



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

SAMANTHA GOMES DE ALEGRIA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA
ATRAVÉS DO TESTE DE AVD-GLITTRE**

RIO DE JANEIRO

2020

SAMANTHA GOMES DE ALEGRIA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA ATRAVÉS DO
TESTE DE AVD-GLITRE**

Dissertação 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, na linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

Alegria, Samantha Gomes

Avaliação funcional em indivíduos com acromegalia através do Teste de AVD-Glittre
/ Samantha Gomes de Alegria. – Rio de Janeiro, 2019.

Xp.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação).

Centro Universitário Augusto Motta, 2019.

1. Acromegalia. 2. Capacidade funcional. 3. Exercício.

AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA ATRAVÉS DO TESTE DE AVD-GLITTRE

Dissertação 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, na linha de pesquisa: Avaliação
Funcional em Reabilitação.

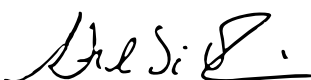
Data da aprovação: 01/04/2020

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: 

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

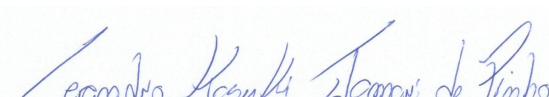
Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. NEY MEZIAT FILHO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro: 

Prof. Dr. LEANDRO KASUKI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Maria e Nelson, que, com toda sua simplicidade, entenderam que a educação era o único caminho;

À minha família;

Ao meu companheiro de vida, Stanley;

Aos meus gatos;

Aos meus amigos;

À minha ex-chefe e grande amiga Dr^a. Sandra Carneiro, que me ensinou a ser Fisioterapeuta;

À minha terapeuta, Marcela;

À toda minha formação feita na educação pública (Colégio Municipal Azevedo Sodré, Colégio Pedro II e Universidade Federal do Rio de Janeiro);

Ao Sistema Único de Saúde – SUS, onde atuo com profundo amor e respeito;

E a todos os obstáculos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, por tornar o mestrado uma linda jornada na pesquisa científica, regada de ética, sabedoria, responsabilidade, paciência, amizade e humanidade.

Agradeço à Prof^a. Dr^a. Monica Gadelha e ao Prof. Dr. Leandro Kasuki pela parceria e disponibilidade em ajudar, que foram fundamentais para que esse estudo fosse realizado com sucesso. À equipe de enfermagem do Setor de Neuroendocrinologia do HUCFF/UFRJ, Nelma Verônica Marques e Erica Santos da Silva, pelo apoio logístico e por toda ajuda.

Agradeço aos pacientes que aceitaram participar deste estudo e aos indivíduos que aceitaram fazer parte do meu grupo controle, pela compreensão e disponibilidade.

Agradeço às alunas de Iniciação Científica da linha de pesquisa “Avaliação Funcional em Reabilitação” do PPGCR-UNISUAM, em especial à Beatriz Pinheiro e à Jéssica Gabriela Messias, por não medirem esforços para que esta pesquisa fosse executada, pela troca de experiência e pelas risadas.

Agradeço a todos os professores do Mestrado da UNISUAM, pela atenção e contribuição do seu conhecimento à minha formação, e aos funcionários da UNISUAM, pelo suporte.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por terem parcialmente financiado este projeto.

E agradeço a mim, por não desistir!

“As pessoas mais bonitas que conhecemos são aquelas que conheceram o sofrimento, conheceram a derrota, conheceram o esforço, conheceram a perda e encontraram seu caminho para fora das profundezas. Essas pessoas têm uma apreciação, uma sensibilidade e uma compreensão da vida que as enche de compaixão, gentileza e uma profunda preocupação amorosa.

Pessoas bonitas não acontecem por acaso...”

Elisabeth Kübler-Ross

Resumo

SAMANTHA GOMES DE ALEGRIA. **Avaliação funcional em indivíduos com acromegalia através do Teste de AVD-Glittre**. 2020. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação) – Centro Universitário Augusto Motta, Rio de Janeiro.

A acromegalia é uma doença rara, crônica e insidiosa. Em 98% dos casos está relacionada aos tumores hipofisários secretores de hormônio do crescimento (GH). O excesso de GH circulante aumenta a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o que acarreta uma série de manifestações clínicas incapacitantes, especialmente nos sistemas cardiopulmonar e osteomioarticular. Estas alterações reduzem a capacidade funcional e a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). A avaliação da capacidade funcional através do Teste de AVD-Glittre, onde há simulação de atividades de vida diária (AVD), incorporando tarefas de membros superiores e inferiores, tem relevância clínica no acompanhamento do quadro físico-funcional do indivíduo e para nortear os programas de reabilitação. Assim, o objetivo primário desse estudo foi comparar a capacidade funcional de indivíduos com acromegalia e de indivíduos saudáveis, através do Teste de AVD-Glittre. Como objetivos secundários, segue: correlacionar a capacidade funcional no Teste de AVD-Glittre com a força e função manual, a presença de dor crônica e a QVRS destes indivíduos. Trata-se de um estudo transversal, onde foram avaliados indivíduos com diagnóstico de acromegalia em tratamento ambulatorial ($n = 36$), comparados a um grupo controle com indivíduos saudáveis ($n = 36$). Ambos se submeteram à avaliação fisioterapêutica, coleta de medidas antropométricas e medida da força muscular periférica através do *handgrip*. Foram aplicados a escala de funcionalidade de mão *Cochin Hand Function Scale* (CHFS), o mapa corporal de dor (MCD) e o *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL). Em adição, a capacidade funcional foi avaliada através do Teste de AVD-Glittre. Pacientes acromegálicos necessitaram de mais tempo para realizar as tarefas do Teste de AVD-Glittre, quando comparados aos controles [253 s (209-314) x 184 s (139-207), $p < 0,0001$], e mostraram pior função de mãos na execução das AVD. Ao contrário da maioria dos controles que não teve nenhuma dificuldade para realizar as tarefas do teste, os pacientes com acromegalia relataram como maior dificuldade o agachamento para realizar a tarefa das prateleiras. O tempo total do Teste de AVD-Glittre foi correlacionado negativamente com a pontuação do AcroQoL e com a força no *handgrip* ($r_s = -0,487$, $p = 0,002$; $r_s = -0,369$, $p = 0,026$; respectivamente) e positivamente com a CHFS ($r_s = 0,538$, $p = 0,0007$). A principal dor crônica referida pelos pacientes se localizou nos membros inferiores, e associou-se com o tempo total do teste. Concluímos que pacientes acromegálicos mostraram reduzida capacidade funcional avaliada através das múltiplas tarefas do Teste de AVD-Glittre. A maior dificuldade para realizar as AVD foi atribuída pelos pacientes ao agachamento para realizar a tarefa das prateleiras. Além do mais, houve associação do tempo total do teste tanto com a função de mãos quanto com a qualidade de vida.

