \pm 270$ (310)	$382 \pm 165$ (380)	0.172
<b>Testosterona Livre (ng/dL)</b>	40	$7.2 \pm 3.4$ (7.3)	$6.1 \pm 3.9$ (6.0)	$8.2 \pm 2.5$ (8.3)	<b>0.015</b>
<b>Testosterona Biodisponível (ng/dL)</b>	40	$175 \pm 80$ (173)	$157 \pm 95$ (146)	$193 \pm 59$ (194)	0.060
<b>T4 livre (ng/dL)</b>	40	$1.16 \pm 0.21$ (1.16)	$1.14 \pm 0.26$ (1.13)	$1.17 \pm 0.16$ (1.18)	0.543
<b>Hemoglobina Glicada (%)</b>	40	$5.82 \pm 1.20$ (5.60)	$5.89 \pm 0.77$ (5.95)	$5.75 \pm 1.53$ (5.40)	0.136

Fonte: Elaborada pelo autor

<sup>1</sup>n (%); Média  $\pm$  Desvio Padrão (Mediana)

<sup>2</sup> Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher;

#### 5.4 Avaliação da Função Sexual

No que diz respeito a disfunção erétil, nosso estudo demonstrou uma maior prevalência de DE nos pacientes portadores de acromegalia quando comparados aos pacientes do grupo controle (65,0%; N=13 vs 20,0%; N=4, p=0.004).

Ainda sobre a avaliação sexual, através do questionário IIFE, os demais domínios avaliados demonstraram uma menor pontuação entre os pacientes portadores de acromegalia, ou seja, destacando, de forma significativa, uma pior qualidade sexual dessa população ao comparar com os dados do grupo controle. (Tabela 6).

**Tabela 6-** Avaliação sexual entre pacientes controles e portadores de acromegalia.

Variáveis	N	Total	Pacientes com acromegalia (N=20 <sup>1</sup> )	Pacientes Controles (N=20 <sup>1</sup> )	p-valor <sup>2</sup>
<b>Disfunção erétil</b>	40	17 (42%)	13 (65%)	4 (20%)	<b>0.004</b>
<b>Função orgásmica</b>	40	7.53 ± 2.22 (8.00)	6.50 ± 2.19 (7.00)	8.55 ± 1.76 (9.00)	<b>0.001</b>
<b>Desejo sexual</b>	40	7.55 ± 1.68 (8.00)	6.80 ± 1.88 (7.00)	8.30 ± 1.03 (8.00)	<b>0.012</b>
<b>Satisfação com as relações</b>	40	11.25 ± 2.77 (12.00)	9.65 ± 2.35 (9.50)	12.85 ± 2.21 (13.00)	<b>&lt;0.001</b>

Fonte: Elaborada pelo autor

Com relação à avaliação da função sexual dos pacientes portadores de acromegalia, observou-se que 65,0% (N=13) apresentaram algum tipo de disfunção erétil (DE). Desses, a maior parte apresentou DE considerada leve (35,0%) (Tabela 7).

**Tabela 7-** Distribuição do grau de disfunção erétil entre os participantes da pesquisa.

<b>Categoria</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>(%)</b>
<b>Severa</b>	0	0
<b>Moderada</b>	4	20
<b>Leve para moderada</b>	2	10
<b>Leve</b>	7	35
<b>Sem disfunção erétil</b>	7	35

Fonte: Elaborada pelo autor

Ao classificarmos os pacientes quanto à presença ou não de disfunção erétil (DE), foi possível comparar esses achados com as características gerais e clínicas obtidas a partir das fichas de acompanhamento e das avaliações laboratoriais.

Com relação ao IMC (índice de massa corporal), dentre os pacientes com disfunção erétil (N=13), apenas 2 foram classificados como normal, sendo a maioria classificado com sobrepeso (N=4); obesidade (N=4), seguidos da obesidade grave (N=2) e magreza (N=1). Em relação aos pacientes sem disfunção erétil (N=7), nenhum foi classificado como normal (Tabela 8).

**Tabela 8-** Relação entre o IMC e a disfunção erétil.

<b>Classificação IMC</b>	<b>Com disfunção erétil (N=13)</b>	<b>Sem disfunção erétil (N=7)</b>
<b>Magreza</b>	1(7,8%)	0
<b>Normal</b>	2(15,0%)	0
<b>Sobrepeso</b>	4(31,0%)	5 (71,4%)

<b>Obesidade</b>	4(31,0%)	1(14,3%)
<b>Obesidade grave</b>	2(15,0%)	1(14,3%)

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ao avaliarmos os demais domínios do questionário IIFE, podemos observar que todos os escores foram maiores entre os pacientes sem disfunção sexual, com destaque para a função orgásmica ( $8.29 \pm 1.11$  vs.  $5.54 \pm 2.03$ ,  $p=0.006$ ) e satisfação com as relações sexuais ( $11.57 \pm 1.13$  vs.  $8.62 \pm 2.18$ ,  $p=0.007$ ), de forma que os escores mais elevados representam uma melhor qualidade sexual (Tabela 9).

**Tabela 9-** Comparação dos domínios do IIFE entre pacientes com acromegalia.

Variáveis	N	Total <sup>1</sup>	Com disfunção erétil (N=13 <sup>1</sup> )	Sem disfunção erétil (N=7 <sup>1</sup> )	p- valor <sup>2</sup>
<b>Função Orgásmica</b>	<b>20</b>	$6.50 \pm 2.19$ (7.00)	$5.54 \pm 2.03$ (6.00)	$8.29 \pm 1.11$ (8.00)	<b>0.006</b>
<b>Desejo Sexual</b>	<b>20</b>	$6.85 \pm 1.95$ (7.00)	$6.23 \pm 2.05$ (6.00)	$8.00 \pm 1.15$ (8.00)	0.059
<b>Satisfação com as relações sexuais</b>	<b>20</b>	$9.65 \pm 2.35$ (9.50)	$8.62 \pm 2.18$ (8.00)	$11.57 \pm 1.13$ (12.00)	<b>0.007</b>

Fonte: Elaborada pelo autor.

<sup>1</sup>n (%); Média  $\pm$  Desvio Padrão (Mediana)

<sup>2</sup> Teste qui-quadrado de independência; Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon

Em nosso estudo, observamos que os pacientes com disfunção erétil (DE) apresentaram maior média de idade que os pacientes sem DE ( $52 \pm 10$  vs.  $43 \pm 7$ ,  $p=0.032$ ). Além disso, observou-se que a maioria dos pacientes com DE relatou estar casado (62,0%) (Tabela 10).

Ao avaliar a correlação entre idade e os domínios do questionário IIFE, observou-se que a idade estava inversamente relacionada ao desejo sexual ( $R=-0,5$ ,  $p=0,032$ ), indicando que os pacientes mais velhos apresentaram menores escores de desejo sexual.

**Tabela 10-** Comparação das variáveis clínicas e hábitos de vida entre pacientes com e sem disfunção erétil.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Total<sup>1</sup></b>	<b>Com disfunção erétil (N=13<sup>1</sup>)</b>	<b>Sem disfunção erétil (N=7<sup>1</sup>)</b>	<b>p- valor<sup>2</sup></b>
<b>Idade (anos)</b>	20	49 ± 10 (49)	52 ± 10(52)	43 ±7 (43)	<b>0.032</b>
<b>Estado civil</b>	20				0.114
Casado		15 (75%)	8 (62%)	7 (100%)	
Solteiro		5 (25%)	5 (38%)	0 (0%)	
<b>Escolaridade</b>	20				0.501
Ensino fundamental		7 (35%)	5 (38%)	2 (29%)	
Ensino médio		8 (40%)	6 (46%)	2 (29%)	
Ensino superior		5 (25%)	2 (15%)	3 (43%)	
<b>Prática de ativ. física</b>	20	10 (50%)	7 (54%)	3 (43%)	>0.999
<b>Uso de bebidas alcoólicas</b>	20	5 (25%)	2 (15%)	3 (43%)	0.290
<b>Uso de cigarros</b>	20	1 (5.0%)	1 (7.7%)	0 (0%)	>0.999
<b>C. Transesfenoidal</b>	20	10 (50%)	7 (54%)	3 (43%)	>0.999
<b>Duração da doença (anos)</b>	20	6.4 ± 3.8 (5.5)	6.8 ± 4.3 (6.0)	5.7 ± 3.0 (5.0)	0.690

Fonte: Elaborada pelo autor

Ao relacionarmos os exames laboratoriais com a disfunção erétil, não houve diferença entre as médias das concentrações plasmáticas dos hormônios dosados e níveis de hemoglobina glicada entre os grupos com e sem disfunção erétil. Com destaque para a testosterona, utilizada para diagnosticar o hipogonadismo, que também não apresentou resultados estatisticamente significativos em nenhuma das formas dosadas (total, livre e biodisponível) (Tabela 11).

