



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Reabilitação - PPGCR
Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

ANDRÉ DA CUNHA MICHALSKI

MODELOS PREDITIVOS DE QUALIDADE DE VIDA,
CAPACIDADE FUNCIONAL E FADIGA EM INDIVÍDUOS COM
ACROMEGALIA

RIO DE JANEIRO
2018

ANDRÉ DA CUNHA MICHALSKI

MODELOS PREDITIVOS DE QUALIDADE DE VIDA,
CAPACIDADE FUNCIONAL E FADIGA EM INDIVÍDUOS COM
ACROMEGALIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em Ciências da Reabilitação do Centro Universitário Augusto Motta, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. FERNANDO SILVA GUIMARÃES

Co-orientador: Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

Co-orientador: Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA

RIO DE JANEIRO

2018

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas UNISUAM

616.47 Michalski, André da Cunha.

M621m Modelos preditivos de qualidade de vida, capacidade funcional e fadiga em indivíduos com acromegalia. / André da Cunha Michalski.- Rio de Janeiro, 2017.

88. p.

Dissertação (Mestrado em Ciência da Reabilitação). Centro Universitário Augusto Motta, 2017.

1. Acromegalia. 2. Análise de onda de pulso. 3. Qualidade de vida. 4. Fadiga.
5. Aptidão física. I. Título.

CDD 22 ed.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que fizeram parte da minha trajetória e contribuíram para a realização deste trabalho.

A Deus, por abençoar toda a minha vida;

a minha mãe, pela dedicação integral;

ao meu pai, por estar sempre presente;

aos meus amigos, por estarem ao meu lado sempre;

a minha namorada, pela cumplicidade e parceria;

ao meu orientador professor Fernando Guimarães, pela simplicidade, inspiração e amizade;

aos professores Agnaldo e Arthur, pela máxima atenção à co(orientação);

aos pacientes, ao professor Leandro Kasuki e aos alunos do ambulatório, pela colaboração ativa;

a UNISUAM, pela experiências proporcionadas;

a todos responsáveis pela minha formação.

RESUMO

MODELOS PREDITIVOS DE QUALIDADE DE VIDA, CAPACIDADE FUNCIONAL E FADIGA EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA

Introdução: A acromegalia é uma doença sistêmica crônica, decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I). Pacientes com acromegalia geralmente apresentam limitações clínicas, no entanto a influência destas características na qualidade de vida, na capacidade funcional e na fadiga geral são pouco conhecidas. **Objetivo:** Avaliar se o perfil hormonal, a função arterial e a capacidade física são preditores para a qualidade de vida, capacidade funcional e fadiga geral em pacientes com acromegalia. **Métodos:** Este estudo observacional transversal incluiu 23 pacientes (17 com doença ativa e 6 com doença controlada), acompanhados no ambulatório médico de acromegalia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Brasil. Os participantes foram submetidos à análise laboratorial; análise de composição corporal; avaliações de função arterial periférica (análise da onda de pulso - com velocidade da onda de pulso (VOP), complacência arterial (CA) e índice da primeira onda de reflexão ($IR_{1,2}$); de capacidade física (manovacuometria, dinamometria de membro superior dominante (DMSD) e do teste de caminhada de seis minutos (TC6M)). Além disso, foram utilizados questionários de qualidade de vida (AcroQoL), de atividade física (IPAQ) e escalas de fadiga geral (FACIT-F e MFIS). Foi realizada análise multivariada, testando-se diferentes modelos de regressão linear múltipla para identificação de preditores para o AcroQoL, TC6M e MFIS. O coeficiente de determinação foi utilizado para classificação da qualidade de ajuste dos modelos, considerando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** O modelo preditivo com melhor ajuste para AcroQoL apresentou $R^2 = 0,247$; R^2 ajustado = 0,128; estimativa de erro padrão = 16,783 e $P = 0,137$. A equação de regressão foi: $AcroQoL = 38,706 + (2,541 \times IGF-I) - (1,555 \times CA) + (35,174 \times DMSD)$. O TC6M apresentou $R^2 = 0,165$; R^2 ajustado = 0,034; estimativa de erro padrão = 0,145 e $P = 0,318$. A equação de regressão foi: $TC6M = 0,844 + (0,000155 \times IGF-I) - (0,0788 \times IR_{1,2}) + (0,372 \times DMSD)$. Para MFIS apresentou $R^2 = 0,378$; R^2 ajustado = 0,280; estimativa de erro padrão = 16,081 e $P = 0,026$. A equação de regressão foi: $MFIS = 48,855 - (7,913 \times IGF-I) + (1,483 \times CA) - (23,281 \times DMSD)$. **Conclusão:** A fadiga geral de pacientes com acromegalia pode ser predita, com significância estatística, por variáveis hormonal, de integridade vascular periférica e física.

Descritores: Acromegalia. Análise de Onda de Pulso. Qualidade de Vida. Fadiga. Aptidão Física.

ABSTRACT

EXPLANATORY MODELS OF QUALITY OF LIFE, FUNCTIONAL CAPACITY AND GENERAL FATIGUE IN SUBJECTS WITH ACROMEGALY

Introduction: Acromegaly is a chronic systemic disease caused by excessive production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I). Patients with acromegaly usually present with clinical limitations, however there are no studies that have determined influence of these characteristics on quality of life, functional capacity and general fatigue in this population. **Objective:** To evaluate whether the hormonal profile, arterial function and physical capacity are predictors of quality of life, functional capacity and general fatigue in patients with acromegaly. **Methods:** Cross-sectional study, including 23 patients (17 with active disease and 6 with controlled disease), aged over 18 years, recruited at the Acromegaly Clinic of the University Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF), Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil. The subjects underwent a laboratory analysis; body composition analysis; evaluations of peripheral arterial function (pulse wave analysis - with pulse wave velocity (PWV), arterial compliance (AC) and reflection index ($IR_{1,2}$) - and the ankle-brachial index); physical capacity (manovacuometry, dominant upper limb dynamometry (DYN) and six-minute walk test (6MWT)). Furthermore, were used quality of life (AcroQoL) and physical activity questionnaires (IPAQ) and general fatigue scales (FACIT-F and MFIS). Multivariate analysis was performed by testing different models of multiple linear regression to identify predictors for AcroQoL, 6MWT and MFIS. The coefficient of determination was used to classify the quality of the models, and the significance level was set at 5%. **Results:** The best prediction model for AcroQoL ($R^2 = 0,247$; adjusted $R^2 = 0,128$; SEE = 16,783 e $P = 0,137$) was $38,706 + (2,541 \times IGF-I) - (1,555 \times AC) + (35,174 \times DYN)$; 6MWT ($R^2 = 0,165$; adjusted $R^2 = 0,0336$; SEE = 0,145 e $P = 0,318$) was $0,844 + (0,000155 \times IGF-I) - (0,0788 \times IR_{1,2}) + (0,372 \times DYN)$; MFIS ($R^2 = 0,378$; adjusted $R^2 = 0,280$; SEE = 16,081 e $P = 0,026$) was $48,855 - (7,913 \times IGF-I) + (1,483 \times AC) - (23,281 \times DYN)$. **Conclusion:** The general fatigue of patients with acromegaly can be predicted, with statistical significance, by hormonal, peripheral vascular integrity and physical variables.

Keywords: Acromegaly. Pulse Wave Analysis; Quality of Life; Fatigue; Physical Fitness.

LISTA DE SIGLAS E DE ABREVIATURAS

AcroQoL	<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>
ATS	American Thoracic Society
AOP	Análise da onda de pulso
ASHT	American Society of Hand Therapists
CA	Complacência arterial
CAVI	<i>Cardio-ankle vascular index</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DAC	Doença arterial coronariana
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DTC6M	Distância do teste de caminhada de seis minutos
EIM	Espessura íntima-média
EUA	Estados Unidos da América
FACIT-F	<i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FC	Frequência cardíaca
GH	<i>Growth hormone</i>
GHRH	<i>Growth-hormone releasing hormone</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IBCCF	Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor type I</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>Internacional Physical Activity Questionnaire</i>
IR_{1,2}	Índice da primeira onda de reflexão
kgf	Quilograma-força
m	Metro
MD	Mão dominante
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Scale</i>

MND	Mão não dominante
m/s	Metro por Segundo
PA	Pressão arterial sistêmica
PAM	Pressão arterial media
PE_{máx.}	Pressão expiratória máxima
PI_{máx.}	Pressão inspiratória máxima
R_{VA}	Resistência das vias aéreas
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VOP	Velocidade da onda de pulso
VR	Volume residual

SUMÁRIO

1. REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1. Acromegalia	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Diagnóstico	1
1.1.3. Classificação	3
1.1.4. Epidemiologia	3
1.1.5. Quadro Clínico	4
1.1.6. Tratamento	5
1.2. Função Cardiovascular na Acromegalia	7
1.2.1. Função Arterial	7
1.2.1.1. Função Arterial na Acromegalia	9
1.3. Capacidade Física na Acromegalia	11
1.3.1. Capacidade Funcional na Acromegalia	11
1.3.2. Força Muscular Ventilatória na Acromegalia	12
1.3.3. Força Muscular Periférica na Acromegalia	13
1.4. Qualidade de Vida na Acromegalia	13
1.5. Fadiga Geral na Acromegalia	14
2. JUSTIFICATIVA	14
3. OBJETIVO	15
4. MATERIAIS E MÉTODOS	15
4.1. Locais do estudo	15
4.2. Tipo de estudo	16
4.3. Critérios de Inclusão	16
4.4. Critérios de Exclusão	16
4.5. Instrumentos Utilizados na Coleta de Dados	17
4.5.1. Ficha de Avaliação	17
4.5.2. Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância Elétrica	18
4.5.3. Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia – AcroQoL	19
4.5.4. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	19
4.5.5. Escalas de Fadiga Geral	19
4.5.6. Análise da Onda de Pulso (AOP)	20
4.5.7. Manovacuometria	22
4.5.8. Dinamometria de Membro Superior	23
4.5.9. Teste de Caminha de Seis Minutos (TC6M)	25
5. PROPOSTA DE ATIVIDADES E TRABALHO	27
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
7. ASPECTOS ÉTICOS	28
8. AGRADECIMENTOS	28
9. REFERÊNCIAS	29

10. PRODUÇÕES	39
10.1. Manuscrito 1	39
11. APÊNDICES E ANEXOS	55

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Acromegalia

1.1.1. Definição

A acromegalia é uma doença endócrina crônica caracterizada pelo aumento da produção do hormônio do crescimento (GH - *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I - *insulin-like growth factor type I*). Normalmente, é causada pelo adenoma hipofisário secretor de GH, a somatotropinoma, porém, em aproximadamente 2% dos casos, devido à hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador de GH (GHRH - *growth-hormone releasing hormone*) e, em raros relatos, por secreção ectópica de GH (Vieira Neto et al., 2011). Pode desenvolver deformidades faciais e em extremidades, disfunção musculoesquelética, cardíaca, respiratória, metabólica e mortalidade precoce. Antes do fechamento da placa epifisária, resulta em gigantismo (Melmed, 2006).

1.1.2. Diagnóstico

O processo insidioso da acromegalia e a dificuldade do reconhecimento de suas características clínicas pela população e pelos profissionais da saúde atrasam seu diagnóstico. Normalmente, este é realizado de oito a dez anos após as primeiras manifestações (Donangelo et al., 2003). Sua confirmação deve ser realizada seguindo as recomendações da Sociedade Europeia de Endocrinologia (Katznelson et al., 2014).

As diretrizes para a avaliação laboratorial são: 1) dosagem de IGF-I; 2) em pacientes com níveis séricos de IGF-I acima dos valores de referência compatíveis com a idade, para confirmação do diagnóstico, avaliação de ausência de supressão de GH < 1,0 ng/ml durante o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (Katznelson et al., 2014).

Como o GH é secretado de forma pulsátil, indivíduos sem a doença podem apresentar picos e, por sua vez, pacientes com acromegalia podem apresentar valores considerados baixos. Desta forma, demanda-se cuidado, já que não há faixas de referência para o GH basal. O IGF-I não possui secreção pulsátil, nem variação circadiana, auxiliando na identificação e na caracterização da doença (Vieira Neto et al., 2011). O ensaio *Immulite 2000* determinou os valores de referência de IGF-I de acordo com as idades dos pacientes da população brasileira (Rosario, 2010).

Conforme o consenso estabelecido em Paris (França), em 2009, o TOTG, com dosagens de GH e de glicose a cada 30 minutos durante duas horas não é obrigatório nos casos em que os níveis de GH e de IGF-I estejam extremamente elevados e não deve ser realizado em pacientes com *diabetes mellitus*. O nível de GH deve atingir valores abaixo de 1,0 ng/ml durante o TOTG para excluir-se o diagnóstico de acromegalia ativa (Giustina et al., 2010).

Nos raros casos em que se suspeita que a doença é causada por secreção ectópica de GHRH, recomenda-se a dosagem deste hormônio (Vieira Neto et al., 2011).

Após confirmação do diagnóstico clínico e laboratorial, é indicada a avaliação por imagem. O adenoma hipofisário deve ser analisado por ressonância magnética preferencialmente ou por tomografia computadorizada de sela túrcica. O exame por imagem é fundamental para orientar o melhor tratamento (Katznelson et al., 2014; Vieira Neto et al., 2011).