Palavras-chave: Acromegalia; Teste de AVD-Glittre; Capacidade Funcional; *Handgrip*; Dor crônica; Qualidade de Vida Relacionada à Saúde; Cochin.

Abstract

SAMANTHA GOMES DE ALEGRIA. **Functional capacity assessment in individuals with acromegaly by the ADL-Glittre test.** 2020. Masters dissertation. (Rehabilitation Sciences Post-graduation Program) – Augusto Motta University Center, Rio de Janeiro.

Acromegaly is a rare, chronic and insidious disease. In 98% of cases it is related to growth hormone (GH) secreting pituitary tumors. Excess circulating GH increases hepatic insulin-like growth factor 1 (IGF-1) secretion, which leads to a number of disabling clinical manifestations, especially in the cardiopulmonary and osteomioarticular systems. These changes reduce the functional capacity and health-related quality of life (HRQoL). The assessment of functional capacity through the Glittre ADL-Test, where there is simulation of daily living activities (ADLs), incorporating upper and lower limb tasks, has clinical relevance in the monitoring of the individual's physical and functional status and for guiding rehabilitation programs. Thus, the primary objective of this study was to compare the functional capacity of individuals with acromegaly and healthy individuals by the Glittre ADL-Test. The secondary objectives are: to correlate the functional capacity in the Glittre ADL-Test with the gripping strength and manual function, the presence of chronic pain and HRQoL of these individuals. This was a cross-sectional study in which individuals diagnosed with acromegaly in outpatient treatment ($n = 36$) were compared with a control group with healthy individuals ($n = 36$). Both underwent physical therapy evaluation, anthropometric measurements and peripheral muscle strength measurement through the handgrip. The Cochin Hand Function Scale (CHFS), the body pain map drawing instrument (BPM) and the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL) were applied. In addition, functional capacity was assessed by the Glittre ADL-Test. Acromegalic patients needed more time to perform the Glittre ADL-Test tasks when compared to controls [253 s (209-314) vs 184 s (139-207), $p < 0.0001$], and showed worse hand function in performing ADL. Differently from controls who had no difficulty performing the test tasks, patients with acromegaly reported squatting to perform the shelf task as the most difficult part of the test. The total time of the Glittre ADL test was negatively correlated with AcroQoL score and handgrip strength ($r_s = -0.487$, $p = 0.002$; $r_s = -0.369$, $p = 0.026$; respectively) and positively with CHFS ($r_s = 0.538$, $p = 0.0007$). The main chronic pain referred by the patients was located in the lower limbs, and was associated with the total time of the test. We conclude that acromegalic patients showed reduced functional capacity assessed through the multiple tasks of the Glittre ADL-test. The greatest difficulty in performing the ADLs was attributed to the squat to perform the task of the shelves. In addition, the total test time was associated with both hand function and quality of life.

Keywords: Acromegaly; Glittre ADLTest; Functional Capacity; Handgrip; Chronic Pain; Health-related Quality of Life; Cochin.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Artropatia acromegálica
AcroQoL	Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia
ASHT	<i>American Society of Hand Therapist</i>
AVD	Atividade de vida diária
CCI	Coeficiente de correlação interclasse
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde
CHFS	<i>Cochin Hand Function Scale</i>
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EUA	Estados Unidos da América
EVND	Escala Visual Numérica de Dor
FC	Frequência cardíaca
FSH	Hormônio folículo estimulante (do Inglês, <i>follicle-stimulating hormone</i>)
GH	Hormônio de crescimento (do Inglês, <i>growth hormone</i>)
GHRH	Hormônio liberador de hormônio do crescimento (do Inglês, <i>growth hormone releasing hormone</i>)
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina (do Inglês, <i>insulin-like growth factor 1</i>)
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio luteinizante (do Inglês, <i>luteinizing hormone</i>)