No entanto, observou-se moderada correlação entre os níveis de T4 livre e a satisfação com as relações sexuais ( $R=0,64$ ,  $p=0,0046$ ), sugerindo que pacientes com maiores níveis de T4L apresentaram melhor satisfação sexual. Ademais, os níveis de T4L apresentaram correlação negativa fraca com a disfunção erétil ( $r=-0,47$ ,  $p=0,005$ ), sugerindo que maiores níveis de T4L estavam relacionados à melhor função sexual. Não se observou correlação entre as diferentes análises de testosterona e os parâmetros sexuais.

**Tabela 11-** Comparação das dosagens laboratoriais entre pacientes.

Variáveis	N	Total <sup>1</sup>	Com disfunção erétil N=13 <sup>1</sup>	Sem disfunção erétil N=7 <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
<b>GH (ng/mL)</b>	20	2.08 ± 2.64 (0.75)	2.04 ± 2.90 (0.60)	2.15 ± 2.28 (1.21)	0.751
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	20	287 ± 183 (229)	273 ± 197 (224)	314 ± 162 (337)	0.322
<b>Testosterona total (ng/dL)</b>	20	339 ± 270 (310)	268 ± 176 (332)	473 ± 370 (289)	0.383
<b>Testosterona livre (ng/dL)</b>	20	6.1±3.9 (6.0)	5.5 ± 4.1 (6.1)	7.2 ± 3.5 (5.9)	0.526
<b>Testosterona biodisponível (ng/dL)</b>	20	157 ± 95 (146)	152 ± 104 (150)	168 ± 82 (138)	0.874
<b>T4 livre (ng/dL)</b>	20	1.14 ± 0.26 (1.13)	1.07 ± 0.22 (1.00)	1.29 ± 0.29 (1.23)	0.074

<b>Hemoglobina glicada (%)</b>	20	5.90 ± 0.77 (5.95)	5.99 ± 0.94 (6.00)	5.73 ± 0.28 (5.70)	0.603
--------------------------------	----	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-------

Fonte: Elaborada pelo autor

<sup>1</sup>n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

<sup>2</sup>Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon;

Observamos maiores prevalências de comorbidades no grupo de pacientes com disfunção erétil, sendo a hipertensão arterial a mais frequente, relatada por 10 pacientes (77,0%; N=10), seguida de diabetes (46,0%; N=6). (Tabela 12)

**Tabela 12-** Distribuição das comorbidades entre pacientes com e sem disfunção erétil.

<b>Comorbidade</b>	<b>Com disfunção Erétil N=13</b>	<b>Sem disfunção Erétil N=7</b>
<b>Hipertensão</b>	10 (76,9%)	3 (42,9%)
<b>Diabetes</b>	6(46,1%)	3(42,9%)
<b>Hipotireoidismo</b>	1 (7,7%)	1(14,3%)
<b>Fibromialgia</b>	1 (7,7%)	0
<b>Cardiopatía</b>	1 (7,7%)	0
<b>Dislipidemia</b>	1 (7,7%)	0
<b>Hipogonadismo</b>	0	1(14,3%)

Ao avaliarmos separadamente os escores do Acro-QoL dos pacientes com e sem DE podemos observar que não houve diferença estatística entre os grupos, tanto em relação aos escores globais, como ao avaliar os domínios do Acro-QoL (Tabela 13).



**Tabela 13-** Relação entre Disfunção erétil (DE) e Acro-QoL.

Acro-QoL	N	Escores gerais	Com disfunção erétil n=13 <sup>1</sup>	Sem disfunção erétil n=7 <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
<b>Escore global</b>	20	80 ± 18 (84)	77 ± 20 (80)	84 ± 15 (91)	0.475
<b>Escore físico</b>	20	28 ± 8 (30)	27 ± 8 (30)	30 ± 8 (33)	0.339
<b>Escore relações pessoais</b>	20	27.8 ± 5.3 (29.0)	26.7 ± 5.5 (27.0)	29.7 ± 4.5 (33.0)	0.338
<b>Escore aparência</b>	20	24 ± 7 (26)	24 ± 8 (25)	25 ± 7 (26)	0.691

Fonte: Elaborada pelo autor

<sup>1</sup>n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

<sup>2</sup>Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon;

### 5.5 Relação entre o controle da acromegalia e a disfunção erétil

Os pacientes foram analisados quanto ao controle da acromegalia através das dosagens de IGF-1 e GH. Considerando controlados àqueles com as dosagens normais para o sexo e idade. Diante da classificação, foi possível avaliar os aspectos gerais e clínicos dos pacientes com a doença controlada e não controlada. Assim, em nosso estudo, 11 pacientes (55,0%) foram classificados com a doença controlada, sendo esses os que apresentaram maior duração da doença ( $8.1 \pm 4.4$  vs.  $4.4 \pm 1.7$ ,  $p=0.047$ ), além de menores resultados de T4 livre ( $1.02 \pm 0.18$  vs.  $1.30 \pm 0.27$ ,  $p=0.013$ ).

No que diz respeito à disfunção erétil e ao controle da doença, não obtivemos diferença estatística entre os grupos ( $p=0,642$ ) (Tabela 14).

**Tabela 14-** Comparação das variáveis avaliadas entre pacientes com e sem o controle da acromegalia.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>Total<sup>1</sup></b>	<b>Doença controlada (N=11<sup>1</sup>)</b>	<b>Doença não controlada (N=9<sup>1</sup>)</b>	<b>p-valor<sup>2</sup></b>
<b>GH (ng/mL)</b>	20	2.08 ± 2.64 (0.75)	0.46 ± 0.21 (0.50)	4.06 ± 2.91 (3.98)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGF-1 (ng/mL)</b>	20	287 ± 183 (229)	167 ± 84 (171)	434 ± 161 (409)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Disfunção erétil</b>	20	13 (65%)	8 (73%)	5 (56%)	0.642
<b>Idade (anos)</b>	20	49 ± 10 (49)	50 ± 11 (51)	47 ± 8 (48)	0.542
<b>Estado civil</b>	20				>0.999
Casado		15 (75%)	8 (73%)	7 (78%)	
Solteiro		5 (25%)	3 (27%)	2 (22%)	
<b>Escolaridade</b>	20				0.084
Ensino Fundamental		7 (35%)	6 (55%)	1 (11%)	
Ensino médio		8 (40%)	2 (18%)	6 (67%)	
Ensino superior		5 (25%)	3 (27%)	2 (22%)	
<b>Classificação IMC</b>	20				0.342
Magreza		1 (5.0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	
Normal		2 (10%)	2 (22%)	0 (0%)	