1.1.3. Classificação

A acromegalia pode ser classificada como ativa ou controlada. É considerada ativa quando os níveis de IGF-I estão acima do limite superior da faixa de normalidade específica para a idade ou os níveis de GH permanecem acima de 1,0 ng/ml; e controlada quando, após o diagnóstico e tratamento, o GH basal encontra-se abaixo de 1,0 ng/ml e os níveis de IGF-I estão dentro do intervalo de referência ajustado para a idade (Katznelson et al., 2014).

1.1.4. Epidemiologia

A acromegalia é mais comum entre os 30 e 50 anos de idade e não há maior propensão a determinado gênero (Donangelo et al., 2003). A metanálise desenvolvida por Dekkers e colaboradores (2008) inferiu que a taxa de mortalidade é 1,72 vezes maior do que na população em geral.

A incidência e a prevalência da doença nos Estados Unidos da América (EUA) foram estudadas entre 2008 e 2012. A incidência anual encontrada foi de aproximadamente 11 casos/milhão, superior à média dos estudos dos outros países (3,3 casos/milhão). Já a prevalência foi similar, correspondente a 78 casos/milhão por ano (Burton et al., 2016).

Na América Latina, os dados são limitados. O primeiro Registro Nacional de Acromegalia do México, o Programa “EpiAcro”, encontrou prevalência mais baixa do que a dos trabalhos do restante do mundo (13 casos/milhão por ano) (Acevedo et al., 2010). Não existe registro brasileiro, mas no estudo publicado por Naves e colaboradores em 2015, na cidade de Brasília, com população de 2.562.963, estimou-se cerca de 150 pacientes com acromegalia. São estimados 650 novos casos por ano no país (Donangelo et al., 2003).

1.1.5. Quadro Clínico

Como o diagnóstico é frequentemente atrasado, as manifestações clínicas normalmente são bem evidentes. Estas são sistêmicas e podem ser representadas por sinais e sintomas (Vieira Neto et al., 2011; Giustina et al., 2010; Cury et al., 2009; Fedrizzi & Czepielewski, 2008):

- endócrinos, como alteração do peso, hipopituitarismo, hiperprolactinemia, *diabetes mellitus*, hiperidrose, aumento da oleosidade da pele;
- neurológicos, relacionados aos efeitos da massa tumoral, como hipopituitarismo, hiperprolactinemia, cefaleia, piora da visão;
- cardiovasculares e respiratórios, como miocardiopatia acromegálica, arritmias, hipotensão postural, hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca, doença valvar e arterial coronariana, cerebrovascular, apneia do sono, fraqueza e fadiga geral;
- osteoarticulares, como artralguas, osteoporose, aumento do nariz, dos pés, das mãos (síndrome do túnel do carpo associada), espessamento da calota craniana e do couro cabeludo, protusão frontal, acentuação dos malaras, proeminência dos sulcos nasolabiais, prognatismo, diastema;

- cutâneos, como espessamento da pele, acentuação das pregas e das cicatrizes, hipertricose, *acantose nigricans*, papilomas;
- psicológicos, por alteração de humor, depressão, embotamento afetivo e social;
- e outros, como aumento do tamanho da língua (macroglossia), dos lábios, das orelhas, da tireoide, dos pulmões, cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, sonolência, tontura, disfunção sexual e as mulheres, com menstruação irregular.

1.1.6. Tratamento

A abordagem terapêutica resume-se a tratamento cirúrgico, medicamentoso e por radioterapia (Muhammad et al., 2015; Vieira Neto et al., 2011).

A cirurgia transesfenoidal é recomendada como terapia de primeira escolha para a maioria dos pacientes (Katznelson et al., 2014), nos casos de micro ou macroadenoma intrasselares ou com comprometimento visual (Muhammad et al., 2015; Vieira Neto et al., 2011; Giustina et al., 2010).

Para pacientes com espessura faríngea grave e apneia do sono ou insuficiência cardíaca de alto débito, sugere-se terapia pré-operatória com somatostatina para reduzir o risco cirúrgico. Para indivíduos com grande risco cirúrgico, com volumosos tumores e expansão parasselar ou com níveis muito altos de GH, o tratamento medicamentoso torna-se a melhor opção (Vieira Neto et al., 2011). Destacam-se os análogos à somatostatina, como octreotide (injetável / oral - segue em teste), lanreotide e pasireotide; os agonistas dopaminérgicos, como a cabergolina; e os antagonistas do receptor de GH, como o pegvisomanto (Muhammad et al., 2015).

A radioterapia, atualmente, é considerada terapia de terceira linha na acromegalia (Katznelson et al., 2014). Pode apresentar desvantagens importantes, destacando o tempo para ocorrer remissão bioquímica, impactando negativamente a qualidade de vida do paciente; o risco de hipopituitarismo; e de doença cerebrovascular, com consequente aumento da mortalidade. Deve ser considerada nas situações em que o volume tumoral e a atividade não foram controladas com as terapias cirúrgica e medicamentosa (Muhammad et al., 2015).

O consenso desenvolvido em Paris (2009) considera o tratamento efetivo quando classifica-se a acromegalia como controlada (Giustina et al., 2010). Além da avaliação hormonal, aspectos cardiovasculares, físicos e de qualidade de vida também são considerados.

1.2. Função Cardiovascular na Acromegalia

A anatomia patológica do sistema cardiovascular na acromegalia já é relatada desde o fim do século XIX (Volschan et al., 2017). Hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial foram relatadas em 93 e 85%, respectivamente, em estudo com 27 pacientes (Lie, 1980). Alguns trabalhos sugerem cardiomiopatia acromegálica, caracterizada por hipertrofia ventricular concêntrica, disfunção diastólica, seguida por disfunção sistólica (Matta & Caron, 2003; Colao et al., 2002).

Estudos ecocardiográficos, porém, mostram função sistólica normal em repouso (Volschan et al., 2017; Mosca et al., 2013). Utilizando ressonância magnética cardíaca, método padrão-ouro, pacientes com acromegalia ativa apresentaram menor prevalência de anormalidades cardíacas comparada a relatos de estudos anteriores (dos Santos Silva et al., 2015a). O risco de doença arterial coronariana, avaliado pela prevalência de aterosclerose e pelo escore de Framingham, não é aumentado quando comparados a grupo controle (pareado por gênero, idade, tabagismo e presença de HAS, *diabetes mellitus* e hipercolesterolemia) (dos Santos Silva et al., 2015b).

1.2.1. Função Arterial

A rigidez arterial é uma propriedade dinâmica (Van Bortel et al., 2002), importante para a avaliação de risco cardiovascular. Um dos métodos de avaliação é por meio da velocidade da onda de pulso (VOP), considerada padrão-ouro, pois possui associação com doenças cardiovasculares em diferentes populações, independente de outros fatores de risco (Pizzi et al., 2013).

Uma técnica de avaliação da rigidez arterial é a análise da onda de pulso (AOP), podendo ser invasiva ou não-invasiva. A primeira apresenta execução lenta, custo elevado e maior desconforto ao paciente; a não-invasiva possui menor custo, é mais rápido, bem aceito pelos pacientes e de uso simples (Oliver & Webb, 2003).

A avaliação da onda de pulso é um método confiável de avaliação do sistema cardiovascular que, utilizando as teorias de mecânica dos fluidos, permite quantificar o fenômeno de propagação da onda de pulso em função das alterações na impedância vascular decorrentes do enrijecimento arterial, da disfunção endotelial e/ou do envelhecimento (de Sá Ferreira & Lopes, 2013).

A AOP pode ser realizada em artérias centrais e em periféricas e as variáveis de ambas são similares (Munir et al., 2008; O'Rourke et al., 2001). Podem ser obtidas as variáveis VOP, complacência arterial (CA) e índice da primeira onda de reflexão ($IR_{1,2}$) (de Sá Ferreira, 2009), medidas da elasticidade arterial.

A VOP varia em proporção direta com a tensão na parede arterial (Bramwell & Hill, 1922). Utilizando a tonometria arterial por aplanção, a VOP é calculada a partir da relação entre a distância percorrida pela onda de pulso entre dois locais determinados no sistema arterial e medida do tempo de trânsito do pulso arterial (Asmar et al., 1995).

A VOP apresenta grande destaque devido a sua relação com a doença vascular. Pizzi e colaboradores (2013) avaliaram, por meio de método não-invasivo, a associação entre VOP, pressão arterial sistêmica (PA), variáveis antropométricas e metabólicas em adultos jovens. A VOP teve correlação significativa com a pressão arterial média (PAM) ($r = 0,522$; $P < 0,001$), com a circunferência abdominal ($r = 0,320$; $P = 0,001$) e com o colesterol HDL - *high density lipoprotein* ($r = -0,393$; $P < 0,001$).

A CA é um indicador da rigidez arterial ao longo do trajeto percorrido pela onda de pulso durante sua propagação. Pode ser obtida por meio da captação de dois sinais de onda de pulso no mesmo trajeto arterial – os mesmos para cálculo da VOP – e de um modelo matemático, submetido à otimização numérica (de Sá Ferreira et al., 2009; Ferreira, 2002).

$IR_{1,2}$ é a mensuração da reflexão da onda de pulso utilizada para demonstrar a função endotelial e a rigidez arterial. É baseada na AOP e calculada como a proporção entre a amplitude do segundo (onda de pulso distal, captada sobre a artéria radial - P2) e do primeiro (onda de pulso proximal, captada sobre a artéria braquial - P1) picos sistólicos, expresso como uma porcentagem (de Sá Ferreira et al., 2012).

1.2.1.1. Função Arterial na Acromegalia

Revisão de Fedrizzi e Czepielewski (2008) relata que os níveis elevados de GH e de IGF-I causam comprometimento cardiovascular importante e, assim como outros estudos, que a adequação dos níveis hormonais está associada à melhora da função cardiovascular (Yaron et al., 2016; Fedrizzi & Czepielewski, 2008; Smith et al., 2003).

Estudo japonês, entretanto, demonstrou que o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC) na acromegalia é baixo e que se mantém estável após tratamento. O escore *Agatston* de calcificação da artéria coronariana foi menor nos pacientes do que no grupo controle, sugerindo que o GH elevado por si só não aumenta o risco de DAC (Akutsu et al., 2010).

Ünüböl e colaboradores (2014) encontraram aumento estatisticamente significativo ($P = 0,003$) da VOP, em membro superior, em pacientes com acromegalia (sem HAS) ($6,41 \pm 2,12$ m/s) ($n = 17$), comparado ao grupo controle ($5,24 \pm 1,04$ m/s) ($n = 22$). A maior média de VOP foi nos indivíduos com acromegalia e HAS ($7,28 \pm 1,58$ m/s) ($n = 18$). No trabalho de Paisley e colaboradores (2011), independente de a doença estar ativa ou controlada, também há aumento significativo da VOP ($11,7 \pm 3,8$ m/s vs. $9,7 \pm 2,8$ m/s; $P < 0,01$), sem alterações da espessura íntima-média (EIM) da carótida, com mensuração realizada da artéria subclávia esquerda à artéria abdominal .

Em pesquisa realizada por Matsuda e colaboradores (2013), os 21 pacientes com acromegalia apresentaram redução da rigidez arterial comparado aos seus pares, por idade e gênero, do grupo controle. A variável analisada foi o índice vascular cardio-tornozelo (CAVI - *cardio-ankle vascular index*) e esta teve correlação negativa com o nível de IGF-I. Foi realizado o acompanhamento de dois casos e, após tratamento (medicamentoso e/ou cirúrgico), o CAVI aumentou, associado à redução do IGF-I.

Yaron e colaboradores (2016) avaliaram 29 pacientes com acromegalia e parearam por risco cardiovascular com 23 indivíduos do grupo controle. Foram avaliadas a VOP, a EIM da carótida e a dilatação mediada por fluxo (DMF). Há acometimento na função endotelial na acromegalia, independente da atividade da doença, demonstrado pela DMF menor nos pacientes do que no grupo controle. VOP e EIM não apresentam diferenças significativas entre os grupos quando pareados por fatores de risco cardiovascular ($P = 0,50$ e $P = 0,18$; respectivamente).

1.3. Capacidade Física na Acromegalia

1.3.1. Capacidade Funcional na Acromegalia

Capacidade funcional é caracterizada pela relação do indivíduo com o meio e pela sua autonomia (Nogueira et al., 2010). Na prática, definida pelo desempenho das atividades diárias (da Costa Rosaa et al., 2003). Diferentes avaliações podem ser utilizadas, destacando-se o teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

Estudos mostraram redução da capacidade aeróbia na acromegalia (Lopes et al., 2015). Em 1995, Giustina e colaboradores relataram que as alterações cardiovasculares provocam redução da capacidade funcional. Na doença ativa, os fatores fadiga da musculatura periférica, massa livre de gordura, força muscular expiratória e qualidade de vida apresentam associação com a distância percorrida no TC6M (Lopes et al., 2015; Guedes da Silva et al., 2013).

Destaca-se também a contribuição da artropatia, sendo considerada a principal responsável pela morbidade e incapacidade funcional, consequência da ação direta do GH e do IGF-I e da alteração degenerativa secundária (Killinger et al., 2012; Colao et al., 2004).