LSN	Limite superior de normalidade
MCT	Massa corporal total
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
PA	Pressão arterial
PE_{máx}	Pressão expiratória máxima
PPGCR	Programa de Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i> em Ciências da Reabilitação
PI_{máx}	Pressão inspiratória máxima
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RNA_m	Ácido ribonucleico mensageiro (do Inglês, <i>messenger ribonucleic acid</i>)
RNM	Ressonância nuclear magnética
RT	Radioterapia
SpO₂	Saturação parcial de oxigênio arterial
SUS	Sistema Único de Saúde
T4	Tiroxina livre
TC	Tomografia computadorizada
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TSH	Hormônio estimulante da tireoide (do Inglês, <i>thyroid stimulating hormone</i>)
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustração do neurologista francês Pierre Marie, que propôs o termo “acromegalia” para a condição clínica caracterizada pela hipertrofia das mãos, pés e face.....	18
Figura 2.	Diagnóstico laboratorial de acromegalia.....	22
Figura 3.	Mão de indivíduo hígido (esquerda), comparada a mão de um paciente com acromegalia (direita), que apresenta dedos grossos e curtos, assim como edema de tecidos moles.....	25
Figura 4.	Aumento da cifose torácica, levando a hiperlordose lombar compensatória, em paciente com acromegalia.....	28
Figura 5.	Progressão da cardiomiopatia acromegálica: hipertrofia concêntrica biventricular -> aumento da hipertrofia -> estágio final com prejuízo ao débito cardíaco, levando a insuficiência cardíaca	31
Figura 6.	Relação entre sintomas físicos, psicológicos e efeitos dos tratamentos na acromegalia.....	37
Figura 7.	Representação esquemática do Teste de AVD-Glittre.....	50
Figura 8.	Realização do Teste de AVD-Glittre.....	51
Figura 9.	Realização da tarefa das prateleiras, no Teste de AVD-Glittre...	52
Figura 10.	Realização do <i>handgrip</i>.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Manifestações clínicas da acromegalia.....	27
Quadro 2.	Apoio financeiro.....	59
Quadro 3.	Detalhamento do orçamento.....	60
Quadro 4.	Cronograma de execução.....	61

Sumário

RESUMO	8
ABSTRACT	9
<u>CAPÍTULO 1</u> <u>REVISÃO DE LITERATURA</u>	<u>16</u>
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA DA ACROMEGALIA	18
1.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ACROMEGALIA	20
1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ACROMEGALIA	24
1.4.1 ENVOLVIMENTO OSTEOMIOARTICULAR	27
1.4.2 ENVOLVIMENTO CARDIOPULMONAR	30
1.5 CAPACIDADE FUNCIONAL NA ACROMEGALIA	32
1.6 DOR NA ACROMEGALIA	34
1.7 QUALIDADE DE VIDA NA ACROMEGALIA	37
1.8 JUSTIFICATIVAS	40
1.8.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	41
1.8.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	42
1.8.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	42
1.9 OBJETIVOS	44
1.9.1 GERAL	44
1.9.2 ESPECÍFICOS	44
1.10 HIPÓTESE	44
<u>CAPÍTULO 2</u> <u>PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>45</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	45
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	46
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	46
2.2.2 LOCAL DE RECRUTAMENTO PARA O ESTUDO	46
2.3 AMOSTRA	46
2.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/ELEGIBILIDADE PARA GRUPO DE ESTUDO	47
2.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO/INELEGIBILIDADE PARA GRUPO DE ESTUDO	47
2.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/ELEGIBILIDADE PARA GRUPO CONTROLE	47
2.3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO/INELEGIBILIDADE PARA GRUPO CONTROLE	47
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA	48
2.4.1 ORGANIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS	48
2.4.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	49
2.4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	49
2.4.4 TESTE DE AVD-GLITRE	49
2.4.5 QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA ACROMEGALIA (ACROQoL)	53

2.4.6	COCHIN HAND FUNCTION SCALE (CHFS)	54
2.4.7	QUESTIONÁRIO DE DOR	55
2.4.8	HANDGRIP (DINAMOMETRIA DE PRENSÃO MANUAL)	56
2.5	DESFECHOS	57
2.5.1	DESFECHO PRIMÁRIO	57
2.5.2	DESFECHO SECUNDÁRIO	57
2.6	ANÁLISE DOS DADOS	57
2.6.1	TAMANHO AMOSTRAL	58
2.6.2	VARIÁVEIS DE CONTROLE	58
2.6.3	VARIÁVEIS DE EXPOSIÇÃO	58
2.6.4	VARIÁVEIS DE CONFUSÃO	59
2.6.5	DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	59
2.7	ORÇAMENTO E APOIO FINANCEIRO	59
2.8	CRONOGRAMA	61
2.9	RESULTADOS	61
REFERÊNCIAS		62
<u>CAPÍTULO 5</u> <u>PRODUÇÕES</u>		<u>71</u>
<u>CAPÍTULO 6</u> <u>CONCLUSÕES</u>		<u>92</u>
<u>CAPÍTULO 7</u> <u>CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>		<u>93</u>
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</u>		<u>94</u>
<u>APÊNDICE 3 – TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO USO DE IMAGEM</u>		<u>96</u>
<u>ANEXO 1 – ESCALA MODIFICADA DE BORG</u>		<u>97</u>
<u>ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA ACROMEGALIA (ACROQOL)</u>		<u>98</u>
<u>ANEXO 3 – COCHIN HAND FUNCTION SCALE (CHFS)</u>		<u>103</u>
<u>ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO DE DOR</u>		<u>104</u>
<u>ANEXO 5 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</u>		<u>105</u>
<u>ANEXO 6 – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>		<u>109</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Introdução

A acromegalia é uma doença crônica, insidiosa e incomum, que acomete homens e mulheres na idade adulta. Encontra-se na Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10), sob o código E22.0: Acromegalia e gigantismo hipofisário. O diagnóstico é feito pela suspeita clínica, por comprovação de excesso hormonal em exames laboratoriais e por exames de imagem para determinação da causa de excesso do hormônio de crescimento (GH). Em 98% dos casos, a acromegalia é causada por adenomas hipofisários secretores de GH. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador de GH (GHRH) e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH. O excesso de GH estimula a secreção hepática de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (do inglês, *insulin-like growth fator 1* ou IGF-1), que é responsável pela maioria das manifestações clínicas da acromegalia (BRASIL, 2019).Dentre estas manifestações, encontram-se importantes transformações estéticas, extremidades aumentadas, comprometimento osteomioarticular, déficits visuais, anormalidades pulmonares, cardiomiopatia, hipertensão, intolerância à glicose e diabetes *mellitus*. A hipersecreção do GH também aumenta o volume de água na composição corporal, além de modular a deposição e o acúmulo de gordura (LOPES *et al*, 2014).