Sobrepeso		9 (45%)	4 (36%)	5 (56%)	
Obesidade		5 (25%)	1 (11%)	4 (36%)	
Obesidade grave		3 (15%)	1 (11%)	2 (18%)	
<b>Prática de atividade física</b>	20	10 (50%)	8 (73%)	2 (22%)	<b>0.070</b>
<b>Uso de bebidas alcoólicas</b>	20	5 (25%)	3 (27%)	2 (22%)	>0.999
<b>Uso de cigarros</b>	20	1 (5.0%)	1 (9,1%)	0 (0%)	>0.999
<b>Cirurgia transesfenoidal</b>	20	10 (50%)	4 (36%)	6 (67%)	0.370
<b>Duração da doença (anos)</b>	20	6.4 ± 3.8 (5.5)	8.1 ± 4.4 (8.0)	4.4 ± 1.7 (4.0)	<b>0.047</b>
<b>Testosterona total (ng/dl)</b>	20	339 ± 270 (310)	350 ± 324 (332)	327 ± 205 (289)	0.820
<b>Testosterona livre (ng/dl)</b>	20	6.1 ± 3.9 (6.0)	5.6 ± 4.1 (5.9)	6.7 ± 3.7 (6.1)	0.518
<b>Testosterona biodisponível (ng/dl)</b>	20	157 ± 95 (146)	158 ± 106 (150)	157 ± 87 (142)	0.909
<b>T4 livre (ng/dl)</b>	20	1.14 ± 0.26 (1.13)	1.02 ± 0.18 (0.98)	1.30 ± 0.27 (1.23)	<b>0.013</b>
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>	20	5.90 ± 0.77 (5.95)	6.05 ± 0.84 (6.00)	5.71 ± 0.68 (5.60)	0.444

Fonte: Elaborada pelo autor

Ainda sobre a avaliação da qualidade de vida dos pacientes, analisamos a relação entre o controle da doença e os escores obtidos no Acro-QoL. Porém, não foram encontradas diferenças estatísticas nos domínios avaliados (Tabela 15).

**Tabela 15-** Relação entre Controle da acromegalia e Acro-QoL.

<b>Acro-QoL</b>	<b>N</b>	<b>Escore gerais</b>	<b>Doença controlada (N=11<sup>1</sup>)</b>	<b>Doença não controlada (N=9<sup>1</sup>)</b>	<b>p- valor<sup>2</sup></b>
<b>Escore global</b>	20	80 ± 18 (84)	80 ± 19 (85)	79 ± 18 (84)	0.790
<b>Escore físico</b>	20	28 ± 8 (30)	27 ± 8 (30)	28 ± 8 (30)	0.909
<b>Escore relações pessoais</b>	20	27.8 ± 5.3 (29.0)	27.8 ± 5.6 (30.0)	27.7 ± 5.2 (29.0)	0.939
<b>Escore aparência</b>	20	24 ± 7 (26)	25 ± 8 (26)	23 ± 7 (25)	0.446

Fonte: Elaborada pelo autor

<sup>1</sup>n (%); Média ± Desvio Padrão (Mediana)

<sup>2</sup>Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon;

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo foi observada uma elevada prevalência de disfunção erétil (DE) entre os pacientes portadores de acromegalia (65,0%), a maioria categorizada como leve (35,0%) e representada significativamente por pacientes mais velhos ( $53 \pm 10$  anos). Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na China, onde entre os 51 pacientes do sexo masculino com acromegalia, 32 foram diagnosticados com DE (62,7%). Ademais, no mesmo estudo os pacientes com DE eram mais velhos do que os pacientes sem DE ( $44,5 \pm 11,2$  anos vs  $33,2 \pm 8,5$  anos,  $p = 0,04$ ) (CHEN, Z. *et al.*, 2019).

Em contrapartida, no estudo realizado por Chen e cols. não houve diferença em relação ao fator de risco para idade ( $35,8 \pm 7,6$  vs  $37,0 \pm 9,1$  anos,  $p = 0,624$ ) entre pacientes com e sem disfunção erétil. (CHEN, Z. *et al.*, 2021).

Em nosso estudo a prevalência de DE foi superior ao encontrado em estudos anteriores, em que a prevalência de disfunção erétil (DE) em pacientes do sexo masculino com acromegalia, varia de 42,1% a 62,7% (CHEN, Z. *et al.*, 2021). Essa diferença pode ser parcialmente explicada por variações étnicas entre as populações avaliadas, bem como as diferentes ferramentas de análises utilizadas.

Além disso, a prevalência de disfunção erétil entre os pacientes com acromegalia também se mostrou significativa ao compararmos com o grupo controle (65,0%;  $N=13$  vs. 20,0%;  $N=4$ ,  $p=0.004$ ), sem viés de idade entre os grupos, uma vez que não houve diferença de idade entre os grupos.

A DE é um achado comum na população geral, principalmente na presença de múltiplos fatores de risco cardiovascular, entretanto, a prevalência de DE é particularmente mais alta em pacientes com acromegalia. Um estudo realizado em 9 cidades brasileiras incluindo 1.286 homens demonstrou que 46,2% dos entrevistados apresentavam algum grau de disfunção erétil, sendo leve em 31,5%, moderada em 12,1% ou grave em 2,6% (MOREIRA, Edson Duarte *et al.*, 2001). Outro estudo brasileiro com 1.947 homens (idade de 18 a 40 anos) que incluiu 18 grandes cidades brasileiras, demonstrou que 35% dos entrevistados apresentavam algum grau de disfunção erétil avaliada pelo IIFE, sendo moderada em 24,2% dos casos e grave em apenas 2,1% dos casos (MARTINS; ABDO, 2010).

Este transtorno sexual é um problema comum que afeta o bem-estar dos homens idosos, estudos populacionais indicam que 30 a 56% dos homens de 40 a 70 anos têm algum grau de disfunção erétil. Dentro desta faixa etária, estima-se que 18 milhões de homens nos Estados

Unidos e 9 milhões de homens no Brasil são afetados por algum grau de disfunção erétil (MOREIRA, Edson Duarte *et al.*, 2001).

Ainda sobre a avaliação sexual, os diferentes domínios analisados no IIFE demonstraram que os pacientes com acromegalia, quando comparados aos pacientes controles, apresentaram menores escores em todos eles: função orgásmica, desejo sexual e satisfação com as relações sexuais. Resultado esperado tendo em vista terem maior prevalência de disfunção erétil. Esses dados corroboram com o estudo realizado em 2022 que avaliou a função sexual de 94 homens com acromegalia, utilizando a mesma metodologia, e encontraram resultados menores nos domínios do IIFE, com destaque para os pacientes mais velhos (PIVONELLO, R. *et al.*, 2022).

Outro parâmetro importante avaliado foi a relação entre a disfunção erétil e o índice de massa corporal (IMC). Sabe-se que o estigma e a discriminação em relação a indivíduos com sobrepeso e obesidade, a autopercepção do tamanho e da forma do corpo e a forma como isso influencia suas relações interpessoais trazem consequências negativas para a saúde física e psicológica destes indivíduos, bem como para seu funcionamento psicossocial (PUHL; HEUER, 2010).

Por exemplo, a análise de uma amostra aleatória de indivíduos franceses revelou que a disfunção sexual e o comprometimento do funcionamento sexual foi associada ao IMC em homens, mas não em mulheres (BAJOS *et al.*, 2010). De fato, embora a maior prevalência de disfunção sexual tenha sido relatada em homens com sobrepeso e obesos, e não em suas contrapartes magras, esta associação não se mostrou tão clara para as mulheres (YAYLALI; TEKEKOGLU; AKIN, 2010).

Um estudo realizado em Portugal por Roxo e cols. foi observado que os homens com peso abaixo do normal e normal tiveram escores do índice internacional de função erétil (IIEF) mais altos ( $61,55 \pm 12,73$ ) do que aqueles com sobrepeso ( $53,33 \pm 18,24$ ) e obesos ( $55,47 \pm 14,79$ ). Demonstrando que aqueles pacientes com IMC elevado, ou seja, com maiores pesos, apresentaram pior função sexual (ROXO *et al.*, 2019).

Esses dados não corroboram com os encontrados em nosso estudo, tendo em vista que os pacientes com acromegalia e função sexual normal (maiores escores no IIFE) foram todos classificados com IMC superior a 25, ou seja, com sobrepeso (71,4%) e obesidade (28,6%).