1.3.2. Força Muscular Ventilatória na Acromegalia

As complicações respiratórias são responsáveis por 25% dos óbitos nesse grupo e responsáveis pela mortalidade três vezes maior do que na população geral (Ben-Shlomo & Melmed, 2008; Colao et al., 2004; Melmed, 2001). Alterações anatômicas comuns na acromegalia, como distorções em tecidos moles e em ossos craniofaciais e torácicos, podem provocar piora do padrão ventilatório, destacando-se a apneia obstrutiva do sono (Melmed, 2001).

Em um estudo dedicado à função pulmonar e à tomografia de tórax, em 2013, Camilo e colaboradores encontraram aumento da capacidade vital forçada (CVF), da capacidade pulmonar total (CPT), do volume residual (VR) e da resistência das vias aéreas (R_{VA}) em pacientes com acromegalia comparados ao grupo controle. Hiperinsuflação pulmonar, calcificação em vias aéreas e bronquiectasia foram os achados mais comuns (60%, 40% e 35%, respectivamente) por meio da tomografia computadorizada de alta resolução. Porém, estes achados não podem ser explicados (não apresentam correlação) pela função pulmonar, nem pelos níveis de GH e de IGF-I.

Sabe-se que a força muscular ventilatória é alterada em pacientes com acromegalia (Chanson & Salenave, 2008). Há redução significativa da pressão inspiratória máxima (Camilo et al., 2013) e da expiratória máxima nesta condição clínica comparada ao desempenho do grupo controle em relação aos seus respectivos preditos (Lopes et al., 2015; Camilo et al., 2013; Landelli et al., 1997).

1.3.3. Força Muscular Periférica na Acromegalia

Indivíduos com acromegalia apresentam musculatura hipertrofiada, porém sem vantagem funcional, associando-se à fraqueza muscular (Nagulesparen et al., 1976). Guedes da Silva e colaboradores (2013), por meio de dinamometria isocinética, encontraram força do quadríceps menor e sua fadigabilidade maior em pacientes com acromegalia do que no grupo controle.

1.4. Qualidade de Vida na Acromegalia

Labilidade de humor, indisposição e depressão são características comuns em pacientes com acromegalia. Os questionários de qualidade de vida, normalmente, são práticos, de baixo custo, auto-avaliativos e tornam-se fundamentais para maior conhecimento do indivíduo, possibilitando também o acompanhamento de sua evolução (Webb et al., 2002).

Para avaliação da qualidade de vida de pacientes com acromegalia há um questionário específico, o “Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia – AcroQol”. Na acromegalia ativa, encontra-se associação entre qualidade de vida, morbidade e mortalidade. Na controlada, estes desfechos são melhores. Encontram-se também associações entre qualidade de vida e artropatias (Miller et al., 2008; Biermasz et al., 2005).

1.5. Fadiga Geral na Acromegalia

A fadiga é uma manifestação clínica subjetiva, definida como cansaço extremo e persistente ou como exaustão física e/ou mental, com características diferentes das observadas na depressão e na fraqueza muscular (Pavan et al., 2007; Dittner et al., 2004). É relatada em 26% dos indivíduos com acromegalia (Drange et al., 2000), auxiliando no diagnóstico da doença e recomendada como avaliação de rotina (Katznelson et al., 2011). A não utilização de instrumentos adequados dificulta sua avaliação, sendo estes, normalmente, auto-avaliativos, como o *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F) e a *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS).

2. JUSTIFICATIVA

Avanços importantes da engenharia biomédica possibilitaram novas pesquisas de exame do pulso. Instrumentos não-invasivos como a AOP por tonometria por aplanção são avaliações práticas que permitem obter estas informações (Ünüböl et al., 2014; Graham et al., 2008) e possibilitam a avaliação de acometimento cardiovascular em estágios mais precoces que os marcadores clínicos atuais (Pizzi et al., 2013).

Com a evolução da doença, pacientes com acromegalia têm diminuição de força muscular periférica e capacidade funcional afetada com possíveis impactos em sua qualidade de vida (Guedes da Silva et al., 2013).

O presente estudo justifica-se pela necessidade do desenvolvimento do conhecimento das repercussões clínicas e funcionais da acromegalia. Sabe-se pouco a respeito da função arterial e da capacidade física dos indivíduos acometidos por esta condição clínica e, principalmente, quanto a seu impacto na funcionalidade, na qualidade de vida e na fadiga geral. A realização deste trabalho possibilita um maior conhecimento sobre a relação entre os aspectos relacionados à doença, o que potencialmente contribui para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para esta população.

3. OBJETIVO

Avaliar se o perfil hormonal, a função arterial e a capacidade física são preditores para a qualidade de vida, capacidade funcional e fadiga geral em pacientes com acromegalia.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Locais do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia da Respiração, do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), localizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e no corredor do quinto andar do mesmo hospital.

4.2. Tipo de estudo

Este estudo caracteriza-se como primário, observacional, clínico, transversal, analítico, não aleatorizado, aberto, centro único.

4.3. Critérios de Inclusão

O trabalho envolveu pacientes acompanhados no ambulatório médico de acromegalia do HUCFF/UFRJ, de ambos os gêneros, com idades superiores a 18 anos. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

4.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que não estavam em acompanhamento clínico regular ou que possuíam a classificação de acromegalia controlada por menos de seis meses.

Os pacientes com história de alteração de medicação nos últimos seis meses; de infecção respiratória no último mês; incapazes de realizar os exames propostos; e mulheres em período fértil sem uso de contraceptivo também foram excluídos.

4.5. Instrumentos Utilizados na Coleta de Dados

As avaliações seguem listadas no quadro abaixo:

Quadro 1 – Instrumentos Utilizados na Coleta de Dados

AVALIAÇÕES
Ficha de Avaliação
Balança com Bioimpedância Elétrica
AcroQoL
IPAQ
FACIT-F
MFIS
Análise da Onda de Pulso
Manovacuometria
Dinamometria de Membro Superior
TC6M

AcroQoL - Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia; IPAQ - Questionário Internacional de Atividade Física; FACIT-F - *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy*; MFIS - Escala de Impacto da Fadiga Modificada; TC6M - Teste de Caminhada de Seis Minutos.

4.5.1. Ficha de Avaliação

Após assinarem o TCLE, todos os indivíduos foram submetidos à anamnese por meio da ficha de avaliação (APÊNDICE 2), incluindo medidas antropométricas.

4.5.2. Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância Elétrica

A avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica é prática e não invasiva (Kyle et al., 2004). Foi utilizado o analisador de massa corporal (InBody 230, InBody Co., Ltd., Seoul, Korea), localizado no Laboratório de Fisiologia da Respiração, no HUCFF/UFRJ. O sistema é tetrapolar e o exame é realizado com o indivíduo em pé, descalço (figura 1).

Os participantes do estudo foram instruídos a ingerir, no mínimo, dois litros de água e evitar o uso de diuréticos um dia antes da avaliação; não puderam praticar exercícios físicos, ingerir cafeína, nem bebidas alcoólicas, no mínimo, 12 horas antes; retiraram os acessórios, principalmente os metálicos; e não puderam estar em período menstrual ou pré-menstrual no dia (Rodrigues et al., 2001) (ANEXO 1).



Figura 1. Paciente sendo submetido à avaliação da composição corporal por bioimpedância elétrica.

4.5.3. Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia – AcroQoL

Para avaliação da qualidade de vida foi utilizado o AcroQoL - na versão traduzida para o português do Brasil - um questionário de qualidade de vida validado e específico para pacientes com acromegalia, de 18 a 70 anos. Desenvolvido originalmente por Webb e colaboradores em 2001 (Webb et al., 2002), o questionário possui 22 itens, divididos em duas escalas: aspectos físicos (oito itens) e aspectos psicológicos (14 itens). A última é dividida em sub-escalas (7 itens cada): relacionadas à aparência física e ao impacto da doença sobre as relações pessoais do indivíduo. O questionário é autoavaliativo, a pontuação é de um a cinco para cada item e quanto menor a pontuação, pior a qualidade de vida (Badia et al., 2004) (ANEXO 2).

4.5.4. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

O Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ) foi criado pela OMS em 1998 a fim de avaliar quantitativamente os níveis de atividade física dos indivíduos. Possui a versão original (longa) e a curta, com validade e reprodutibilidade similares (Ceschini et al., 2009; Guedes et al., 2005). Foi aplicada a versão curta, validada para o Brasil (Matsudo et al., 2001), composta por oito perguntas, sendo respondidas pelo próprio participante (Vespasiano et al., 2012) (ANEXO 3).

4.5.5. Escalas de Fadiga Geral

A fadiga geral foi avaliada por meio de *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT-F) (ANEXO 4) e da Escala de Impacto da Fadiga (*Modified Fatigue Impact Scale* - MFIS) (ANEXO 5).

A primeira é uma escala específica de avaliação de fadiga, considerada multidimensional, de fácil aplicação, autopreenchida. São 13 perguntas e cada uma varia de zero a 4 pontos e quanto menor a pontuação, maior a fadiga (Mosher & Duhamel, 2012), na versão em português do Brasil. Desenvolvida inicialmente para doenças oncológicas e crônicas em geral, posteriormente estendeu-se a diversas condições clínicas (Yellen et al., 1997).

A MFIS também é específica para avaliação de fadiga. Desenvolvida para esclerose múltipla, estendeu-se a outras condições clínicas (Pavan et al., 2007), assim como a FACIT-F. Preenchida pelo próprio participante, é a versão modificada da FIS, mais curta, validada para o Brasil (Pavan et al., 2007), possui 21 perguntas, com três domínios: função cognitiva, física e psicossocial. Quanto menor a pontuação, menor a fadiga (Parks et al., 2012).

4.5.6. Análise da Onda de Pulso (AOP)

Os sinais de ondas de pulso foram da artéria radial e captados não-invasivamente por meio do sistema AFA desenvolvido por de Sá Ferreira (2009). O sistema consiste em transdutores piezelétricos presos com tiras de velcro conectados a um pré-amplificador desenvolvido em estudos anteriores. Esse circuito está ligado a uma placa de aquisição modelo USB-6009 de 14 bits (National Instruments, Dallas, TX, EUA), conectada a um computador. A taxa de amostragem utilizada foi de 1,0 kHz por canal. Para gravar e processar os sinais, foi utilizado o programa desenvolvido em linguagem LabVIEW (National Instruments, Dallas, TX, EUA) versão 8.0 para Windows (Microsoft Corporation, Seattle, WA, EUA).

O protocolo seguiu as recomendações de Van Bortel e colaboradores (2002). A PA foi aferida por aparelho de pressão arterial digital automático de braço e o indivíduo repousou em decúbito dorsal por cinco a dez minutos para estabilização hemodinâmica.

Antes das gravações, os sinais foram monitorados para garantir a boa qualidade dos mesmos e a ausência de artefatos de movimento (figura 2). Os transdutores piezelétricos eram posicionados na pele sobre as artérias braquial (cotovelo) e radial (punho), ambas no antebraço direito. Os sinais foram gravados simultaneamente por pelo menos 30 segundos para compor mais de um ciclo respiratório e reduzir as influências de rápida duração.

Inicialmente, a VOP de cada indivíduo foi calculada na sequência de pelo menos 10 batimentos sequenciais. Após seu cálculo, a CA e o $IR_{1,2}$ foram estimados nos mesmos supracitados.



Figura 2. Sinais da análise da onda de pulso.

4.5.7. Manovacuumetria

A manovacuumetria tem por objetivo a obtenção das pressões respiratórias estáticas. Este método foi realizado por meio da avaliação da força muscular respiratória, aferindo-se a pressão inspiratória máxima ($PI_{m\acute{a}x.}$) e a pressão expiratória máxima ($PE_{m\acute{a}x.}$).

A verificação da $PI_{m\acute{a}x.}$ foi realizada partindo-se do volume residual (VR) e da $PE_{m\acute{a}x.}$, partindo-se da CPT, em manovacuumetro analógico (modelo 611.10.063, Wika do Brasil Indústria e Comércio LTDA., Iperó, SP - Brasil). O bocal apresentava um orifício de 2 mm, objetivando dissipar as pressões geradas pela musculatura da face e da orofaringe. Para realização do teste, o indivíduo permaneceu sentado, com o tronco ereto e pés paralelos.

Durante o teste, tanto para verificação da $PI_{m\acute{a}x.}$, como para verificação da $PE_{m\acute{a}x.}$, o esforço ventilatório foi mantido por aproximadamente 3 segundos, sendo o paciente orientado a gerar a pressão com a musculatura ventilatória. Foram realizados, no mínimo, três aferições e, no máximo, seis, aproveitando-se a melhor, com intervalo de um minuto e trinta segundos entre cada verificação (Martyn et al., 1987) (figura 3).

Para determinação das pressões respiratórias máximas preditas foram utilizadas as equações de regressão idealizada por Neder e colaboradores (1999), conforme a tabela 1:

Tabela 1 - Equações para determinação das pressões inspiratória e expiratória máxima em homens e em mulheres

PI_{max} (homens)	155,3 - (0,80 x idade), EPE = 17,3
PE_{max} (homens)	165,3 - (0,81 x idade), EPE = 15,6
PI_{max} (mulheres)	110,4 - (0,49 (idade), EPE = 9,1
PE_{max} (mulheres)	115,6 - (0,61 x idade), EPE = 11,2

PI_{máx} = Pressão inspiratória máxima; PE_{máx} = Pressão expiratória máxima; EPE = Erro Padrão de Estimativa; Idade em anos. Adaptado de *Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation* (Neder et al., 1999).