Quanto ao envolvimento osteoarticular, pacientes com acromegalia ativa, ou seja, com níveis de GH e IGF-1 não controlados, apresentam alta prevalência de anormalidades estruturais por osteoartrite, assim como afilamento das cartilagens articulares e aumento da retenção hídrica (CLAESSEN *et al*, 2017; ZIMMERMANN *et al*, 2018). Quanto à qualidade de tecido muscular, há aumento da massa musculoesquelética e fraqueza generalizada, especialmente em músculos proximais, tendo estes indivíduos grande propensão à fadiga (FÜCHTBAUER *et al*, 2017).

As anormalidades cardiopulmonares da acromegalia estão intimamente relacionadas com a morbimortalidade. No sistema cardiovascular, as repercussões de GH e IGF-1 são conhecidas como cardiomiopatia acromegálica, que se instala gradualmente com a hipertrofia e o aumento de contratilidade dos ventrículos, seguida de perda da elasticidade das paredes ventriculares. Isto, por sua vez, prejudica o enchimento e a função diastólica, e se finda com dilatação ventricular e disfunção sistólica (POPIELARZ-GRYGALEWICZ *et al*, 2018). No sistema respiratório, existem alterações associadas a mudanças anatômicas em tecidos moles, cartilagem, mucosa respiratória, volume pulmonar, geometria da caixa torácica e atividade muscular respiratória (RODRIGUES *et al*, 2015).

O somatório destas alterações reduz a capacidade funcional e acaba comprometendo fortemente a qualidade de vida (QV) relacionada à saúde (QVRS) de indivíduos acromegálicos (BADIA *et al*, 2004; SZCZESNIAK *et al*, 2015), o que justifica a busca incessante por métodos de avaliação que englobem a capacidade funcional desses pacientes. Assim, os resultados destes testes podem nortear programas de reabilitação funcional cada vez mais específicos (GUEDES DA SILVA *et al*, 2013; LOPES *et al*, 2015). Contudo, poucos destes estudos se atentaram à mobilidade nas atividades de vida diária (AVD).

O teste de AVD-Glittre foi criado por Skumlien *et al*, em 2006, para avaliar o estado funcional de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Engloba múltiplas tarefas que exigem atividade muscular dos membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), semelhantes às atividades cotidianas como caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir/descer escadas, agachar-se, ajoelhar-se, carregar e erguer objetos. Este teste tem se estabelecido como um instrumento inovador para a avaliação de pacientes com diversas condições cardíacas e pulmonares (ARIKAN *et al*, 2015; FERNANDES-ANDRADE *et al*, 2017; GULART *et al*, 2017). Neste contexto, a avaliação da capacidade funcional em indivíduos com acromegalia, através do teste de AVD-Glittre, pode ter importante relevância clínica.

1.2 Conceito e epidemiologia da acromegalia

Em 1886, o neurologista francês Pierre Marie (Figura 1) criou o termo “acromegalia” (de raízes gregas *akros* = “grande” e *megalo* = “extremo”), e o relacionou a uma doença distinta que apresentava quadro clínico específico. Pierre *et al* aprofundaram o conhecimento sobre as características clínicas e patológicas da acromegalia. No ano de 1887, o endocrinologista lituânio Oskar Minkowski relatou ter encontrado expansão da hipófise em estudos *post mortem* em pacientes com essa doença. Em 1892, o médico italiano Roberto Massalongo relacionou a acromegalia ao aumento da função hipofisária. Em 1900, o fisiopatologista alemão Carl Benda determinou que a acromegalia está associada a tumores hipofisários eosinofílicos. Ao final do século XIX, estava clara e confirmada, por diversos autores, a relação existente entre acromegalia e hiperfunção-hipertrofia hipofisária, ou um tumor hipofisário (DE HERDER, 2016).

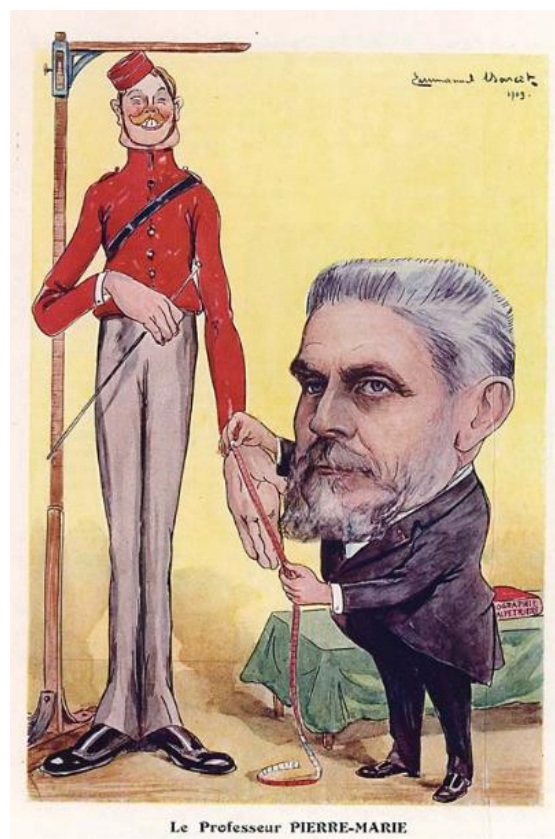


Figura 1: Ilustração do neurologista francês Pierre Marie, que propôs o termo “acromegalia” para a condição clínica caracterizada pela hipertrofia das mãos, pés e face (DE HERDER, 2016).