No que diz respeito à presença de comorbidades associadas, a maioria dos pacientes relatou pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão arterial a mais frequente. Ao compararmos as comorbidades entre os pacientes com e sem disfunção erétil, apesar de não

termos encontrado valores significativos, a maioria das comorbidades relatadas estão entre os pacientes com disfunção erétil.

Apesar do desenvolvimento de DE ter sido associado a vários fatores de riscos por estudos anteriores, incluindo envelhecimento, hipertensão, diabetes mellitus, deficiência de testosterona e/ou estilo de vida, fatores como tabagismo e obesidade (LEWIS *et al.*, 2010) ainda é controversa a relação entre esses fatores e as causas de disfunção erétil em pacientes do sexo masculino com acromegalia.

Resultados semelhantes aos nossos foram evidenciados no estudo de Chen e cols. entre pacientes com e sem DE, em que não houve diferença em relação à presença de hipertensão (22,7% vs 24,4%,  $p = 0,883$ ), de diabetes mellitus (27,3% vs 41,0%,  $p = 0,265$ ), de doença arterial coronariana (4,5% vs 4,9%,  $p = 0,953$ ) e ao hábito de tabagismo (22,7% vs 17,1%,  $p = 0,586$ ) (CHEN, Z. *et al.*, 2021).

Em outro estudo semelhante, não foram observadas diferenças entre a prevalência de hipertensão (com DE 46,8% vs 31,5%,  $p = 0,283$ ) e de diabetes mellitus (com DE 40,6% vs 36,8%,  $p = 0,789$ ) (CHEN, Z. *et al.*, 2019).

Um estudo publicado pela Sociedade Internacional de Medicina Sexual, indivíduos com queixa de DE relataram que as comorbidades cardiovasculares foram mais frequentes em acromegálicos com disfunção erétil do que naqueles sem, sendo a hipertensão arterial a mais relatada, corroborando com nossos resultados (LOTTI *et al.*, 2015).

Ao comparar os indivíduos portadores de acromegalia com os pacientes controles, observamos que a presença de comorbidades associadas foi mais relatada entre aqueles com maior prevalência de disfunção erétil, os pacientes com acromegalia ( $p = 0,001$ ). Savio e cols. relataram que hipogonadismo e as complicações metabólicas da acromegalia (diabetes, hipertensão, cardiomiopatia e síndrome da apneia obstrutiva do sono) agem sinergicamente dificultando a função sexual regular desses indivíduos (SALVIO *et al.*, 2022). Em um estudo avaliando homens asiáticos de 50 a 80 anos, foi encontrada maior prevalência de disfunção erétil e disfunção ejaculatória em grupos de pacientes diabéticos e hipertensos (ESPÓSITO *et al.*, 2020).

É necessário ressaltar que, embora a literatura aponte a relação das comorbidades com a disfunção sexual, os estudos nesta abordagem com pacientes acromegálicos são escassos.

Outro aspecto importante avaliado em nosso estudo foi a qualidade de vida dos pacientes. O Questionário AcroQol foi o instrumento utilizado para verificar as dimensões físicas, psicológicas e sociais na vida dos pacientes do estudo. Tendo em vista que a disfunção sexual influencia as rotinas diárias dos pacientes, interações sociais e bem-estar geral, fez-se

necessário essa análise. No entanto, não observamos diferença entre os grupos em relação a todos os escores (global, físico, aparência e relações pessoais). Esse dado é destoante do esperado, uma vez que a acromegalia pode ocasionar alterações neuropsicológicas, como prejuízos na cognição, sintomas de ansiedade, interrupção nas relações interpessoais, distorção da autoimagem, além de alterações na personalidade, devido à fragilização da autoestima (KATZNELSON *et al.*, 2014).

Como por exemplo, o estudo realizado em 2021 que avaliou os escores do questionário AcroQoL entre pacientes com e sem disfunção erétil. Observou-se que os pacientes com disfunção erétil apresentaram escores Acro-QoL significativamente mais baixos relacionados ao escore global ( $69,8 \pm 17,7$  vs  $79,4 \pm 11,2$ ,  $p = 0,035$ ) e relacionamento pessoal ( $59,6 \pm 22,1$  vs  $76,8 \pm 17,6$ ,  $p = 0,012$ ). Além de diferenças quanto à aparência ( $40,6 \pm 22,3$  vs  $47,6 \pm 14,4$ ,  $p = 0,266$ ) e desempenho físico ( $60,3 \pm 23,1$  vs  $68,1 \pm 18,0$ ,  $p = 0,255$ ) foram observados entre os pacientes com e sem DE, apesar destes não terem sido significativos (CHEN, Z. *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao controle da acromegalia através das dosagens de GH e IGF-1 normais para o sexo e idade, em nosso estudo 11 pacientes (55,0%) foram classificados com a doença controlada. Ao compararmos essas dosagens entre os pacientes com e sem disfunção erétil não obtivemos resultados significativos. De forma que os níveis de GH e IGF-1 não interferem na função sexual dos pacientes no presente estudo.

O mesmo foi observado em um estudo publicado pela Sociedade Internacional de Medicina Sexual (2014) em que os resultados sugerem que as anormalidades de GH/IGF-1 não têm efeito direto sobre os componentes psicogênicos da disfunção erétil e ,provavelmente, reflete a condição cardiometabólica dos pacientes, em vez de seu estado hormonal (CORONA (KATZNELSON *et al.*, 2014). Semelhante aos resultados deste estudo, o tratamento de reposição de GH não modificou a função sexual in vivo em homens com deficiência de GH (BRILL *et al.*, 2002).

Em contrapartida, um estudo realizado em 2019 demonstrou que os pacientes com níveis elevados de GH foram aqueles com menores escores no questionário do IIFE, ou seja, apresentaram pior função sexual (CHEN, Z. *et al.*, 2019). O excesso de GH por si só pode representar um elemento chave na patogênese desse distúrbio, mas poucas evidências estão disponíveis.

Conforme relatado por Balercia e cols., a hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) por um adenoma hipofisário secretor de GH pode causar disfunção sexual, com aumento da libido nos estágios iniciais seguido de diminuição progressiva em ambos os sexos (BALERCIA *et al.*, 2007). Além do desequilíbrio dopaminérgico causado pelo excesso de GH,



evidências preliminares sugerem um papel direto do GH no mecanismo de ereção peniana (BECKER *et al.*, 2000).

Ainda sobre as avaliações hormonais e a relação com a disfunção sexual, faz-se necessário relatar sobre a correlação positiva encontrada entre os níveis de T4 livre e a satisfação com as relações sexuais ( $R=0,64$ ,  $p=0,0046$ ), sugerindo que pacientes com maiores níveis de T4L apresentaram melhor satisfação sexual. O mesmo foi documentado em estudo realizado por Carani e cols. em que a disfunção erétil e o desejo sexual hipoativo foi observado em pacientes com hipotireoidismo e que a disfunção pode ser reduzida após administração de tiroxina nestes pacientes (CARANI *et al.*, 2005).

O mesmo foi relatado em outros estudos, em que a função sexual em homens é significativamente afetada pelo hipo e hipertireoidismo e esta disfunção é prontamente revertida pela restauração do estado eutireoidiano (OPPO *et al.*, 2011). Segundo Chein e cols. em seu estudo foi observado uma correlação positiva entre os níveis de T4 livre e número de ereções, de forma que o T4 livre regulado leva a uma melhor qualidade sexual (CHEN, Z. *et al.*, 2021).

Corroborando com os nossos achados, outro estudo demonstrou que a disfunção erétil é extremamente comum em homens com distúrbios da tireoide e o tratamento da doença primária pode restaurar a função erétil normal. Além disso, foi encontrada uma correlação positiva significativa entre os escores do SHIM (Inventário de Saúde Sexual para Homens) e o T4 livre, concluindo que os pacientes com maiores escores e níveis aumentados de T4 livre são aqueles com melhor função sexual (KRASSAS *et al.*, 2008).