Figura 3. Paciente sentado, realizando a manobra para avaliação da força muscular ventilatória.

4.5.8. Dinamometria de Membro Superior

A dinamometria de membro superior avalia a força de preensão manual. Foi utilizado o dinamômetro hidráulico de mão (modelo SH5001, SAEHAN Corporation, Yangdeok-Dong, Masan, South Korea), de acordo com as recomendações da *American Society of Hand Therapists* (ASHT).

Os participantes ficaram sentados confortavelmente, com o ombro levemente aduzido, cotovelo flexionado a 90° e o antebraço e punho em posição neutra (Bohannon et al., 2006) (figura 4).

Foram realizadas três tentativas máximas em cada braço de forma alternada e com duração de contração de 3 segundos e com período de descanso de 60 segundos entre as tentativas, sendo registrado para as análises o melhor resultado obtido. Os sujeitos foram instruídos a realizar a preensão manual com a maior força possível sem que o braço ou o corpo saia da posição. Os resultados foram registrados em quilograma-força (kgf).

As equações de referência para predição da força de preensão manual em uma população de brasileiros de 18 a 71 anos propostas por Neves e colaboradores (2017) seguem abaixo. A equação 1 determina a FPM na mão dominante (MD) e a equação 2, a FPM na mão não-dominante (MND).

Equação 1:

$$MD = 20,108 \times \text{altura} + 0,083 \times \text{peso} + 13,265 \times \text{gênero} - 8,737$$

Equação 2:

$$MND = 9,23 \times \text{altura} + 0,086 \times \text{peso} + 14,671 \times \text{gênero} + 5,904$$

MD e MND em kgf; altura em metros; peso em kg; gênero: homens = 1 e mulheres = 0



Figura 4. Posicionamento durante a dinamometria isométrica de membro superior.

4.5.9. Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M)

O TC6M é tecnicamente simples, de baixo custo, facilmente reproduzível e bem padronizado. Associadas à verificação da distância percorrida, são mensuradas a dispneia em esforço, por meio da escala de BORG (ANEXO 6), a frequência cardíaca (FC) e a saturação de oxigênio (ATS, 2002).

O TC6M foi realizado no corredor do quinto andar do HUCFF, plano, de 50 metros, com distâncias demarcadas a cada metro. O paciente foi orientado a caminhar o mais rápido possível durante os seis minutos de teste e deveria estar com as vestimentas adequadas para a realização do exame. Foi avaliado por um examinador que cronometrou o tempo e informou cada minuto passado ao paciente (ATS, 2002). Houve acompanhamento da PA, da FC, da SpO₂ e da escala modificada de BORG, seguindo as recomendações da American Thoracic Society (2002) (figura 5).

As medidas da SpO₂ e da FC foram obtidas por oxímetro de pulso portátil (modelo SB100; Rossmax InnoTek Corp., Taipei, 114, Taiwan), com sensor posicionado no 3º dedo da mão direita, sendo a leitura determinada após estabilização do sinal e, no mesmo momento, foi obtido o grau de dispneia, pela escala de BORG.

O cálculo dos valores previstos para distância percorrida no teste foi realizado de acordo com a equação de Britto e colaboradores (2013), pois esta foi desenvolvida utilizando preditores considerados importantes, com tamanho de amostra e faixa etária maiores; determinando-se o percentual do previsto para cada teste realizado, como segue abaixo:

$$\text{Previsto (m)} = 890,46 - (6,11 \times \text{idade}) + (0,0345 \times \text{idade}^2) + (48,87 \times \text{gênero}) - (4,87 \times \text{IMC})$$

Idade em anos; altura em cm; gênero: homens = 1 e mulheres = 0; IMC em kg/m²



Figura 5. Avaliação do paciente percorrendo o corredor de 50 metros durante o teste de caminhada de seis minutos.

5. PROPOSTA DE ATIVIDADES E TRABALHO

Todos os indivíduos da pesquisa assinaram o TCLE e passaram por uma sequência de avaliações que aconteceram no HUCFF/UFRJ, em uma manhã.

O teste de caminhada de seis minutos, última avaliação do protocolo a ser realizada, foi no quinto andar do HUCFF e as outras avaliações (ficha de avaliação, AcroQoL, IPAQ, FACIT-F, MFIS, análise da composição corporal por bioimpedância, análise da onda de pulso, dinamometria de membro superior e manovacuometria) ocorreram no Laboratório de Fisiologia da Respiração, localizado no terceiro andar do mesmo hospital. Os dados descritivos das variáveis foram analisados (APÊNDICE 3).

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa *Sigmastat 3.1* (SYSTAT Software Inc., Point Richmond, CA, USA). Foram testados modelos de regressão linear múltipla para predição da MFIS, comparando-se a combinação das diferentes variáveis avaliadas em relação ao coeficiente de determinação. A significância estatística foi considerada quando $P < 0,05$.

7. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) sob o número de CAAE 53678316.9.0000.5235 e o número de parecer 1.550.129 (ANEXO 7), seguindo as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece os preceitos éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012) e seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinki. Antes da realização de qualquer procedimento, todos os pacientes ou seus responsáveis foram informados sobre os objetivos e os procedimentos do estudo e foram orientados a assinar o TCLE.

As informações obtidas estão mantidas em sigilo absoluto. São garantidos o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa. Todos os indivíduos foram informados que estariam livres para abandonar o estudo no momento que assim desejassem.

8. AGRADECIMENTOS

Esse estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ - Brasil).

9. REFERÊNCIAS

Acevedo, K., Aguilar-Pacheco, P. E., Arellano-Montaño, S., Bastidas-Adrián, M. Y., Domínguez, B., García, A. R., ... & Jervis, P. (2010). Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa «Epiacro».

Akutsu, H., Kreutzer, J., Wasmeier, G., Ropers, D., Rost, C., Möhlig, M., ... & Schöfl, C. (2010). Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *European Journal of Endocrinology*, 162(5), 879-886.

Asmar, R., Benetos, A., Topouchian, J., Laurent, P., Pannier, B., Brisac, A. M., ... & Levy, B. I. (1995). Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement validation and clinical application studies. *Hypertension*, 26(3), 485-490.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(1), 111.

Badia, X., Webb, S. M., Prieto, L., & Lara, N. (2004). Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health and quality of life outcomes*, 2(1), 1.

Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008). Acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 101-122.

Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Smit, J. W., Romijn, J. A., & Roelfsema, F. (2005). Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 2731-2739.

Bohannon, R. W., Peolsson, A., Massy-Westropp, N., Desrosiers, J., & Bear-Lehman, J. (2006). Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. *Physiotherapy*, 92(1), 11-15.

Bramwell, J. C., & Hill, A. V. (1922). The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 93(652), 298-306.

Britto, R. R., Probst, V. S., Andrade, A. F., Samora, G. A., Hernandez, N. A., Marinho, P. E., ... & Parreira, V. F. (2013). Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian journal of physical therapy*, 17(6), 556-563.

Burton, T., Le Nestour, E., Neary, M., & Ludlam, W. H. (2016). Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*, 1-6.

Camilo, G. B., Guimarães, F. S., Silva, D. P. G., Mogami, R., Kasuki, L., Gadelha, M. R., ... & Lopes, A. J. (2013). Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 8(1), 1.

Ceschini, F. L., Andrade, D. R., Oliveira, L. C., Araújo Júnior, J. F., & Matsudo, V. K. (2009). Prevalence of physical inactivity and associated factors among high school students from state's public schools. *Jornal de Pediatria*, 85(4), 301-306.

Chanson, P., & Salenave, S. (2008). Acromegaly. *Orphanet journal of rare diseases*, 3(1), 17..

Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., & Lombardi, G. (2004). Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews*, 25(1), 102-152.

Colao, A., Spinelli, L., Cuocolo, A., Spiezia, S., Pivonello, R., Di Somma, C., ... & Lombardi, G. (2002). Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(7), 3097-3104.

Cury, M. L. C. D. A., Fernandes, J. C., Machado, H. R., Elias, L. L., Moreira, A. C., & Castro, M. D. (2009). Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(1), 31-39.

da Costa Rosaa, T. E., Benício, M. H. D. A., & do Rosário Dias, M. (2003). Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev saúde pública*, 37(1), 40-8.

Dekkers, O. M., Biermasz, N. R., Pereira, A. M., Romijn, J. A., & Vandebroucke, J. P. (2008). Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1), 61-67.

de Sá Ferreira, A., Barbosa Filho, J., Cordovil, I., & de Souza, M. N. (2012). Noninvasive pressure pulse waveform analysis of flow-mediated vasodilation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7(6), 616-621.

de Sá Ferreira, A., Barbosa Filho, J., Cordovil, I., & de Souza, M. N. (2009). Three-section transmission-line arterial model for noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomedical Signal Processing and Control*, 4(1), 2-6.

de Sá Ferreira, A., & Lopes, A. J. (2013). Pulse waveform analysis as a bridge between pulse examination in Chinese medicine and cardiology. *Chinese journal of integrative medicine*, 19(4), 307-314.

Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004). The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Journal of psychosomatic research*, 56(2), 157-170.

Donangelo, I., Une, K., & Gadelha, M. (2003). Diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 47(4), 331-346.

dos Santos Silva, C. M., Gottlieb, I., Volschan, I., Kasuki, L., Warszawski, L., Balarini Lima, G. A., ... & Gadelha, M. R. (2015a). Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4447-4455.

dos Santos Silva, C. M., Lima, G. A. B., Volschan, I. C. M., Gottlieb, I., Kasuki, L., Neto, L. V., & Gadelha, M. R. (2015b). Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine*, 50(3), 749-755.

Drange, M. R., Fram, N. R., Herman-Bonert, V., & Melmed, S. (2000). Pituitary Tumor Registry: A Novel Clinical Resource 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(1), 168-174.

Fedrizzi, D., & Czepielewski, M. A. (2008). Distúrbios cardiovasculares na acromegalia:[revisão]. *Arq. bras. endocrinol. metab*, 52(9), 1416-1429.

Ferreira AS. Comportamento da Velocidade de Onda de Pulso e da Complacência Estimada em Modelo Experimental e Indivíduos Normais e Hipertensos. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2002.

Ferreira, A. S., Santos, M. A. R., Barbosa Filho, J., Cordovil, I., & Souza, M. N. (2004). Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiological measurement*, 25(1), 37.

Giustina, A., Boni, E., Romanelli, G., Grossi, V., & Giustina, G. (1995). Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *The American journal of cardiology*, 75(15), 1042-1047.

Giustina, A., Chanson, P., Bronstein, M. D., Klibanski, A., Lamberts, S., Casanueva, F. F., ... & Melmed, S. (2010). A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(7), 3141-3148.

Graham, M. R., Evans, P., Davies, B., & Baker, J. S. (2008). Arterial pulse wave velocity, inflammatory markers, pathological GH and IGF states, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Vascular health and risk management*, *4*(6), 1361.

Guedes da Silva, D. P., Guimarães, F. S., Dias, C. M., Guimarães, S. D. A., Kasuki, L., Gadelha, M. R., ... & Lopes, A. J. (2013). On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs?. *Journal of physical therapy science*, *25*(11), 1497-1501.

Guedes, D. P., Lopes, C. C., & Guedes, J. E. R. P. (2005). Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte*, *11*(2), 151-8.

Iandelli, I., Gorini, M., Duranti, R., Bassi, F., Misuri, G., Pacini, F., ... & Scano, G. (1997). Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. *European Respiratory Journal*, *10*(5), 977-982.

Katznelson, L., Atkinson, J., Cook, D., Ezzat, S., Hamrahian, A., & Miller, K. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocrine practice*.

Katznelson, L., Laws Jr, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. (2014). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(11), 3933-3951.

Killinger, Z., Kužma, M., Sterančáková, L., & Payer, J. (2012). Osteoarticular changes in acromegaly. *International journal of endocrinology*, 2012.

Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ... & Scharfetter, H. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*, 23(5), 1226-1243.

Lie, J. T., & Grossman, S. J. (1980). Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *American heart journal*, 100(1), 41-52.

Lopes, A. J., da Silva, D. P. G., de Sá Ferreira, A., Kasuki, L., Gadelha, M. R., & Guimarães, F. S. (2015). What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients?. *Journal of physical therapy science*, 27(3), 719.

Martyn, J. B., Moreno, R. H., Pare, P. D., & Pardy, R. L. (1987). Measurement of Inspiratory Muscle Performance with Incremental Threshold Loading 1, 2. *American Review of Respiratory Disease*, 135(4), 919-923.

Matsuda, Y., Kawate, H., Matsuzaki, C., Sakamoto, R., Abe, I., Shibue, K., ... & Takayanagi, R. (2013). Reduced arterial stiffness in patients with acromegaly: non-invasive assessment by the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Endocrine journal*, 60(1), 29-36.

Matsudo, S., Araújo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., Oliveira, L. C., & Braggion, G. (2001). International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reability in Brazil. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*, 6(2), 5-18.

Matta, M. P., & Caron, P. (2003). Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary*, 6(4), 203-207.