Dada a localização crítica da hipófise, os tumores levam a sintomas compressivos que podem acarretar um espectro de sintomas endócrinos (MELMED, 2006). Nos casos de acromegalia, em aproximadamente 98% este tumor é um adenoma secretor do hormônio de crescimento - somatotropinoma - que se origina de uma proliferação clonal benigna dos somatotrofos, que são células responsáveis pela produção de GH. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica de GHRH e, muito raramente, pela secreção ectópica do próprio GH. Em relação ao tamanho, estes tumores classificam-se como microadenomas (com menos de 1 cm) ou macroadenomas (com 1 cm ou mais), sendo na acromegalia mais de 70% do segundo tipo (CLAESSEN, 2017).

Os somatotropinomas podem ser esporádicos (95%) ou familiares. Em casos que se iniciam na infância, é possível identificar a base genética, pelas mutações no (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein* (AIP) ou no *G-protein coupled receptor 101* (GPR101). Este achado tornou importante a testagem genética e aconselhamento dos membros da família, melhorando a abordagem da doença no longo prazo (GADELHA *et al*, 2017).

A relação entre acromegalia e tumores que levam a hipersecreção do GH foi determinante para maiores esclarecimentos sobre a doença, mas ainda assim ela permanece subdiagnosticada (ETXABE *et al*, 1993). Devido ao caráter insidioso, é diagnosticada tardiamente, de 4 a 10 anos após o início do quadro clínico (CHANSON & SALENAVE, 2008).

A incidência, de acordo com estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos, é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano, enquanto a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia, 2019). Como não há estudos realizados na população brasileira, pode-se estimar, baseando-se nos trabalhos europeus, que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente no Brasil (DONANGELO *et al*, 2003). Esta doença acomete ambos os sexos sem predileção, e o pico de incidência está entre 30 e 50 anos, sendo que pacientes mais jovens em geral exibem tumores mais agressivos (BRASIL, 2019).

Em estudos de epidemiológicos publicados até 2008, a taxa de mortalidade dos pacientes com acromegalia chegava a ser 2 a 4 vezes maior que a taxa de mortalidade da população geral (MESTRON *et al*, 2004; BEX *et al*, 2007). No

entanto, em uma revisão sistemática e meta-análise realizada em 2018, Bolfi *et al* concluíram que a taxa de mortalidade da acromegalia se torna normalizada após o controle bioquímico da doença. Isso vem acontecendo devido ao avanço no arsenal medicamentoso que é utilizado como adjuvante, quando a cura do paciente não é alcançada através da cirurgia (BOLFI *et al*, 2018).

1.3 Diagnóstico e tratamento da acromegalia

O diagnóstico de acromegalia é baseado em sinais e sintomas clínicos apresentados pelo paciente, exames laboratoriais para a dosagem de hormônios relacionados à doença e por métodos de imagem incluindo ressonância nuclear magnética (RNM) ou tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica (BRASIL, 2019). Do ponto de vista clínico, o tumor hipofisário produtor de GH pode acarretar déficits visuais, paralisia de nervos cranianos e cefaleia, devido ao caráter compressivo, além de hipersecreção hormonal. O excesso de GH pode se manifestar por sinais clínicos de crescimento excessivo (macrognatia, crescimento de pés e mãos, hipertrofia de tecidos moles, macroglossia), por complicações musculoesqueléticas e por complicações sistêmicas, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*, cardiopatia, hipertrofia de ventrículo esquerdo e apneia do sono. Pode ocorrer também impotência, hiperprolactinemia com alterações menstruais e galactorreia no sexo feminino e sintomas de hipogonadismo e galactorreia no sexo masculino, o que muitas vezes leva ao diagnóstico da doença. Em pacientes jovens, pode ocorrer o crescimento exagerado da estatura. Além disso, há aumento da incidência de neoplasias (BRASIL, 2019).

Laboratorialmente, definições de doenças muitas vezes dependem de valores de corte que ajudam a distinguir uma condição patológica de um estado saudável. Em endocrinologia, a hipersecreção ou hipossecreção hormonal precisa ser distinguida da secreção fisiológica. Na acromegalia, por exemplo, a maioria dos pacientes apresenta sinais clínicos claros e níveis de IGF-1 marcadamente acima do limite superior de normalidade (LSN) (CHANSON, 2016).