Além disso, o hipotireoidismo grave é dito ser frequentemente associado à diminuição da libido, mas os estudos relacionados sobre este tema ainda são escassos (OPPO *et al.*, 2011).

No que diz respeito à avaliação dos níveis de testosterona com a função sexual, no presente estudo não se observou correlação entre as diferentes análises de testosterona e os parâmetros sexuais entre os pacientes portadores de acromegalia. De forma que o referido hormônio não influenciou quanto a presença ou não de disfunção erétil.

O mesmo foi observado em outros estudos entre pacientes com acromegalia, em que não houve diferença em relação aos níveis de testosterona total entre os pacientes com e sem disfunção erétil ( $6,09 \pm 4,18$  nmol/L vs  $7,41 \pm 4,55$  nmol/L,  $p = 0,377$ ) (CHEN, Z. *et al.*, 2021).

Lotti e cols. relataram não ter encontrado nenhuma relação entre a presença de disfunção erétil e níveis de testosterona ou parâmetros relacionados à acromegalia, incluindo níveis de IGF-1, assim como observado em nossos resultados (LOTTI *et al.*, 2015).

Entretanto, ao compararmos as diferentes formas dosadas de testosterona entre os pacientes com acromegalia e pacientes controles, observamos resultados significativos apenas na testosterona livre ( $6.1 \pm 3.9$  vs.  $8.2 \pm 2.5$ ,  $p=0.015$ ).

Resultados semelhantes foram relatados em estudos com a população de modo geral, em que a ausência de associação entre os níveis de testosterona total e os escores do IIFE (Índice internacional de função erétil) também foi observada em uma amostra de brasileiros, entre 50-84 anos, avaliados por Claupauch e cols. (CLAPAUCH *et al.*, 2008).

Um outro estudo, realizado com homens de 40 a 70 anos, foi avaliado o uso de testosterona em associação com inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) entre aqueles com disfunção erétil, baixa pontuação no Índice Internacional de Função erétil (IIFE), e baixos níveis de testosterona total. Os resultados mostraram que a adição de uma dose de reposição de gel de testosterona a uma dose otimizada de inibidor de PDE5 não foi associada a uma melhora na função erétil do que a associada à adição de gel de placebo. A testosterona não se mostrou superior ao placebo em nenhum aspecto da função sexual, frequência de sexo total ou satisfatório, encontros sexuais, vitalidade, qualidade de vida relacionada à disfunção erétil ou intimidade conjugal. Portanto, esses dados não apoiam a adição rotineira de testosterona a uma terapia para melhorar a resposta erétil em homens com disfunção erétil e baixos níveis de testosterona (SPITZER *et al.*, 2012).

No entanto, alguns estudos demonstram uma relação positiva entre a disfunção erétil e os níveis de testosterona da população em geral. Segundo Yassin e cols., as concentrações de testosterona estão intimamente associadas à ereção, função sexual, interesse sexual e atividade sexual. Além disso, homens hipogonádicos submetidos à terapia com testosterona mostraram parâmetros melhorados de bem-estar, densidade óssea, massa muscular, força, função sexual e libido (YASSIN, D.-J. *et al.*, 2014).

Além disso, a relação entre a baixa testosterona e a disfunção erétil é apoiada por resultados tanto em humanos, quanto em animais (ISIDORI *et al.*, 2014). A testosterona é reconhecida como um importante regulador do desejo sexual, dos pensamentos sexuais espontâneos, da motivação, da propensão a estímulos eróticos e da atividade sexual nos homens (BHASIN *et al.*, 2007). Em modelos animais, foi relatado que a testosterona regula a sintase do óxido nítrico peniano, a oclusão venosa corporal, o fluxo sanguíneo peniano e a massa muscular lisa do corpo cavernoso, levando à especulação de que, nos homens, concentrações normais de testosterona podem ser necessárias para alcançar uma resposta ideal aos inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) (BUVAT *et al.*, 2011).

Como a disfunção erétil e os baixos níveis de testosterona geralmente coexistem, vários especialistas e sociedades profissionais sugerem que os homens com disfunção erétil devem ter seus níveis de testosterona verificados e que a suplementação de testosterona deve ser considerada apenas se os níveis forem baixos (MONTORSI, F. *et al.*, 2010).

Buvat e cols. demonstram que o tratamento a longo prazo com testosterona melhora os parâmetros individuais como perfil lipídico, glicídico e a pressão arterial. Além de uma melhoria sustentada em outros sintomas como função erétil e dores musculares/articulares, contribuindo para uma melhor qualidade de vida geral relacionada à saúde a longo prazo (BUVAT *et al.*, 2013).

Em contrapartida, não foram encontrados estudos com resultados divergentes ao nosso entre pacientes com acromegalia, demonstrando a baixa relação da testosterona com a função sexual nesses pacientes e/ou a escassez de estudos sobre o tema nessa população específica.

## 7 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, observa-se que a disfunção erétil ocorre na maior parte dos pacientes com acromegalia (65,0%), e ao avaliar os parâmetros sexuais, observa-se que eles estão inversamente relacionados à idade e diretamente relacionados aos níveis de T4L. Ademais, os parâmetros sexuais não apresentaram relação com os hormônios sexuais (testosterona total, testosterona livre calculada, testosterona biodisponível e SHBG).

Com relação a avaliação da qualidade de vida pelo AcroQol, não observamos diferença entre os grupos em relação a todos os escores (global, físico, aparência e relações pessoais).

Assim, novos estudos em diferentes centros são necessários para avaliar as variáveis relacionadas à disfunção erétil nessa população.

## REFERÊNCIAS

- ABU DABRH, A. *et al.* Radiotherapy vs. Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. **Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, 18 mar. 2015. p. 1–33.
- ABS, R. *et al.* Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.2.4556>>.
- 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**, 18 jan. 2013. v. 6, p. 31–38.
- AHMED, R. G.; UÇAR, A. **Growth Disorders and Acromegaly**. [S.l.]: BoD – Books on Demand, 2020.
- ANDREASSEN, M. *et al.* Semen quality in hypogonadal acromegalic patients. **Pituitary**, abr. 2020. v. 23, n. 2, p. 160–166.
- ASSOCIATION, A. P.; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890423349>>.
- ATTAL, P.; CHANSON, P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1912>>.
- BADIA, X. *et al.* **Health and Quality of Life Outcomes**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-2-41>>.
- BAJOS, N. *et al.* Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. **BMJ**, 15 jun. 2010. v. 340, p. c2573.
- BALERCIA, G. *et al.* Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. **Psychotherapy and psychosomatics**, 2007. v. 76, n. 3, p. 134–140.
- BARKAN, A. *et al.* **Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations**. **Pituitary**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-009-0206-y>>.
- BECKER, A. J. *et al.* **POSSIBLE ROLE OF HUMAN GROWTH HORMONE IN PENILE ERECTION**. **Journal of Urology**. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)66985-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(05)66985-6)>.
- BHASIN, S. *et al.* **Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders**. **The Lancet**. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60280-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60280-3)>.
- BIERMASZ, N. R. *et al.* Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, maio. 2005. v. 90, n. 5, p. 2731–2739.
- BOERO, L. *et al.* Increased oxidized low density lipoprotein associated with high ceruloplasmin activity in patients with active acromegaly. **Clinical endocrinology**, maio. 2010. v. 72, n. 5, p. 654–660.
- BOGUSZEWSKI, C. L. **Acromegaly: “You must know it to think of it”**. **European Journal of Endocrinology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje-20-0281>>.

BRILL, K. T. *et al.* Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, dez. 2002. v. 87, n. 12, p. 5649–5657.

BUVAT, J. *et al.* **Hypogonadal Men Nonresponders to the PDE5 Inhibitor Tadalafil Benefit from Normalization of Testosterone Levels with a 1% Hydroalcoholic Testosterone Gel in the Treatment of Erectile Dysfunction (TADTEST Study).** **The Journal of Sexual Medicine.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01956.x>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. **The journal of sexual medicine**, jan. 2013. v. 10, n. 1, p. 245–284.