Melmed, S. (2001). CLINICAL PERSPECTIVE: Acromegaly and Cancer: Not a Problem?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(7), 2929-2934.

Melmed, S. (2006). Acromegaly. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2558-2573.

Miller, A., Doll, H., David, J., & Wass, J. (2008). Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 158(5), 587-593.

Mosca, S., Paolillo, S., Colao, A., Bossone, E., Cittadini, A., Iudice, F. L., ... & Trimarco, B. (2013). Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *International journal of cardiology*, 167(5), 1712-1718.

Mosher, C. E., & DuHamel, K. N. (2012). An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psycho-Oncology*, 21(1), 100-107.

Muhammad, A., van der Lely, A. J., & Neggers, S. J. C. M. M. (2015). Review of current and emerging treatment options in acromegaly. *Review of current and emerging treatment options in acromegaly* 362, 362.

Munir, S., Guilcher, A., Kamalesh, T., Clapp, B., Redwood, S., Marber, M., & Chowienczyk, P. (2008). Peripheral augmentation index defines the relationship between central and peripheral pulse pressure. *Hypertension*, 51(1), 112-118.

Nagulesparen, M., Trickey, R., Davies, M. J., & Jenkins, J. S. (1976). Muscle changes in acromegaly. *Br Med J*, 2(6041), 914-915.

Naves, L. A., Porto, L. B., Rosa, J. W. C., Casulari, L. A., & Rosa, J. W. C. (2015). Geographical information system (GIS) as a new tool to evaluate epidemiology based on spatial analysis and clinical outcomes in acromegaly. *Pituitary*, 18(1), 8-15.

Neder, J. A., Andreoni, S. L. M. C., Lerario, M. C., & Nery, L. E. (1999). Reference values for lung function tests: II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32(6), 719-727.

Neves, R.S., Lopes A.J., Menezes S.L.S., Lima T.R.L., Ferreira A.S., & Guimarães, F.S. (2017). Hand grip strength in healthy Young and older brazilian adults: development of a linear prediction model using simple anthropometric variables. *Kinesiology, In Press*.

Nogueira, S. L., Ribeiro, R. C., Rosado LEFPL, F. S., Ribeiro, A. Q., & Pereira, E. T. (2010). Fatores determinantes da capacidade funcional em idosos longevos. *Rev Bras Fisioter*, 14(4), 322-9.

Oliver, J. J., & Webb, D. J. (2003). Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23(4), 554-566.

O'Rourke, M. F., Pauca, A., & Jiang, X. J. (2001). Pulse wave analysis. *British journal of clinical pharmacology*, 51(6), 507-522.

Paisley, A. N., Banerjee, M., Rezai, M., Schofield, R. E., Balakrishnannair, S., Herbert, A., ... & Cruickshank, J. K. (2011). Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1486-1492.

Parks, N. E., Eskes, G. A., Gubitz, G. J., Reidy, Y., Christian, C., & Phillips, S. J. (2012). Fatigue impact scale demonstrates greater fatigue in younger stroke survivors. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 39(05), 619-625.

Pavan, K., Schmidt, K., Marangoni, B., Mendes, M. F., Tilbery, C. P., & Lianza, S. (2007). Esclerose múltipla: adaptação transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr*, 65(3a), 669-73.

Pizzi, O. L., Brandão, A. A., Pozzan, R., Magalhães, M. E. C., Campana, E. M. G., Fonseca, F. L., ... & Brandão, A. P. (2013). Velocidade da onda de pulso, pressão arterial e adipocitocinas em adultos jovens: estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*, 100(1), 60-6.

Rodrigues, M. N., Silva, S. C. D., Monteiro, W. D., & Farinatti, P. D. T. V. (2001). Estimativa da gordura corporal através de equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. *Rev Bras Med Esporte*, 7(4), 125-131.

Rosario, P. W. (2010). Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54(5), 477-481.

Smith, J. C., Lane, H., Davies, N., Evans, L. M., Cockcroft, J., Scanlon, M. F., & Davies, J. S. (2003). The effects of depot long-acting somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2556-2561.

Ünüböl, M., Güney, E., Türe, M., & Eryilmaz, U. (2014). Mean platelet volume and arterial stiffness in patients with acromegaly. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 14(5), 456.

Vespasiano, B. D. S., Dias, R., & Correa, D. A. (2012). A utilização do questionário internacional de atividade física (IPAQ) como ferramenta diagnóstica do nível de aptidão física: uma revisão no Brasil-DOI: <http://dx.doi.org/10.15600/2238-1244/sr.v12n32p49-54>. *Saúde em Revista*, 12(32), 49-54.

Van Bortel, L. M., Duprez, D., Starmans-Kool, M. J., Safar, M. E., Giannattasio, C., Cockcroft, J., ... & Thuillez, C. (2002). Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension*, 15(5), 445-452.

Vieira Neto, L., Abucham, J., Araujo, L. A. D., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Czepielewski, M. A., ... & Vilar, L. (2011). Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of endocrinology and metabolism*. São Paulo. Vol. 55, n. 2 (mar. 2011), p. 91-105.

Volschan, I. C. M., Kasuki, L., Silva, C. M. S., Alcantara, M. L., Saraiva, R. M., Xavier, S. S., & Gadelha, M. R. (2017). Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. *Pituitary*, 20(3), 349-357.

Webb, S. M., Prieto, L., Badia, X., Albareda, M., Catala, M., Gaztambide, S., ... & Halperin, I. (2002). Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clinical endocrinology*, 57(2), 251-258.

Yaron, M., Izhakov, E., Sack, J., Azzam, I., Osher, E., Tordjman, K., ... & Greenman, Y. (2016). Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary*, 1-10.

Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., Blendowski, C., & Kaplan, E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of pain and symptom management*, 13(2), 63-74.

10. PRODUÇÕES

10.1. Manuscrito 1

Archives of Endocrinology and Metabolism



CLINICAL AND FUNCTIONAL VARIABLES CAN PREDICT GENERAL FATIGUE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: AN EXPLANATORY MODEL APPROACH

Journal:	<i>Archives of Endocrinology and Metabolism</i>
Manuscript ID:	AEM-2018-0120
Manuscript Type:	ORIGINAL ARTICLES
Date Submitted by the Author:	26-May-2018
Complete List of Authors:	Michalski, André; Centro Universitario Augusto Motta, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação Ferreira, Arthur; Centro Universitario Augusto Motta, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação Kasuki, Leandro; Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Gadelha, Mônica ; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Lopes, Agnaldo; Centro Universitario Augusto Motta, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação Guimaraes, Fernando; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Physical Therapy; Centro Universitario Augusto Motta, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação
Keyword:	Acromegaly, pulse wave analysis, fatigue, exercise tests, muscle strength

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2 **CLINICAL AND FUNCTIONAL VARIABLES CAN PREDICT GENERAL FATIGUE IN PATIENTS**
3 **WITH ACROMEGALY: AN EXPLANATORY MODEL APPROACH**
4

5
6
7 **ABSTRACT**
8

9
10 **Introduction:** Acromegaly is a chronic systemic disease caused by excessive production of growth hormone
11 (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I). Patients with acromegaly usually present with general fatigue,
12 however, there are no studies that have identified its explanatory factors in this population.
13

14 **Objective:** To evaluate whether the hormonal profile, arterial function, and physical capacity are predictors of
15 fatigue in patients with acromegaly.
16

17 **Methods:** This is a Cross-sectional study including 23 patients. The subjects underwent a general fatigue
18 assessment (MFIS questionnaire); serum GH and IGF-1 measurements; pulse wave analysis, comprising pulse
19 wave velocity (PWV), arterial compliance (AC) and reflection index (IR_{1,2}); dominant upper limb dynamometry
20 (DYN) and the 6-minute walking distance test (6MWT). Multiple linear regression models were used to identify
21 predictors for MFIS. The coefficient of determination R² was used to assess the quality of the models' fit. The
22 best model was further analyzed using the calibration plot and the limits of agreement plot.
23

24 **Results:** The mean±SD values for the participants age, MFIS, PWV, AC, IR_{1,2}, DYN and the distance in the
25 6MWT were 49.4±11.2 years, 31.2±18.9 score, 10.19±2.34 m/s, 1.08±0.46 x10⁶ cm⁵/din, 85.3±29.7%, 33.9±9.3
26 kgf and 603.0±106.1 m, respectively. The best predictive model (R²=0.378, R² adjusted=0.280, standard
27 error=16.1 and P=0.026) comprised the following regression equation: MFIS = 48.85 - (7.913 x IGF-I) + (1.483
28 x AC) - (23.281 x DYN).
29

30 **Conclusion:** Hormonal, vascular and functional variables can predict the general fatigue of patients with
31 acromegaly.
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2 **CLINICAL AND FUNCTIONAL VARIABLES CAN PREDICT GENERAL FATIGUE IN PATIENTS**
3 **WITH ACROMEGALY: AN EXPLANATORY MODEL APPROACH**
4

5
6 **INTRODUCTION**
7

8 Acromegaly is a chronic endocrine disease characterized by excessive production of growth hormone
9 (GH) and insulin-like growth factor type I (IGF-I) (1). The insidious process and the difficulty of recognizing its
10 clinical characteristics by health professionals delay the diagnosis. Usually, patients are diagnosed 8 to 10 years
11 after their first clinical manifestations, and the disease is more common between 30 and 50 years of age. There is
12 no significant propensity to gender (2). Clinical manifestations may progress gradually to facial and extremity
13 deformities, as well as musculoskeletal, cardiac, respiratory and metabolic dysfunction, and early death. In
14 acromegaly, the normalization of GH and IGF-I levels is associated with clinical improvement (3–7).
15
16
17
18
19
20
21
22

23 Although the assessment of fatigue in individuals with acromegaly is recommended (8), the non-use of
24 adequate instruments makes it difficult. Fatigue is a subjective symptom, typically defined as extreme and
25 persistent tiredness or physical and mental exhaustion, with characteristics different from those observed in
26 depression or muscle weakness (9,10). It is adequately measured by using self-report questionnaires, in which
27 the individual describes and punctuates the symptoms. One of these instruments is the Modified Fatigue Impact
28 Scale (MFIS), which facilitates the understanding of fatigue and its impact (9).
29
30
31
32
33
34

35 Despite the physiopathology of general fatigue in acromegaly is not clear (11), its identification assists in
36 the diagnosis (8), since it is a common manifestation of the disease (12–15). In the study of Woodhouse and cols.
37 (11), the authors speculated that muscle fibers type, muscle strength, physical capacity and hormone levels might
38 play a role in the fatigue complaints in patients with GH deficiency or excess. However, there are no conclusive
39 studies that have identified the determining factors of fatigue in this population. We hypothesized that GH and
40 IGF-I levels, peripheral arterial function, muscle strength, and functional capacity are associated with fatigue
41 scores in such population. Therefore, this study aimed to evaluate whether the hormonal profile, arterial
42 function, and physical capacity are predictors of fatigue in patients with acromegaly.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

METHODS

Participants

This was a cross-sectional study with a cohort of patients with acromegaly performed between September 2016 and May 2017. Consecutive subjects aged over 18 years were recruited at the Acromegaly Clinic of the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil. They were included if a diagnosis was confirmed by an IGF-I level above the age-adjusted upper limit of normal range, and assessment of the absence of GH suppression <1.0 ng/mL during the oral glucose tolerance test. The disease was considered controlled, after treatment, in the presence of a random GH level below 1.0 ng/mL and of an IGF-I level within the age-adjusted reference range. Active disease was considered when IGF-I levels were above the upper limit of the age-specific range of normality or GH levels remained above 1.0 ng/mL (16). Patients with any of the following conditions were excluded from the study: without regular clinical follow-up, classification of controlled acromegaly for less than six months, severe joint pain, history of medication change in the last six months, respiratory infection in the last month, unable to perform the proposed tests and women in fertile period without contraceptive use.

All participants signed the Informed Consent Form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center (UNISUAM), under the number CAAE 53678316.9.0000.5235.