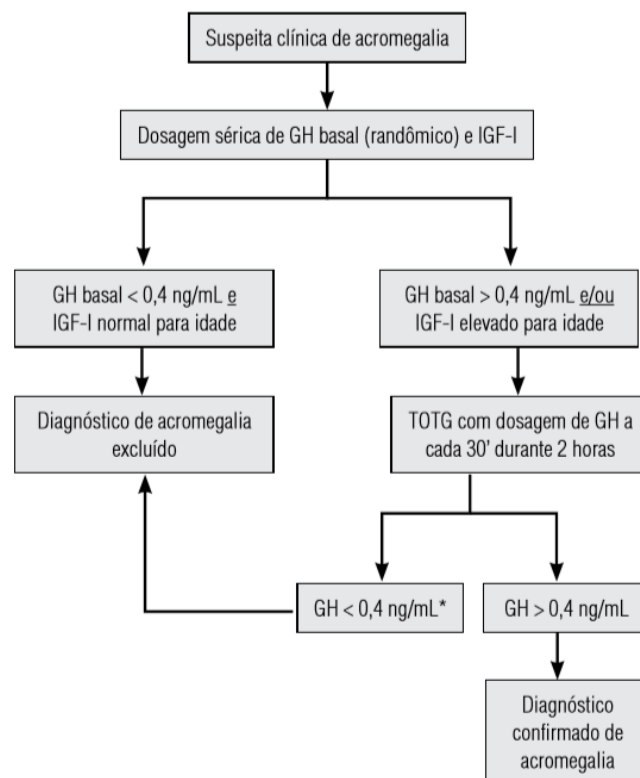
No entanto, não é simples estabelecer valores de referência para o IGF-1, considerando que sua concentração sérica aumenta com a idade na infância e puberdade, e diminui com a idade em adultos. Além disso, a distribuição dos valores

de IGF-1 em uma população aparentemente saudável necessita do uso de transformações matemáticas complexas para obter valores de referência para um dado grupo etário. Outro problema é que as concentrações de IGF-1 são influenciadas por outros fatores, incluindo o índice de massa corporal (IMC), o uso de terapia de reposição hormonal, as funções renal e hepática e descompensações glicêmicas. Há até variações de valor entre os *kits* de teste. Além do mais, por definição, 5% da população saudável pode ter níveis de IGF-1 acima do LSN. O fato desses níveis estarem acima do LSN não apenas na primeira amostragem, mas também na mensuração subsequente cinco anos depois, sugere que os níveis de IGF-1 tendem a ser “estabelecido” individualmente (CHANSON, 2016).

Os níveis de GH também estão elevados na maioria dos pacientes com acromegalia, tanto o valor basal quanto o valor obtido no teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Assim, o acompanhamento do GH é importante para o manejo da doença e auxilia no diagnóstico em casos de acromegalia com IGF-1 normal (CHANSON, 2016). O IGF-1 elevado, embora altamente específico, não descarta o TTGO, que é essencial para diagnóstico e avaliação da atividade de doença (CASAGRANDE & CZEPIELEWSKI, 2007).

A elevação aguda da glicose, como a que ocorre no teste, suprime a secreção hipofisária de GH em indivíduos normais. Já em pacientes com acromegalia, os níveis de GH não diminuem e, em algumas situações, de forma paradoxal, até aumentam (CASAGRANDE & CZEPIELEWSKI, 2007).

Durante o TOTG, o sangue é coletado nos tempos basal, 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de 75 g de glicose. O menor valor de GH atingido durante o teste (chamado de nadir GH) é então comparado a um ponto de corte e, se estiver acima deste, o diagnóstico de acromegalia é confirmado (CASAGRANDE & CZEPIELEWSKI, 2007). O nadir GH no TOTG é o padrão ouro para a demonstração da autonomia secretora, uma característica da acromegalia não tratada ou ativa (ROSÁRIO & FURTADO, 2008). Em pacientes normais, os níveis de GH caem abaixo de 0,4 ng/mL em pelo menos uma das dosagens, sendo esse o ponto de corte para caracterizar a não supressão (Figura 2) (VIEIRA NETO, 2011; BRASIL, 2019).



GH: hormônio do crescimento; IGF-I: fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

* Raros casos de acromegalia podem apresentar supressão do GH abaixo de 0,4 ng/mL durante o TOTG, associada, no entanto, a níveis elevados de IGF-I.

Figura 2: Diagnóstico laboratorial de acromegalia (VIEIRA NETO, 2011)

Para pacientes que estão em acompanhamento, o controle da doença é definido pelo nível de GH < 1,0µg/L e um IGF-1 normal para a idade (GADELHA *et al*, 2019).

A função hipofisária anterior deve ser avaliada como um todo, através dos níveis séricos de cortisol, hormônio estimulante da função tireoidiana (TSH), tiroxina livre (T4), prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH) e testosterona total (em homens). Nas mulheres, a determinação dos ciclos menstruais é suficiente para a avaliação gonadal (ABREU *et al*, 2016; BRASIL, 2019). A tecnologia da informação tem se aliado a pesquisa clínica da acromegalia, visando a detecção rápida da doença, com auxílio de inteligência artificial através de algoritmos de reconhecimento facial por fotos. Um estudo de Kong *et al*, em 2018, que comparava fotos de 527 acromegálicos à 596 fotos de indivíduos saudáveis, mostrou que a inteligência artificial pode de forma automática e precoce detectar a

face acromegálica, com alta sensibilidade e especificidade, podendo também em breve se tornar um auxílio diagnóstico.

Após o diagnóstico clínico e laboratorial, exames de imagem permitem determinar a origem do excesso de GH. Como a principal causa de acromegalia é um tumor hipofisário, todos os pacientes devem ser submetidos à RNM de sela túrcica. Os pacientes com contraindicação a esse exame devem realizar TC de sela túrcica. Nos raros casos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia com RNM ou TC sem evidência de adenoma, tumores ectópicos produtores de GH ou de GHRH devem ser pesquisados. Para isso, o paciente deve ser submetido aos exames de TC de tórax e abdômen (ABREU *et al*, 2016; BRASIL, 2019). A partir da confirmação diagnóstica, o plano terapêutico visa a ressecção ou controle da massa tumoral com preservação do restante da função hipofisária anterior, prevenção de recidivas e controle das complicações. As opções terapêuticas para a abordagem da acromegalia incluem cirurgia, medicamentos e radioterapia (VIEIRA NETO *et al*, 2001).