CAMBULI, V. M. *et al.* Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes: a study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia. **Journal of endocrinological investigation**, fev. 2012. v. 35, n. 2, p. 154–159.

CAMPANA, C. *et al.* Emerging drugs for the treatment of acromegaly. **Expert opinion on emerging drugs**, dez. 2020. v. 25, n. 4, p. 409–417.

CAPPELLERI, J. C. *et al.* Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. **Urology**, ago. 1999. v. 54, n. 2, p. 346–351.

CARANI, C. *et al.* **Multicenter Study on the Prevalence of Sexual Symptoms in Male Hypo- and Hyperthyroid Patients.** **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1135>>.

CHEN, Z. *et al.* **Higher Growth Hormone Levels are Associated with Erectile Dysfunction in Male Patients With Acromegaly.** **Endocrine Practice.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4158/ep-2018-0518>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Erectile Dysfunction Is Associated With Excessive Growth Hormone Levels in Male Patients With Acromegaly. **Frontiers in endocrinology**, 4 maio. 2021. v. 12, p. 633904.

CLAPAUCH, R. *et al.* Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, dez. 2008. v. 52, n. 9, p. 1439–1447.

COLAO, A. *et al.* Is the Acromegalic Cardiomyopathy Reversible? Effect of 5-Year Normalization of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Levels on Cardiac Performance\*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.4.7376>>.

COLAO, A. *et al.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine reviews**, fev. 2004. v. 25, n. 1, p. 102–152.

COLAO, A. *et al.* Short-Term Suppression of GH and IGF-I Levels Improves Gonadal Function and Sperm Parameters in Men with Acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020453>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Author Correction: Acromegaly. **Nature reviews. Disease primers**, 21 out. 2019. v. 5, n. 1, p. 72.

CUEVAS-RAMOS, D. *et al.* A structural and functional acromegaly classification. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, jan. 2015. v. 100, n. 1, p. 122–131.

- DAL, J. *et al.* Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, 1 jun. 2018. v. 103, n. 6, p. 2182–2188.
- DALY, A. F. *et al.* High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, dez. 2006. v. 91, n. 12, p. 4769–4775.
- DIMARAKI, E. V. *et al.* Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, ago. 2002. v. 87, n. 8, p. 3537–3542.
- DIMOPOULOU, C. *et al.* Body Image Perception in Acromegaly Is Not Associated with Objective Acromegalic Changes but Depends on Depressive Symptoms. **Neuroendocrinology**, 2017. v. 105, n. 2, p. 115–122.
- DONANGELO, I.; UNE, K.; GADELHA, M. **Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302003000400006>>.
- ELSHAHID, A. R. M. *et al.* **Folic acid supplementation improves erectile function in patients with idiopathic vasculogenic erectile dysfunction by lowering peripheral and penile homocysteine plasma levels: a case-control study. Andrology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/andr.12672>>.
- ERBAS, T. *et al.* Association between ACE and AGT polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients. **Pituitary**, out. 2017. v. 20, n. 5, p. 569–577.
- ESPOSITO, D. *et al.* Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, maio**. 2018. v. 178, n. 5, p. 459–469.
- ESPÓSITO, R. C. *et al.* Blue November Campaign as an annual male self-care strategy for healthy aging. **The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male**, dez. 2020. v. 23, n. 5, p. 865–872.
- FERNANDEZ, A.; KARAVITAKI, N.; WASS, J. A. H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clinical endocrinology**, mar. 2010. v. 72, n. 3, p. 377–382.
- FLESERIU, M. Clinical efficacy and safety results for dose escalation of somatostatin receptor ligands in patients with acromegaly: a literature review. **Pituitary**, jun. 2011. v. 14, n. 2, p. 184–193.
- FLORAS, J. S. Sleep apnea and cardiovascular risk. **Journal of Cardiology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.08.009>>.
- FRARA, S. *et al.* Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, jul. 2016. v. 27, n. 7, p. 470–483.
- GADELHA, M. R. *et al.* Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. **Endocrine reviews**, 1 fev. 2019. v. 40, n. 1, p. 268–332.
- GARCÍA-RÍO, F. *et al.* Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 1 set. 2001. v. 164, n. 5, p. 852–857.

GIUSTINA, A. *et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, jul. 2010. v. 95, n. 7, p. 3141–3148.

GONZÁLES, A. I. *et al.* Validation of the International Index of Erectile Function (IIFE) for use in Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, ago. 2013. v. 101, n. 2, p. 176–182.

HALPERN, A.; SALES, P. CERCATO, C. **O ESSENCIAL EM ENDOCRINOLOGIA**. [S.l.: s.n., s.d.].

HOSKULSDOTTIR, G. T.; FJALLDAL, S. B.; SIGURJONSDOTTIR, H. A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. **Pituitary**, dez. 2015. v. 18, n. 6, p. 803–807.

ISIDORI, A. M. *et al.* **A Critical Analysis of the Role of Testosterone in Erectile Function: From Pathophysiology to Treatment—A Systematic Review**. **European Urology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>>.

JAFFRAIN-REA, M.-L. *et al.* Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, fev. 2003. v. 148, n. 2, p. 193–201.

JALLAD, R. S. *et al.* **Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue?** **Clinical Endocrinology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02885.x>>.

KAMENICKY, P. *et al.* Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. **Endocrinology**, jul. 2008. v. 149, n. 7, p. 3294–3305.

KATZNELSON, L. *et al.* **Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study**. **Clinical Endocrinology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01214.x>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, nov. 2014. v. 99, n. 11, p. 3933–3951.

KHAN, S. A. *et al.* **Prevalence of comorbidities among patients with Acromegaly**. **Pakistan Journal of Medical Sciences**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.12669/pjms.37.7.4277>>.

KILLINGER, Z. *et al.* Arthropathy in acromegaly. **Rheumatic diseases clinics of North America**, nov. 2010. v. 36, n. 4, p. 713–720.

KRASSAS, G. E. *et al.* Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, maio. 2008. v. 93, n. 5, p. 1815–1819.

LEWIS, R. W. *et al.* Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. **The journal of sexual medicine**, abr. 2010. v. 7, n. 4 Pt 2, p. 1598–1607.

LOPES, M. B. S. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. **Neurosurgical focus**, out. 2010. v. 29, n. 4, p. E2.

LOTTI, F. *et al.* **Erectile Dysfunction Is Common among Men with Acromegaly and Is Associated with Morbidities Related to the Disease**. **The Journal of Sexual Medicine**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12859>>.



MAIONE, L. et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, maio. 2017. v. 176, n. 5, p. 645–655.

MARAZUELA, M. et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, fev. 2011. v. 96, n. 2, p. E251–9.

MARTINS, F. G.; ABDO, C. H. N. **Erectile Dysfunction and Correlated Factors in Brazilian Men Aged 18–40 years. The Journal of Sexual Medicine**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01542.x>>.

MAZZIOTTI, G. et al. Acromegalic osteopathy. **Pituitary**, fev. 2017. v. 20, n. 1, p. 63–69.

MAZZIOTTI, G. et al. Somatostatin analogs in the treatment of neuroendocrine tumors: current and emerging aspects. **Expert opinion on pharmacotherapy**, nov. 2017. v. 18, n. 16, p. 1679–1689.

MELMED, S. Medical progress: Acromegaly. **The New England journal of medicine**, 14 dez. 2006. v. 355, n. 24, p. 2558–2573.

\_\_\_\_\_. **Acromegaly pathogenesis and treatment. Journal of Clinical Investigation**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci39375>>.

MELMED, S. et al. **Guidelines for Acromegaly Management: An Update. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2421>>.

MELMED, S. Pathogenesis of pituitary tumors. **Nature reviews. Endocrinology**, maio. 2011. v. 7, n. 5, p. 257–266.

MELMED, S. et al. **A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. Pituitary**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-012-0420-x>>.