Explanatory (independent) assessments

The non-invasive pulse wave analysis (PWA) was used to assess the pulse wave velocity (PWV), arterial compliance (AC) and reflection index ($IR_{1,2}$). The brachial and radial arterial pulse wave signals were captured through the AFA system (17) for PWV calculation, whereas the same pressure pulse signals were used to determine AC using a four-element Windkessel model. The system consists of piezoelectric transducers fastened with Velcro straps and connected to a preamplifier. This circuit is coupled to a USB-6009 14-bit model acquisition board (National Instruments, Dallas, TX, USA), connected to a computer. The sampling rate was 1.0

1 kHz per channel. The signals were recorded and processed using a program developed in LabVIEW language
2
3
4 (National Instruments, Dallas, TX, USA), version 8.0 for Windows (Microsoft Corporation, Seattle, WA, USA).
5

6
7 The isometric dominant upper limb dynamometry (DYN) was measured using a handheld hydraulic
8
9 dynamometer (model SH5001, SAEHAN Corporation, Yangdeok-Dong, Masan, South Korea), according to the
10
11 American Society of Hand Therapists (ASHT) recommendations. The subject was sitting comfortably,
12
13 positioned with the shoulder slightly adducted, elbow flexed at 90° and forearm and wrist in neutral position
14
15 (18). Three maximal attempts were made in each arm alternately, with contraction duration of three seconds and
16
17 with a rest period of 60 seconds between the trials. The best result obtained was recorded for analysis. The
18
19 predicted value for manual grip strength was set according to the equation of Neves et al. (2017) (19) for the
20
21 Brazilian population.
22

23
24 The six-minute walking test (6MWT) followed the American Thoracic Society recommendations (20). It
25
26 was carried out in a 50-meters level corridor. The total distance (6MWD), dyspnea (as measured by the BORG
27
28 scale), heart rate (HR) and oxygen saturation were recorded (20). The distance predicted values were calculated
29
30 according to the equation of Britto et al. (2013) (21) for the Brazilian population.
31
32

33 34 35 36 **Outcome (dependent) assessments**

37
38 The general fatigue was recorded using the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (9). It has 21
39
40 questions, comprising three domains: cognitive, physical and psychosocial function. The lower the score, the
41
42 lower the fatigue (22).
43

44 45 46 47 **Statistics**

48
49 Descriptive analysis was performed using mean \pm SD or frequency (absolute, %) depending on the
50
51 variable type. Several models were tested with laboratory (IGF-I), vascular (PWV, AC and IR_{1,2}) and functional
52
53 (DYN and 6MWT) variables used as predictors of MFIS. A forward stepwise method was applied, using the
54
55 determination coefficients (R^2) value as an estimate of linear model fit. All analyzes were performed using the
56
57

4

1
2 Sigstastat 3.1 program (SYSTAT Software Inc., Point Richmond, CA, USA). Calibration was verified by an
3
4 assessment of the calibration plot (measured vs. predicted, along with regression lines showing the slope and
5
6 intercept) and the limits of agreement (LOA) plot (23).
7
8
9

10 RESULTS

11 Sample Characteristics

12
13
14
15
16
17 Of the 27 recruited patients, four were excluded because of outdated IGF-I recordings (n = 3) and low
18
19 quality of the PWA signal (n = 1). Seventeen presented with active disease, while six with controlled disease.
20
21 The sample included 14 women and nine men, with a mean age of 49.4 ± 11.2 years. The explanatory
22
23 (independent) variables such as IGF-I, DYN, and 6MWD, which have predicted values, were normalized by
24
25 obtained-predicted ratio. PWV, AC, and $IR_{1,2}$ don't have predicted values. The general characteristics of the
26
27 patients are shown in Table 1, and the univariate correlations between MFIS and the predictors are shown in
28
29 Table 2.
30
31
32

33 The predictive model

34
35 The model for MFIS was evaluated using hormonal variables (IGF%), peripheral vascular integrity
36
37 (PWV, AC or $IR_{1,2}$) and physical capacity (DYN_0/DYN_p or $6MWD_0/6MWD_p$) (Table 3). Six multivariate linear
38
39 regression models for general fatigue (MFIS) were tested (Table 3). The predictive model with best fit for MFIS
40
41 showed $R^2=0.378$; R^2 adjusted=0.280; Standard error estimate=16.081; and $P=0.026$. The regression equation
42
43 was:

$$44 \text{ MFIS} = 48.855 - (7.913 \times \text{IGF}\%) + (1.483 \times \text{AC}) - (23.281 \times \text{DYN}_0/\text{DYN}_p).$$

45 Model calibration

46
47
48
49
50
51
52 There was no obvious relationship between the bias and the mean (Fig.1, bottom) in the MFIS model;
53
54 the SD for the bias was 0.0 ± 14.9 score (Fig.1, bottom), indicating that the estimate was accurate. The 95% CI
55
56 for the bias was -6.5 to 6.5 score, and the LOA and respective 95% CI for the lower and upper LOA were -29.3
57
58
59
60

1
2 score [-40.5; -18.1] and 29.3 score [18.1; 40.5], respectively. These intervals are somewhat wide and reflect both
3
4 the sample size and the moderate variation in the differences.
5
6
7

8 DISCUSSION

9
10 The present study used the MFIS to develop predictive models of general fatigue in subjects with
11 acromegaly. Along with IGF-I levels, arterial compliance and hand grip dynamometry were important predictors
12 for the model with the best fit. Furthermore, IGF% was an independent predictor in five of the six presented
13 models. Since the GH secretion is pulsatile, individuals without the disease may have peaks and, in turn, patients
14 with acromegaly may present values considered low. Thus, attention is required, since there are no reference
15 ranges for baseline GH. To the other side, IGF-I has no pulsatile secretion or circadian variation, helping to
16 identify and characterize the disease (1). The *Immulite 2000* assay determined reference values for IGF-I
17 according to different ages of the Brazilian population (24).
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 Several issues remain unanswered regarding the cardiovascular complications and their prognostic
28 implications in acromegaly (25). The increase in the concentration of GH and IGF-I is associated with arterial
29 stiffness (3). In this way, variables of arterial function are important for the early evaluation of these patients. In
30 our study, the peripheral arterial function was tested by the PWA (PWV, AC and IR_{1,2}). PWV varies in direct
31 proportion to the tension on the arterial wall (26), whilst IR_{1,2} is the measurement of pulse wave reflection used
32 to assess total vascular resistance (27). AC is an indicator of arterial stiffness along the path traveled by the pulse
33 wave during its propagation (28). Since PWV is associated with cardiovascular diseases in different populations,
34 it is considered a gold standard for assessing arterial stiffness, along with known risk factors (29). However,
35 different from AC, PWV and IR_{1,2} were not predictors of MFIS when combined with hormonal profile and
36 physical capacity in our study. It is likely that the high variability of PWV and IR_{1,2} has determined a greater
37 dispersion of the data excluding these variables as predictors. The association between vascular impairment and
38 muscle function is well known. Increased risk of peripheral vascular disease progressively restricts perfusion
39 adaptability in skeletal muscle microcirculation (30). It is possible that these vascular impairments play a role in
40 the fiber type changes and muscle dysfunction in these patients, contributing to higher fatigue scores. In this
41 way, many authors observed that patients with acromegaly present with impaired muscle function and exercise
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2 intolerance (12,31,32). As these variables may be associated with general fatigue, Walchan et al. (31) evaluated
3
4 a correlation between muscle function variables and Fatigue Impact Scale (FIS). Although they didn't find an
5
6 association with hand grip strength (isometric dynamometry), a significant correlation was observed between
7
8 FIS and isokinetic dynamometry of the lower limbs.
9

10
11 In our study, physical capacity was assessed by DYN_O/DYN_P and $6MWD_O/6MWD_P$. Both were
12
13 statistically significant when associated with AC, the first being the best predictor of fatigue as verified by the
14
15 determination coefficient. The upper limb isometric dynamometry is easy to perform and commonly used to
16
17 represent the general muscle strength. Thus, HGS emerges as a practical alternative for the follow-up of subjects
18
19 with acromegaly, helping to understand the causes of fatigue reported by the patients in the clinic. Regarding the
20
21 6MWT, it is a low cost, well-standardized method to assess the functional capacity (20). Its contribution to
22
23 predicting the fatigue scores found in our study (Table 2: models 2, 5 and 6) is in accord with the results of
24
25 Thomas and cols. (33), who demonstrated that successful medical treatment of symptomatic patients with
26
27 acromegaly using octreotide-LAR improved their submaximal and maximal aerobic performance. They also
28
29 found an association between ventilatory threshold, maximum oxygen uptake and the reduction in perception of
30
31 fatigue. Although cross-sectional studies are not designed to establish causality relationships, our results suggest
32
33 that physical function should be assessed in the follow-up of patients with acromegaly. Moreover, it is likely that
34
35 such subjects might benefit from rehabilitation strategies aiming at improving peripheral muscle function and
36
37 aerobic capacity, resulting in the improvement of fatigue perception and quality of life.
38

39
40 As the number of predictive (independent) variables in a model depends on the sample size, we couldn't
41
42 test models with more than three. Although it can be considered a limitation of this study, we examined many
43
44 different combinations of hormonal, vascular and functional variables. Moreover, the Bland-Altman diagram
45
46 (Fig. 1) showed that the estimation was accurate for the best model. Thus, we believe that, in the face of the
47
48 scarcity of evidence on the causes of fatigue in patients with acromegaly, this study represents an essential
49
50 contribution to the field.
51

52
53 We conclude that, in patients with acromegaly, the general fatigue can be predicted by hormonal profile,
54
55 peripheral vascular integrity, and functional variables. Future longitudinal studies with a larger sample size are
56
57

1
2 needed to elucidate the pathophysiology of fatigue in such patients and assess if supervised exercise programs
3
4 positively impact on their physical performance resulting in lower fatigue scores.
5
6

7 8 9 **CONFLICTS OF INTEREST**

10 The authors disclose that there are conflicts of interest regarding this manuscript.
11
12

13 14 **FUNDING**

15 This study was supported by the “Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de
16
17 Janeiro”.
18
19

20 21 22 **REFERENCES**

- 23
24 1. Neto LV, Abucham J, Araujo AL, Boguszewski L, D. Bronstein M, Czepielewski M. Recomendações do
25
26 Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o
27
28 diagnóstico e tratamento de acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(2):91–105.
29
30 2. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras*
31
32 *Endocrinol Metabol* [Internet]. 2003;47(4):331–46. Available from:
33
34 [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
35
36 [27302003000400006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
37
38 3. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of
39
40 acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. Vol. 20, *Pituitary*. 2017. p. 46–62.
41
42 4. Yaron M, Izhakov E, Sack J, Azzam I, Osher E, Tordjman K, et al. Arterial properties in acromegaly:
43
44 relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary*. 2016;19(3):322–31.
45
46 5. Fedrizzi D, Czepielewski MA. Cardiovascular disturbances in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*
47
48 2008;52(9):1416–29.
49
50 6. Melmed S. Acromegaly [Internet]. Seventh Ed. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Elsevier Inc.; 2016.
51
52 209-226.e7 p. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323189071000123>
53
54
55 7. Smith JC, Lane H, Davies N, Evans LM, Cockcroft J, Scanlon MF, et al. The effects of depot long-acting
56
57
58
59
60

- 1
2 somatostatin analog on central aortic pressure and arterial stiffness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*
3
4 [Internet]. 2003;88(0021-972X (Print)):2556-61. Available from: c:%5CPapers%5CRare
5
6 Diseases%5C368 - Smith somatostatin Aix+Ao P acromegaly 2003.pdf
7
8
9 8. Katznelson L, Atkinson JLD. AACE Guidelines for the diagnosis and treatment of Acromegaly. *Endocr*
10 *Pract.* 2011;17(4):1-44.
11
12 9. Pavan K, Schmidt K, Marangoni B, Mendes MF, Tilbery CP, Lianza S. Esclerose múltipla: Adaptação
13 transcultural e validação da escala modificada de impacto de fadiga. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(3
14 A):669-73.
15
16 10. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and
17 researchers. Vol. 56, *Journal of Psychosomatic Research.* 2004. p. 157-70.
18
19 11. Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical
20 impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev.*
21 2006;27(3):287-317.
22
23 12. Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira ADS, Kasuki L, Gadelha MR, Guimarães FS. What is the effect
24 of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity
25 in acromegalic patients? *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2015;27(3):719-24. Available from:
26 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395700&tool=pmcentrez&rendertype=abstr](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
27 [act](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4395700&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
28
29 13. Guedes da Silva DP, Guimaraes FS, Dias CM, Guimaraes Sde a, Kasuki L, Gadelha MR, et al. On the
30 functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation
31 programs? *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2013;25(11):1497-501. Available from:
32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24396219>
33
34 14. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing
35 acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(5):587-93.
36
37 15. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: A novel clinical resource.
38 *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):168-74.
39
40 16. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2 Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(11):3933–51. Available
3 from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2014-2700>
4
5
6 17. de Sá Ferreira A, Filho JB, Cordovil I, de Souza MN. Three-section transmission-line arterial model for
7 noninvasive assessment of vascular remodeling in primary hypertension. *Biomed Signal Process Control*.
8 2009;4(1):2–6.
9
10
11
12 18. Bohannon RW, Peolsson A, Massy-Westropp N, Desrosiers J, Bear-Lehman J. Reference values for adult
13 grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis. Vol. 92, *Physiotherapy*.
14 2006. p. 11–5.
15
16
17
18 19. Neves RS, Lopes AJ, Lucia S, Menezes S De, Rafaela T, Lima DL, et al. Hand Grip Strength in Healthy
19 Young and Older Brazilian Adults: Development of a Linear Prediction Model Using Simple
20 Anthropometric Variables. *Kinesiology*. 2017;49(October):1–9.
21
22
23
24 20. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Emright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement:
25 Guidelines for the six-minute walk test. Vol. 166, *American Journal of Respiratory and Critical Care*
26 *Medicine*. 2002. p. 111–7.
27
28
29
30 21. Britto RR, Probst VS, Dornelas De Andrade AF, Samora GAR, Hernandez NA, Marinho PEM, et al.
31 Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian J*
32 *Phys Ther*. 2013;17(6):556–63.
33
34
35
36 22. Parks NE, Eskes GA, Gubitz GJ, Reidy Y, Christian C, Phillips SJ. Fatigue impact scale demonstrates
37 greater fatigue in younger stroke survivors. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(5):619–25.
38
39
40
41 23. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical
42 measurement. Vol. 47, *International Journal of Nursing Studies*. 2010. p. 931–6.
43
44
45
46 24. Rosario PW. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. *Arq Bras*
47 *Endocrinol Metab*. 2010;54(5):477–81.
48
49
50
51 25. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice F Lo, et al. Cardiovascular involvement in
52 patients affected by acromegaly: An appraisal. Vol. 167, *International Journal of Cardiology*. 2013. p.
53 1712–8.
54
55
56 26. Bramwell JC, Hill A V. The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet].
57
58
59
60