A cirurgia deve ser realizada, em todos os pacientes com micro e macroadenoma intrasselares, exceto em pacientes com risco cirúrgico proibitivo ou que se recusem ao procedimento. A cirurgia transesfenoidal é a primeira escolha, sendo a abordagem transcraniana raramente empregada. A grande vantagem da cirurgia é proporcionar cura imediata, sendo, na maioria das vezes, definitiva (VIEIRA NETO *et al*, 2001).

Entretanto, como aproximadamente 60%-70% dos pacientes apresentam macroadenomas com expansão extrasselar as taxas de cura cirúrgica são baixas, logo a terapia adjuvante faz-se necessária. O arsenal medicamentoso conta com três classes de drogas: agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonista do receptor de GH, sendo a escolha para cada paciente feita, atualmente, por tentativa e erro (VIEIRA NETO *et al*, 2001). Há investimento cada vez maior na medicina personalizada, através de biomarcadores, que sejam capazes de estratificar pacientes em subgrupos de acordo com a evolução da doença e a resposta a tratamentos específicos. O teranóstico permitirá a implementação de tratamento direcionado, aumentando a eficácia e reduzindo custo do tratamento (KASUKI *et al*, 2018).

A radioterapia (RT) representa, de forma geral, a última opção de tratamento, reservada principalmente para os casos de tumores não curados com a cirurgia e que não obtiveram controle bioquímico e/ou da massa tumoral com o uso das drogas disponíveis (VIEIRA NETO *et al*, 2001).

1.4 Manifestações clínicas da acromegalia

As manifestações clínicas da acromegalia variam de mudanças estéticas sutis às disfunções graves, sendo estas últimas capazes de gerar incapacidades que impactam na QV dos pacientes (MELMED, 2006).

Efeitos locais do tumor se manifestam como cefaleia em cerca de 60% dos pacientes. Déficits visuais surgem devido à compressão sobre o quiasma óptico. No caso de macroadenomas gigantes, pode haver hidrocefalia, exoftalmia unilateral por invasão orbital e episódios de convulsão. Em alguns pacientes surge também hipopituitarismo. Em um terço dos casos é encontrada hiperprolactinemia, sendo consequência da compressão ou co-secreção de prolactina pelo tumor (VILAR *et al*, 2017).

Em geral, os pacientes apresentam alterações sistêmicas de forma lenta, ao longo de vários anos. A face acromegálica é característica: o nariz e as orelhas são alargados e espessados, a região zigomática se torna mais evidente, a fronte é abaulada e, além do mais, os lábios são grossos e com linhas de expressão marcadas. A testa e a pele sobrejacente se espessam, por vezes levando a uma bossa óssea frontal. Ocorre edema de partes moles. Existe uma tendência ao crescimento excessivo da mandíbula com prognatismo, alargamento da maxila, hiperplasia gengival, separação dos dentes e má oclusão da arcada dentária (CHANSON & SALENAVE, 2008; LAUSE *et al*, 2017; MELMED, 2006). A macroglossia é um achado frequente e contribui para o aparecimento de apneia obstrutiva do sono (VILAR *et al*, 2017).

As extremidades (mãos e pés) são alargadas, os dedos são grossos e curtos, e o tecido mole é espessado (Figura 3). Devido a essas alterações, o paciente pode ter alargado seus anéis nos últimos anos ou mudado o tamanho do calçado (CHANSON & SALENAVE, 2008).



Figura 3: Mão de indivíduo hígido (esquerda), comparada a mão de um paciente com acromegalia (direita), que apresenta dedos grossos e curtos, assim como edema de tecidos moles (CHANSON; SALENAVE, 2008).

Na acromegalia, a pele apresenta-se mais grossa. Pode haver espessamento do calcanhar, hiperidrose, textura oleosa, pólipos cutâneos, hiperqueratose e hiperpigmentação, hirsutismo, hipertricrose e fenômeno de Raynaud. *Cutis verticis gyrata* e pequenos fibromas devido ao supercrescimento de tecido fibroso também são características comuns (LAUSE *et al*, 2017). No sistema musculoesquelético, incide gigantismo, espessamento da cartilagem articular, artralgia, artrite, síndrome do túnel do carpo, acroparestesia e miopatia proximal. Há relato da ocorrência de visceromegalias, especialmente em língua, tireoide, fígado, baço, glândulas salivares, rins e próstata. A doença também está relacionada ao aparecimento de pólipos intestinais, megacólon e lentidão do trânsito intestinal (VILAR *et al*, 2017).

Somado aos sintomas somáticos, os indivíduos com diagnóstico de acromegalia podem apresentar distúrbios neuropsiquiátricos, como baixa autoestima, distorção de autoimagem, rupturas nas relações interpessoais, isolamento social, prejuízo cognitivo, ansiedade e depressão (SZCZESNIAK & JAWIARCZYK-PRZYBYŁOWSKA; RYMASZEWSKA, 2015).

A composição corporal se encontra sob profunda modificação em pacientes acromegálicos. Há redução da gordura e aumento da massa magra, pois o GH induz a lipólise no tecido adiposo. Ele também é capaz de ativar o sistema renina-angiotensina, levando à expansão do volume extracelular, retenção de sódio e aumento da água corpórea (LOPES *et al*, 2015).