MELMED, S. et al. **Safety and Efficacy of Oral Octreotide in Acromegaly: Results of a Multicenter Phase III Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4113>>.

MERCADO, M. et al. **Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. Hormone Research in Paediatrics**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1159/000082032>>.

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 / European Federation of Endocrine Societies**, out. 2004. v. 151, n. 4, p. 439–446.

MØLLER, N.; JØRGENSEN, J. O. L. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. **Endocrine reviews**, abr. 2009. v. 30, n. 2, p. 152–177.

MONTORSI, F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. **The journal of sexual medicine**, nov. 2010. v. 7, n. 11, p. 3572–3588.

MOREIRA, E. D. et al. **Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. Urology**. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01274-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01274-2)>.

NACHTIGALL, L. et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, jun. 2008. v. 93, n. 6, p. 2035–2041.

NUNES, V. S. *et al.* Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. **Pituitary**, ago. 2015. v. 18, n. 4, p. 500–508.

OLARESCU, N. C. *et al.* The Metabolic Risk in Patients Newly Diagnosed with Acromegaly Is Related to Fat Distribution and Circulating Adipokines and Improves after Treatment. **Neuroendocrinology**, 2016. v. 103, n. 3-4, p. 197–206.

OPPO, A. *et al.* Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. **Journal of endocrinological investigation**, jun. 2011. v. 34, n. 6, p. 449–453.

PALACIOS, J. D.; KOMOTAR, R. J.; KARGI, A. Y. Successful Treatment of Acromegaly and Associated Hypogonadism with First-Line Clomiphene Therapy. **Case reports in endocrinology**, 26 jun. 2018. v. 2018, p. 7925019.

PEREIRA-NETO, A. *et al.* **Mean intrasellar pressure, visual field, headache intensity and quality of life of patients with pituitary adenoma.** **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2010000300004>>.

PIVONELLO, R. *et al.* **Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities.** **Pituitary**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>>.

\_\_\_\_\_ *et al.* **Global psychological assessment with the evaluation of life and sleep quality and sexual and cognitive function in a large number of patients with acromegaly: a cross-sectional study.** **European Journal of Endocrinology**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje-22-0263>>.

PUHL, R. M.; HEUER, C. A. Obesity stigma: important considerations for public health. **American journal of public health**, jun. 2010. v. 100, n. 6, p. 1019–1028.

RAI, U. *et al.* Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. **Pharmacology & therapeutics**, ago. 2015. v. 152, p. 98–110.

RAJPATHAK, S. N. *et al.* The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**, jan. 2009. v. 25, n. 1, p. 3–12.

RAMOS-LEVÍ, A. M.; MARAZUELA, M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. **Endocrine**, fev. 2017. v. 55, n. 2, p. 346–359.

RENEHAN, A. G. *et al.* **Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis.** **The Lancet**. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16044-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16044-3)>.

ROGOZINSKI, A. *et al.* Thyroid nodules in acromegaly. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, jul. 2012. v. 56, n. 5, p. 300–304.

ROSARIO, P. W. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, 2010. v. 54, n. 5, p. 477–481.

ROSEN, R. C. *et al.* The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology**, jun. 1997. v. 49, n. 6, p. 822–830.

ROXO, L. *et al.* Understanding the relationship between BMI and sexual dysfunction: Can DSM-5 shed light into this topic? **Revista internacional de andrologia**, Oct-Dec. 2019. v. 17, n. 4, p. 130–137.

SALONIA, A. *et al.* **European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction.** *European Urology*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2021.06.007>>.

SALVIO, G. *et al.* Acromegaly and male sexual health. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, jun. 2022. v. 23, n. 3, p. 671–678.

SCHNEIDER, H. J. *et al.* High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical endocrinology*, set. 2008. v. 69, n. 3, p. 432–435.

SESMILO, G. *et al.* **Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). Pituitary.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-012-0384-x>>.

SPITZER, M. *et al.* Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction: a parallel, randomized trial. **Annals of internal medicine**, 20 nov. 2012. v. 157, n. 10, p. 681–691.

STATTIN, P. **Plasma Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin-Like Growth Factor-Binding Proteins, and Prostate Cancer Risk: a Prospective Study.** *Journal of the National Cancer Institute*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.23.1910>>.

SYRO, L. V. *et al.* **Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary.** *Pituitary*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-016-0748-8>>.

SZE, L. *et al.* Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, mar. 2007. v. 156, n. 3, p. 321–329.

TOLIS, G. *et al.* Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. **Neuroendocrinology**, 13 out. 2006. v. 83, n. 3-4, p. 249–257.

VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J. M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, out. 1999. v. 84, n. 10, p. 3666–3672.

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**, dez. 2011. v. 55, n. 9, p. 725–726.

VILAR, L. *et al.* Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. **Pituitary**, jun. 2011. v. 14, n. 2, p. 148–156.

\_\_\_\_\_. **Endocrinologia Clínica**. [S.l: s.n., s.d.].

WASSENAAR, M. J. E. *et al.* High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, abr. 2011. v. 164, n. 4, p. 475–483.

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*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01597.x>>.

WHITING, D. R. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 2011. v. 94, n. 3, p. 311–321. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>>.

WU, F. C. W. *et al.* **Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine***. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0911101>>.

YASSIN, D.-J. *et al.* Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. **The journal of sexual medicine**, jun. 2014. v. 11, n. 6, p. 1567–1576.

YAYLALI, G. F.; TEKEKOGLU, S.; AKIN, F. Sexual dysfunction in obese and overweight women. **International journal of impotence research**, 20 maio. 2010. v. 22, n. 4, p. 220–226.

ZAROTSKY, V. *et al.* Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. **Andrology**, nov. 2014. v. 2, n. 6, p. 819–834.

## ANEXO A- Questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF)

### ANEXO A

#### ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL

As questões a seguir são referentes a sua vida sexual **nas quatro últimas semanas**. Por favor, leia atentamente às questões e circule a resposta que melhor descreve você.

Ao responder estas questões, observe as seguintes definições:

**Relação sexual:** é definida como penetração (entrada) na vagina da parceira.

**Atividade sexual:** inclui relação sexual, carícias, brincadeiras amorosas e masturbação.

**Ejaculação:** é definida como a ejeção de sêmen pelo pênis (ou a sensação desta ejeção).

**Estimulação sexual:** inclui situações como brincadeiras amorosas com uma parceira, olhar fotos eróticas etc.

#### **1. Com que frequência você foi capaz de ter uma ereção durante uma relação sexual?**

- 0. Sem atividade sexual.
- 1. Quase nunca ou nunca.
- 2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- 3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
- 4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- 5. Quase sempre ou sempre.

#### **2. Quando você teve ereções sexuais com estimulação, com que frequência foram suas ereções, duras o suficiente para penetração?**

- 0. Sem estimulação sexual.
- 1. Quase nunca ou nunca.
- 2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- 3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
- 4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- 5. Quase sempre ou sempre.

#### **3. Quando você tentou ter relação sexual, com que frequência foi capaz de penetrar na sua parceira?**

- 0. Não tentei ter relação sexual.
- 1. Quase nunca ou nunca.
- 2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- 3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
- 4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- 5. Quase sempre ou sempre.

**4. Durante uma relação sexual, com que frequência você foi capaz de manter sua ereção após ter penetrado na sua parceira?**

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Quase nunca ou nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre ou sempre.

**5. Durante uma relação sexual, o quanto foi difícil para você manter sua ereção até o fim da relação?**

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Extremamente difícil.
2. Muito difícil.
3. Difícil.
4. Pouco difícil.
5. Não difícil.

**6. Quantas vezes você tentou ter relação sexual?**

0. Não tentou
1. 1-2 tentativas    2. 3-4 tentativas
3. 5-6 tentativas
4. 7-10 tentativas
5. 11 ou mais tentativas

**7. Quando você tentou ter relação sexual com que frequência ela foi satisfatória para você?**

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Quase nunca ou nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre ou sempre.