- 1
2 1922;93(652):298–306. Available from:
3
4 <http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.1922.0022>
5
6 27. Ferreira ADS, Filho JB, Cordovil I, Souza MN De. Noninvasive pressure pulse waveform analysis of
7
8 flow-mediated vasodilation evoked by post-occlusive reactive hyperemia maneuver. *Biomed Signal*
9
10 *Process Control*. 2012;7(6):616–21.
11
12 28. Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery
13
14 compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. In: *Physiological*
15
16 *Measurement*. 2004. p. 37–50.
17
18 29. Pizzi OL, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães MEC, Freitas EV De, Brandão AP. A velocidade da onda
19
20 de pulso em jovens: estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(1):53–8.
21
22 30. Frisbee JC, Butcher JT, Frisbee SJ, Olfert IM, Chantler PD, Tabone LE, et al. Increased peripheral
23
24 vascular disease risk progressively constrains perfusion adaptability in the skeletal muscle
25
26 microcirculation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2016;310(4):H488–504. Available from:
27
28 <http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00790.2015>
29
30 31. Walchan EM, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Parameters of knee
31
32 isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: Association with growth hormone levels and
33
34 general fatigue. *Isokinet Exerc Sci*. 2016;24(4):331–40.
35
36 32. Lopes AJ, Ferreira AS, Walchan EM, Soares MS, Bunn PS, Guimarães FS. Explanatory models of
37
38 muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for
39
40 rehabilitation. *Hum Mov Sci*. 2016;49:160–9.
41
42 33. Thomas SG, Woodhouse LJ, Pagura SM, Ezzat S. Ventilation threshold as a measure of impaired
43
44 physical performance in adults with growth hormone excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):351–8.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1 – Patients' Characteristics

Variables	N=23
Anthropometric Data	
Body mass (kg)	89.0 ± 12.5
Body height (m)	1.67 ± 0.09
Laboratory Data	
GH (ng/mL)	8.44 ± 19.39
IGF-I (ng/mL)	412.39 ± 295.46
IGF%	1.60 ± 0.98
Pulse Wave Analysis	
PWV (m/s)	10.19 ± 2.34
AC (x 10 ⁶ cm ⁵ /dina)	1.08 ± 0.46
IR _{1,2} (%)	85.3 ± 29.7
Physical Capacity	
DYN (kgf)	33.9 ± 9.3
DYN _o /DYN _p	0.91 ± 11.24
DTC6M (m)	603.0 ± 106.1
6MWD _o /6MWD _p	1.11 ± 0.50
Fatigue	
MFIS	31.2 ± 18.9

Results are presented as mean ± standard deviation. GH=growth hormone; IGF-I=insulin-like growth factor type I at the onset of the study; IGF%=percentage of IGF above the normality threshold; PWV=pulse wave velocity; AC=arterial compliance; IR_{1,2}=reflection index; DYN=dominant upper limb dynamometry; DYN_o/DYN_p=predicted-obtained dominant upper limb dynamometry ratio; 6MWD=six-minute walk test distance; 6MWD_o/6MWD_p=obtained-predicted six-minute walk test distance ratio; MFIS=modified fatigue impact scale.

Table 2 – Univariate Correlations Between MFIS and The Predictors

Independent variable	r	P-value
IGF%	-0.492	0.0171
AC	0.458	0.0280
6MWD _o /6MWD _p	0.143	0.515
PWV	-0.115	0.602
DYN _o /DYN _p	-0.0698	0.752
IR _{1,2}	-0.00809	0.971

IGF%=percentage of IGF above the normality threshold; PWV=pulse wave velocity; AC=arterial compliance; IR_{1,2}=reflection index; DYN_o/DYN_p=obtained-predicted dominant upper limb dynamometry ratio; 6MWD_o/6MWD_p=obtained-predicted six-minute walk test distance ratio.

Table 3 – Regression Coefficients for MFIS Prediction in Subjects with Acromegaly

Independent variable	Acromegaly (n = 23)	P-value
Model 1	R ² = 0.378	0.026
IGF%	-7.913 (3.686)	0.045
AC	1.483 (0.789)	0.076
DYN _O /DYN _P	-23.281 (24.309)	0.350
Model 2	R ² = 0.364	0.032
IGF%	-7.489 (3.706)	0.058
AC	1.400 (0.795)	0.094
6MWD _O /6MWD _P	16.121 (23.487)	0.501
Model 3	R ² = 0.276	0.098
IGF%	-10.371 (3.887)	0.015
IR _{1,2}	-7.730 (12.757)	0.552
DYN _O /DYN _P	-20.924 (26.299)	0.436
Model 4	R ² = 0.267	0.109
IGF%	-9.744 (3.857)	0.021
PWV	-0.579 (1.621)	0.725
DYN _O /DYN _P	-20.308 (26.527)	0.453
Model 5	R ² = 0.265	0.111
IGF%	-9.731 (3.870)	0.021
IR _{1,2}	-4.980 (13.018)	0.706
6MWD _O /6MWD _P	15.038 (25.746)	0.566
Model 6	R ² = 0.263	0.115
IGF%	-9.304 (3.840)	0.026
PWV	-0.449 (1.611)	0.784
6MWD _O /6MWD _P	17.282 (25.295)	0.503

IGF%=obtained-predicted insulin-like growth factor-like type I ratio; PWV=pulse wave velocity; AC=arterial compliance; IR_{1,2}=reflection index; DYN=dominant upper limb dynamometry; DYN_O/DYN_P=predicted-obtained dominant upper limb dynamometry ratio; 6MWD=six-minute walking distance; 6MWD_O/6MWD_P=obtained-predicted six-minute walking distance ratio.

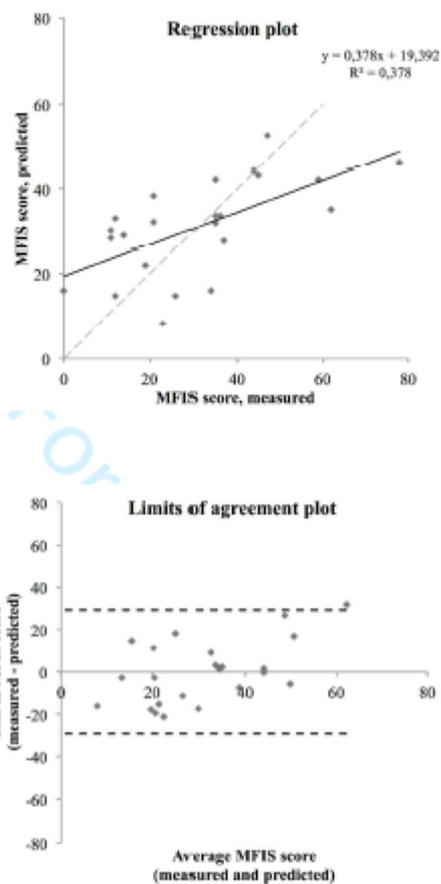


Fig. 1. Analysis of the multivariable linear regression model for *Modified Fatigue Impact Scale*. Top: Calibration plot of the measured vs. predicted *Modified Fatigue Impact Scale*. Bottom: Limits of agreement plot of the averaged values and the bias (measured-predicted values).

11. APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Associação entre Função Arterial, Capacidade Física e Qualidade de Vida em Indivíduos com Acromegalia

(Resolução nº466, de 10 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Saúde)

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo denominado “Associação entre Função Arterial, Capacidade Física e Qualidade de Vida em Indivíduos com Acromegalia”. O objetivo e a justificativa são avaliar os efeitos da função do coração e dos vasos sanguíneos em indivíduos com acromegalia, baseados na necessidade de comprovar cientificamente possíveis consequências físicas e na qualidade de vida do grupo estudado, tendo em vista que é conhecida esta relação em outras populações. A observação dessas variáveis é importante para acompanhamento e para tomada de decisão no tratamento.

A participação no estudo consiste em submeter-se no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em, no máximo, dois dias, a avaliações da função do coração e dos vasos sanguíneos; de pressões ventilatórias e de preensão da palma da mão; e a teste físico para avaliar esforço, andando em corredor plano, com aparelhos que verificam a oxigenação e os batimentos cardíacos; além de responder perguntas e questionários apresentados durante as consultas. Realizadas em um dia, podem durar um turno inteiro. Todas as avaliações não são invasivas.

Esperam-se alguns benefícios da pesquisa a ser realizado, tais como: obtenção de novas informações sobre o estado de saúde relacionado à função do coração, dos vasos sanguíneos e pulmonar, à capacidade física e à qualidade de vida; verificação da relação entre estas variáveis; e auxílio na evolução do tratamento clínico.

Por outro lado, podem ocorrer desconfortos e riscos decorrentes do estudo. Assim, admite-se o risco de tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, sudorese intensa, falta de ar, dor torácica, infarto, alterações decorrentes das atividades de esforço.

Os resultados do estudo serão divulgados em meio científico, porém a privacidade será respeitada, ou seja, nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de alguma forma, identificar será mantido em sigilo. Os pesquisadores são responsáveis pelos dados e resultados da pesquisa.

Também é possível recusar-se a participar do estudo ou retirar o consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar e sem sofrer qualquer prejuízo à assistência. O pesquisador pode optar por cancelar a participação caso desconfie que o estudo possa causar algum dano à saúde.

Poderá ocorrer ressarcimento, ou seja, cobertura em compensação exclusiva de despesas decorrentes da participação no estudo. Se existir qualquer despesa adicional, esta será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo, há direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Fernando Silva Guimarães (UFRJ e UNISUAM) e André da Cunha Michalski. Pode manter contato pelos telefones: (21) 99955-6363, (21) 2234-0798 e (21) 3882-9797 – ramal 2012.

Se houver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM): Praça das Nações, 34 – Bonsucesso, Rio de Janeiro – RJ; telefone: (21) 3882-9797 – ramal 1015; e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todos esclarecimentos e informações adicionais sobre o estudo e suas consequências, ou seja, a tudo que queira saber antes, durante e depois da participação. Devem ser informados a Dr. André Michalski todos os problemas experimentados durante a participação do estudo.

Enfim, tendo sido orientado(a) quanto ao teor de tudo aqui mencionado, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que é um ato voluntário, havendo nenhum tipo de patrocínio, nem ajuda de custo. No entanto, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr. André Michalski sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____.

Nome do paciente

Assinatura do paciente

Nome do representante legal

Assinatura do representante legal

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

APÊNDICE 2. Ficha de Avaliação

Ficha de Avaliação		
Data: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	Prontuário: _____	ID: _____
Nome: _____	Data de Nascimento: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	
Endereço: _____	Bairro: _____	
Município: _____	Estado: _____	Telefone (1): _____
Telefone (2): _____	Telefone (acompanhante): _____	
Telefone (2): _____	Idade: _____ anos	Gênero: <input checked="" type="checkbox"/> M () F
Altura: _____ m	Peso: _____ kg	IMC: _____ Estado Civil: _____
Escolaridade: <input checked="" type="checkbox"/> Analfabeto () Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Fundamental Completo () Ensino Médio Incompleto () Ensino Médio Completo () Ensino Superior Incompleto () Ensino Superior Completo () _____		
Profissão: _____	Ocupação: _____	
Renda Familiar: _____	Número de Dependentes da Renda: _____	
Diagnóstico Clínico: _____		Data: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
IGF-I (faixa de normalidade): <u> </u> ng/ml		
GH (basal): <u> </u> ng/ml	IGF-I: <u> </u> ng/ml	GH (TTGO): <u> </u> ng/ml
Classificação: <input checked="" type="checkbox"/> Ativa () Controlada		Data: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>
IGF-I (faixa de normalidade): <u> </u> ng/ml		
GH (basal): <u> </u> ng/ml IGF-I: <u> </u> ng/ml		
Data anterior: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	GH (basal): <u> </u> ng/ml	IGF-I: <u> </u> ng/ml
Data anterior: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u>	GH (basal): <u> </u> ng/ml	IGF-I: <u> </u> ng/ml
Tempo entre os Primeiros Sinais e Sintomas e o Diagnóstico: _____ anos e _____ meses		
Tempo de Atividade Antes de Controlar a Doença: _____ anos e _____ meses		
QP: _____		
HDA: _____		

HPP: () Hipertensão Arterial Sistêmica () Diabetes Mellitus () Hipercolesterolemia
() Dislipidemia () DAC () IC () Doença Vascular () Pneumonia () Tuberculose
() Hepatite () Doença Dermatológica () Osteoporose () Artropatia: _____
() Dor Local: _____ Grau: _____ / _____

Outras Doenças: _____

Cirurgias Anteriores: _____

Observações: _____

Histórico Familiar:

Acromegalia - Sim () Não () Qual(is) Membro(s): _____

Histórico Social:

Etilista - Sim () Não () Ex-Etilista - Sim () Não () Por quantos anos? _____

Parou há quantos anos? _____ Frequência da Ingesta: _____

Tabagista - Sim () Não () Ex-Tabagista - Sim () Não () Por quantos anos? _____

Parou há quantos anos? _____ Cigarros/Dia: _____ Maços-Ano: _____

Medicações em Uso: _____

Radioterapia: _____

Exames Complementares (HDL, LDL, Colesterol Total, etc.): _____

Exame Físico:

Sinais Vitais - FC: _____ bpm PA: _____ x _____ mmHg FR: _____ rpm

Inspeção Geral - Corado Hipocorado Cianótico Hidratado Desidratado Edemas _____Inspeção do Tórax - Padrão Ventilatório Misto Basal Apical Eupneico Taquipneico Outro _____Músculatura Acessória Não Atuante AtuanteExpansão Torácica Normal Reduzida Simétrica AssimétricaAusculta PulmonarTosse - Ausente Eficaz Ineficaz Produtiva ImprodutivaAspecto da Secreção - Ausente Mucoide Mucopurulenta Purulenta Sanguinolenta Fluida Viscoelástica ViscosaBalança com Bioimpedância Elétrica (Folha em Anexo)

Data: ____/____/____

ITB: _____ PAS₇: _____ PAS₉: _____

Data: ____/____/____

	Braquial	Pedioso	Tibial Posterior	ITB
Direito				
Esquerdo				

Análise da Onda de Pulso

Data: ____/____/____

VOP: _____ CA: _____ IR_{0,2}: _____AcroQoL: _____

Data: ____/____/____

SF-36: _____

Data: ____/____/____

FACIT-Fatigue: _____

Data: ____/____/____

MFIS: _____

Data: ____/____/____

IPAQ: _____

Data: ____/____/____

Escore de Framingham: _____

Data: ____/____/____

Ecocardiograma

Data: ____/____/____

Escore de Cálcio

Data: ____/____/____

Manovacuometria: _____ cmH₂O _____ cmH₂O Data: ____/____/____

PI _{máx}					
1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	

PE _{máx}					
1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	

Força de Preensão Manual: _____ Kgf _____ Kgf Data: ____/____/____

Mão Dominante () Direita () Esquerda

Mão Dominante			
1ª	2ª	3ª	

Mão Não Dominante			
1ª	2ª	3ª	

Teste de Caminhada de 6 Minutos

Data: ____/____/____

1º Teste	Repouso	2'	4'	Final
FC	bata	bata	bata	bata
SpO ₂	%	%	%	%
BORG				
PA	mmHg			mmHg
EVA				
Distância Percorrida				m

2º Teste	Repouso	2'	4'	Final
FC	bpm	bpm	bpm	bpm
SpO ₂	%	%	%	%
BORG				
PA	mmHg			mmHg
EVA				
Distância Percorrida				m

Observações Importantes:

Paciente

Avaliador

Supervisor

APÊNDICE 3. Características da amostra em valores de mediana e amplitude interquartil

Variables	N=23
Dados demográficos e antropométricos	
Gênero	
Masculino	9 (39,1%)
Feminino	14 (60,9%)
Idade (anos)	49,0 (44,0 – 54,8)
Massa corporal (kg)	89,3 (80,2 – 97,3)
Altura (m)	1,68 (1,61 – 1,73)
IMC (kg/m ²)	30,2 (28,5 – 34,5)
MM (kg)	34,5 (28,5 – 38,9)
MGC (kg)	24,6 (23,0 – 37,5)
ATC (kg) *	45,4 (37,4 – 51,7)
MSG (kg) *	61,6 (51,1 – 70,5)
PGC (%) *	33,5 (24,8 – 39,6)
RCA	0,96 (0,93 – 0,99)
TMB (kcal) *	1704,0 (1472,5 – 1891,5)
Dados laboratoriais	
GH (ng/ml)	1,26 (0,60 – 4,48)
IGF-I (ng/ml)	322,0 (152,8 – 570,0)
Função Arterial Periférica	
ITB	1,13 (1,07 – 1,24)
Análise da Onda de Pulso	
VOP (m/s)	9,33 (8,46 – 11,12)
CA (x 10 ⁶ cm ⁵ /dina)	0,97 (0,73 – 1,51)
IR _{1,2} (%)	76 (72 – 91)

Capacidade Física	
PI _{máx.} (cmH ₂ O)	90 (71 – 114)
PE _{máx.} (cmH ₂ O)	110 (93 – 140)
DYN MD (kgf)	32 (27 – 39)
DYN MND (kgf)	30 (26 – 40)
DTC6M (m)	608,0 (562,0 – 652,5)
Qualidade de Vida	
AcroQoL	61,36 (42,61 – 68,2)
Fadiga Geral	
FACIT-F	37 (32 – 46)
MFIS	34 (15 – 42)

* (N=20)

MM=massa muscular; MGC=massa de gordura do corpo; ATC=água total do corpo; MSG=massa sem gordura; PGC=percentagem de gordura corporal; RCA=relação cintura anca; TMB=taxa metabólica basal; GH=hormônio do crescimento; IGF-I=fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; ITB=índice tornozelo-braquial; VOP=velocidade da onda de pulso; CA=complacência arterial; IR_{1,2}=índice da primeira onda da reflexão; PI_{máx.}=pressão inspiratória máxima; PE_{máx.}=pressão expiratória máxima; DYN MD=dinamometria de mão dominante; DYN MND=dinamometria de mão não-dominante; DTC6M=distância do teste de caminhada dos seis minutos; AcroQoL= questionário de qualidade de vida na acromegalia; FACIT-F= *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy*; MFIS=escala do impacto da fadiga modificada.

ANEXO 1. Folha de Resultados da Avaliação da Composição Corporal por Bioimpedância

InBody

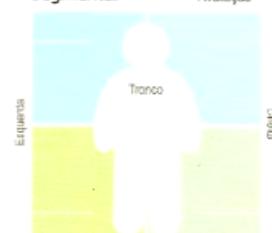
ID _____ ALTURA _____ Data _____
 IDADE _____ SEXO _____ Hora _____

Composição Corporal

	Abaixo	Normal	Acima	Índice %	Faixa Normal
Peso					
Massa muscular Massa muscular esquelética					
Massa de gordura					
ACT Água Corporal Total					
					MLG Massa Livre de Gordura

Massa magra segmentar

Massa magra
Avaliação



Diagnóstico da obesidade

	Valor	Faixa Normal	
IMC (kg/m ²) Índice de Massa Corporal			$IMC = \frac{\text{Peso, kg}}{(\text{Altura, cm})^2}$
PGC (%) Porcentagem de Gordura Corporal			$PGC = \frac{\text{Massa gordura, kg}}{\text{Peso, kg}} \times 100$
RCQ Relação Cintura-Quadril			$RCQ = \frac{\text{Circunferência de cintura, cm}}{\text{Circunferência do quadril, cm}}$
TMB (kcal) Taxa Metabólica Basal			

Gordura segmentar

PGC
Massa gordura
Avaliação



↳ a gordura segmentar é estimada

Controle Músculo-Gordura

Controle muscular	Controle da gordura
-------------------	---------------------

Impedância

* Use seus resultados como referência quando consultar seu médico, nutricionista ou preparador físico.

ANEXO 2. Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia – AcroQoL**QUESTIONÁRIO ACROQoL****INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

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

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

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

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

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigado pela sua colaboração

Devido à Acromegalia....

1. Falta-me força nas pernas

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

2. Sinto-me feio/a

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

3. Sinto-me deprimido/a

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

4. Vejo-me horroroso/a nas fotografias

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

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

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

6. Procuro evitar as relações sociais

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

Devido à Acromegalia...

7. Vejo-me diferente ao espelho

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

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 atividades 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

Devido à Acromegalia....

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

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

14. Sinto dores nas articulações

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

15. Sinto-me cansado/a

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

16. Ronco à noite

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

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

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

18. Tenho problemas para manter relações sexuais

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

Devido à Acromegalia....

19. Sinto-me uma pessoa doente

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

21. Tenho pouco desejo sexual

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

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

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

22. Sinto-me fraco/a

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

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

Muito obrigado novamente pela sua colaboração

ANEXO 3. Questionário Internacional De Atividade Física (IPAQ)



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA -

Nome: _____
Data: ____ / ____ / ____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas ____ minutos

PERGUNTA SOMENTE PARA O ESTADO DE SÃO PAULO

5. Você já ouviu falar do Programa Agita São Paulo? () Sim () Não

6.. Você sabe o objetivo do Programa? () Sim () Não

ANEXO 4. *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F)*

FACIT-F

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muití- simo
HI	Sinto-me fatigado/a.....	0	1	2	3	4
HI	Sinto fraqueza generalizada.....	0	1	2	3	4
An	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada)	0	1	2	3	4
An	Sinto-me cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 2	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An	Tenho energia	0	1	2	3	4
An	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais	0	1	2	3	4
An	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
An	Estou cansado/a demais para comer	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a	0	1	2	3	4

ANEXO 5. Escala de Impacto da Fadiga Modificada (MFIS)

MFIS

A fadiga é uma sensação de cansaço físico e falta de energia que muitas pessoas sofrem de tempos em tempos.

A lista abaixo apresenta itens que descrevem os efeitos da fadiga. Por favor, leia cada item cuidadosamente, e então circule um número que melhor indique qual a frequência que estes eventos ocorreram durante as quatro últimas semanas (se você precisar de ajuda para marcar suas respostas, fale com o seu terapeuta).

Por causa da minha fadiga, nas quatro últimas semanas:

	Nunca	Raramente	Poucas Vezes	Muitas Vezes	Sempre
	0	1	2	3	4
01) Eu tenho estado menos atento (a)	0	1	2	3	4
02) Eu tenho tido dificuldades de prestar atenção por longos períodos	0	1	2	3	4
03) Eu tenho sido incapaz de pensar claramente	0	1	2	3	4
04) Eu tenho sido desajeitado e descoordenado	0	1	2	3	4
05) Eu tenho estado esquecido	0	1	2	3	4
06) Eu tenho tido que me adequar às minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
07) Eu tenho estado menos motivado para fazer qualquer coisa que requer esforço físico	0	1	2	3	4
08) Eu tenho estado menos motivado para participar de atividades sociais	0	1	2	3	4
09) Eu tenho estado limitado nas minhas habilidades para fazer coisas fora de casa	0	1	2	3	4
10) Eu tenho dificuldades em manter esforço físico por longos períodos	0	1	2	3	4
11) Eu tenho tido dificuldades em tomar decisões	0	1	2	3	4
12) Eu tenho estado menos motivado para fazer algo que requer pensar	0	1	2	3	4
13) Meus músculos têm sentido fraqueza	0	1	2	3	4
14) Eu tenho estado fisicamente desconfortável	0	1	2	3	4
15) Eu tenho tido dificuldades em terminar tarefas que requerem esforço pensar	0	1	2	3	4
16) Eu tenho tido dificuldades em organizar meus pensamentos quando estou fazendo coisas em casa ou no trabalho	0	1	2	3	4
17) Eu tenho estado menos capaz de completar tarefas que requerem esforço físico	0	1	2	3	4
18) Meu pensamento tem estado mais lento	0	1	2	3	4
19) Eu tenho tido dificuldades de concentração	0	1	2	3	4
20) Eu tenho limitação nas minhas atividades físicas	0	1	2	3	4
21) Eu tenho precisado descansar com mais frequência ou por longos períodos	0	1	2	3	4

ANEXO 6. Escala Modificada de BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

ANEXO 7. Folha de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre Análise da Onda de Pulso, Capacidade Física e Qualidade de Vida em Indivíduos com Acromegalia

Pesquisador: André da Cunha Michalski

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53678316.9.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.444.732

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo sobre a condição cardiovascular, capacidade física e qualidade de vida de pessoas acometidas por acromegalia

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a onda de pulso, a capacidade física e a qualidade de vida de indivíduos com acromegalia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Descritos adequadamente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Apresenta exequibilidade e organização adequadas aos critérios éticos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apenas necessita retirar os espaços. Redigir como se fosse um contrato.

Recomendações:

Seguir as considerações apresentadas no parecer

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- Retirar os espaços do TCLE
- Apresentar carta de anuência do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisquam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.444.732

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicita-se revisão das sugestões propostas pelo CEP para nova apreciação. O detalhamento da revisão de seu projeto encontra-se no parecer consubstanciado gerado no seu ambiente da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_656439.pdf	08/02/2016 00:00:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_16_02_05.pdf	05/02/2016 23:59:29	André da Cunha Michalski	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_16_02_05.doc	05/02/2016 23:58:13	André da Cunha Michalski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	03/02/2016 22:17:11	André da Cunha Michalski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/02/2016 22:16:56	André da Cunha Michalski	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	03/02/2016 22:07:19	André da Cunha Michalski	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	03/02/2016 22:07:06	André da Cunha Michalski	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	03/02/2016 22:06:40	André da Cunha Michalski	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	03/02/2016 21:45:37	André da Cunha Michalski	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Assinada.pdf	03/02/2016 21:40:50	André da Cunha Michalski	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comtedeetica@unisiam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.444.732

RIO DE JANEIRO, 09 de Março de 2016

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador)

Endereço: Av. Paris, 72 TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 1015)
Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisquam.edu.br