**8. O quanto você aproveitou a relação sexual?**

0. Não teve relação sexual.
1. Não aproveitou.
2. Aproveitou muito pouco.
3. Aproveitou um tanto.
4. Aproveitou muito.
5. Aproveitou extremamente.

**9. Quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, com qual frequência você teve uma ejaculação?**

0. Não teve estimulação sexual ou relação sexual.
1. Quase nunca ou nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre ou sempre.

**10. Quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, com que frequência você teve a sensação de orgasmo com ou sem ejaculação?**

0. Não teve estimulação sexual ou relação sexual.
1. Quase nunca ou nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes).
4. A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre ou sempre.

**11. Com que frequência você tem sentido desejo sexual?**

1. Quase nunca ou nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade do tempo).
3. Algumas vezes (aproximadamente a metade do tempo).
4. Frequentemente (muito mais que a metade do tempo).
5. Quase sempre ou sempre.

**12. O quanto você consideraria o seu nível de desejo sexual?**

1. Muito baixo ou inexistente.
2. Baixo.
3. Moderado.
4. Alto.
5. Muito alto.

**13. De modo geral, o quão satisfeito você tem estado com sua vida sexual?**

1. Muito insatisfeito.
2. Moderadamente insatisfeito.
3. Igualmente satisfeito e insatisfeito.
4. Moderadamente satisfeito.
5. Muito satisfeito.

**14. De modo geral, o quão satisfeito você tem estado com o seu relacionamento sexual com a sua parceira?**

1. Muito insatisfeito.
2. Moderadamente insatisfeito.
3. Igualmente satisfeito e insatisfeito.
4. Moderadamente satisfeito.
5. Muito satisfeito.

**15. Como você consideraria a sua confiança em conseguir ter e manter uma ereção?**

1. Muito baixa.
2. Baixa.
3. Moderada.
4. Alta.
5. Muito alta.



## **ANEXO B- Questionário de qualidade de vida na acromegalia - Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)**

### **Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia (ACROQoL)**

#### **INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

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

Sob cada frase você encontrará algumas opções de resposta. Algumas dessas opções de resposta referem-se à 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 a acromegalia.

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigada pela sua colaboração.

**Devido a acromegalia...****1. Falta-me força nas pernas**

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

**6. Procuro evitar as relações sociais**

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

**14. Sinto dores nas articulações. Sinto-me cansado/a**

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

**16. Ronco à noite**

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

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

Totalmente de acordo ( )

Bastante de acordo ( )

Nem de acordo nem em desacordo ( )

Pouco de acordo ( )

Nada de acordo ( )

**21. Tenho pouco desejo sexual**

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )

Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

Sempre ( )

Quase sempre ( )

Às vezes ( )


Raras vezes ( )

Nunca ( )

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

## APÊNDICE A- Ficha de participação

### APÊNDICE A

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ</p> <p>DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA</p> <p>FICHA DE PARTICIPAÇÃO PROJETO “PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA E CORRELAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS”</p>
---	--

Data do preenchimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>DADOS GERAIS</b>	<b>Nº do Prontuário:</b>
Nome:	
Idade:	Sexo:
Telefone(s):	
Endereço:	
Orientação Sexual:	

<b>Situação Conjugal:</b>	<b>Nível de Escolaridade:</b>
1- solteiro 2- casado/companheiro 3- separado/divorciado 4- viúvo 5- relação de namoro	1 – Nunca estudou 2- Ensino Fundamental (alfabetização 8ª série = 9 anos) 3 - Ensino Médio (12 anos) 4 - Ensino Superior 5 - Pós-graduação 6 – Não soube informar

**Realiza alguma atividade física?** ( ) Sim ( ) Não

\*Se sim, com qual a frequência? ( ) 1x na semana ( ) 2x na semana ( ) 3x na semana  
 ( ) 4x na semana ( ) 5x ou mais na semana

**Faz uso de bebida alcoólica?** ( ) Sim ( ) Não

\*Se sim, com qual a frequência? ( ) Todos os dias ( ) 1-4 x por semana ( ) 1-3x no mês  
 ( ) Menos de 1x no mês

**É tabagista?** ( ) Sim ( ) Não Já fez

uso de tabaco? ( ) Sim ( ) Não \*Se

sim, responda as perguntas abaixo:

Por quanto tempo? \_\_\_\_\_


Há quanto tempo não faz mais uso de tabaco? \_\_\_\_\_

O paciente possui contato direto com a fumaça do cigarro (fumante passivo)?

( ) Sim ( ) Não

**APÊNDICE B- Ficha de acompanhamento**

**APÊNDICE B**

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA FICHA DE ACOMPANHAMENTO <b>PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA E CORRELAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS</b></p>
---	---

**Nome do Paciente:** \_\_\_\_\_

**Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Diagnosticado Acromegálico em :**

\_\_\_\_\_

**Condições clínicas relacionadas:**

**Comorbidades relacionadas?** ( ) Sim ( ) Não \*Se sim, quais?

( ) Diabetes ( ) HAS ( ) Apnéia do sono

( ) Obesidade

( ) Dislipidemia ( ) Hipogonadismo

( ) Outra \_\_\_\_\_

**Fez Cirurgia transesfenoidal:** ( ) SIM ( ) NÃO

**Medicações em uso:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Resultados laboratoriais:**

ANALITO	RESULTADO
GH	
IGF-1	
TESTOSTERONA TOTAL	
SHBG	
T4LIVRE	
HEMOGLOBINA GLICADA	

### APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado por mim, Rafaela de Jesus Nunes, como participante da pesquisa intitulada "PREVALÊNCIA DE HIPOGONADISMO E DISFUNÇÃO SEXUAL NA ACROMEGALIA E CORRELAÇÃO COM FATORES PROGNÓSTICOS". Você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que deseje para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Esta pesquisa tem por objetivo verificar se existe e qual é a relação entre a sua doença (acromegalia), deficiência de testosterona (hormônio masculino), e desempenho sexual. A sua participação neste projeto de pesquisa será através do preenchimento de três questionários. Um questionário será sobre sexualidade com 15 perguntas de múltipla escolha - você deverá marcar a opção que mais lhe representa - e uma pergunta feita pelo pesquisador do estudo que você deverá responder com suas palavras. O segundo questionário composto por 22 perguntas que avalia sua qualidade de vida e um sobre dados sociodemográficos: seu nome, idade, sexo, telefone, raça, endereço, orientação sexual, situação conjugal, nível de escolaridade, ocupação, se pratica atividade física, se faz uso de bebida alcoólica e de fumo. O preenchimento destes questionários dura aproximadamente 20 minutos. O possível risco é que você pode se sentir desconfortável ou triste ao responder as perguntas. O benefício é que você vai entender melhor sobre a sua doença e a relação com seu desempenho sexual. Este questionário será aplicado a você e a outros convidados que aceitarem participar da pesquisa. As informações obtidas são confidenciais, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes. O sigilo é obrigatório. Estes dados são para fins de pesquisa e sua participação deverá ser voluntária. Não haverá nenhum tipo de pagamento por ela, também não haverá despesas ou prejuízos financeiros. Caso haja alguma despesa adicional a você, ela será custeada pela pesquisa. Você pode se recusar a participar e, caso aceite, a qualquer momento você tem o direito e liberdade de se retirar da pesquisa, sem qualquer prejuízo ao seu tratamento no HUWC-UFC. Você poderá ter acesso às informações sobre a pesquisa e esclarecer suas dúvidas a qualquer momento ligando para mim ou enviando e-mail conforme os dados abaixo:



Nome: Rafaela de Jesus Nunes

Email: [rafaelanunes-ce@hotmail.com](mailto:rafaelanunes-ce@hotmail.com)

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 - Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE,  
60430-372

Telefones para contato: (85) 99773-2430 - Rafaela

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado \_\_\_\_\_ anos,

RG: \_\_\_\_\_ declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador principal

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do profissional

\_\_\_\_\_  
Data que aplicou o TCLE