No sistema cardiovascular, pode surgir hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Complicações respiratórias constam de limitação do fluxo aéreo em vias aéreas superiores, ronco excessivo, apneia do sono (obstrutiva ou central), narcolepsia e dispneia. No sistema metabólico, pode surgir resistência à insulina, tolerância à glicose prejudicada, diabetes *mellitus* e dislipidemia. Por fim, encontra-se aumentado o risco de neoplasias, pela hiperestimulação do GH, especialmente câncer de cólon e tireoide (VIEIRA NETO *et al*, 2011) (**Quadro 1**).

Quadro 1. Manifestações clínicas da acromegalia (VIEIRA NETO *et al*, 2011)

• Alterações craniofaciais: espessamento da calota craniana e do couro cabeludo, protrusão frontal, acentuação dos malaras, aumento do nariz, orelhas e lábios, sulcos nasolabiais mais proeminentes, macroglossia, prognatismo e diastema
• Extremidades: aumento das mãos, com dedos em “salsicha”, síndrome do túnel do carpo e aumento dos pés, com aumento do número dos sapatos
• Sistema osteoarticular: disfunção da articulação temporomandibular, crepitação, limitação de movimentação e artralgias
• Pele e fâneros: espessamento da pele, com acentuação das pregas e cicatrizes, hiperidrose, aumento da oleosidade, hipertricose, acantose nigricans e papilomas cutâneos (<i>skin tags</i>)
• Respiratórios: apneia do sono
• Cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença valvar e arterial coronariana, arritmias e doença cerebrovascular
• Endócrinas: hiperprolactinemia (efeito haste ou cossecreção pelo tumor), diabetes melito e hipopituitarismo
• Psicológicas: alteração do humor/depressão e embotamento afetivo e social
• Organomegalia: bócio, cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia e intestino redundante
• Sintomas constitucionais: fraqueza, fadiga e letargia
• Efeito de massa tumoral: cefaleia, déficit visual, hipopituitarismo e hiperprolactinemia não tumoral (efeito haste)

1.4.1 Envolvimento osteomioarticular

Ossos, músculos e articulações formam um sistema funcionalmente integrado, o sistema osteomioarticular. O sistema ósseo possui várias funções: proteção de órgãos vitais; sustentação e transmissão de carga entre segmentos corporais; armazenamento e liberação de íons importantes para o metabolismo, como cálcio e potássio; hematopoiese; e deslocamento dos segmentos do corpo no espaço. Os músculos esqueléticos se conectam aos ossos através de tendões formados por tecido conjuntivo altamente denso, rico em colágeno, no qual se liga de um lado ao perióstio e do outro às camadas de tecido conjuntivo que reveste o ventre muscular. As fibras musculares têm a capacidade de contrair ou relaxar, proporcionando os movimentos. A junção entre dois ossos é a articulação. É função do sistema articular reduzir o atrito e amortecer o impacto, criando uma comunicação eficiente entre o sistema esquelético e o sistema muscular (ANDRADE FILHO & PEREIRA, 2015).

Na acromegalia, as modificações ósseas derivam da estimulação de GH e IGF-1. Em crânio e face, a neoformação óssea periosteal leva ao crescimento esquelético, especialmente da mandíbula (prognatismo). Deformidades ósseas faciais comuns em pacientes acromegálicos são alargamento da mandíbula, separação dos dentes, abaulamento da fronte, má oclusão dentária, assim como abóbada craniana e protuberâncias espessas nas radiografias. Nas extremidades, as mudanças se devem à hipertrofia de tecidos moles, ao crescimento excessivo dos ossos e da cartilagem e, também, ao surgimento de deformidades, como tufos nas falanges, alargamento na base das falanges, no osso cortical das diáfises e no espaço articular devido à hipertrofia cartilaginosa. Há deformidades ósseas na coluna, como aumento do tamanho vertebral, aumento do espaço intervertebral e osteófitos, levando à hipercifose dorsal e hiperlordose lombar compensatória (Figura 4). A caixa torácica se deforma pela protuberância da porção inferior do esterno e pelo alongamento e divergência das costelas devido ao crescimento costochondral (CHANSON & SALENAVE, 2008).



Figura 4: Aumento da cifose torácica, levando a hiperlordose lombar compensatória, em paciente com acromegalia (CHANSON; SALENAVE, 2008).

No esqueleto apendicular, há espessamento da cortical diafisária dos ossos longos e aumento do espaço articular, com a presença de osteófitos. Na acromegalia, a densidade mineral óssea sofre remodelamento, com espessamento do osso cortical e diminuição da porosidade. Já a massa óssea trabecular pode reduzir, se manter ou, até mesmo, aumentar (CHANSON & SALENAVE, 2008).

O acometimento articular na acromegalia é chamado de artropatia acromegálica (AA), uma complicação prevalente e grave devido à presença da osteoartrite crônica. Esta última impacta de maneira importante na QV dos portadores de acromegalia (WASSENARR, 2009). O excesso de GH tem efeitos deletérios sobre as articulações, que podem ser irreversíveis. As manifestações atingem principalmente mãos, coluna, joelho e quadril, trazendo limitações físico-

funcionais significativas. Nestes pacientes, há relatos de dor e rigidez, além de sinais clínicos e radiológicos de osteoartrite (WASSENAAR *et al*, 2010).

Pacientes com acromegalia ativa têm alta prevalência de anormalidades estruturais da osteoartrite, combinada com uma cartilagem articular espessa e pouco saudável e um aumento do conteúdo de água (CLAESSEN *et al*, 2017). Mesmo após o controle da doença, radiologicamente identifica-se osteoartrite, mais frequentemente na coluna e no quadril. A AA tem similaridades com a osteoartrite primária, sendo também uma doença degenerativa articular, entretanto, uma única diferença é a presença de cartilagem hipertrófica com intensa osteofitose, resultando na ampliação do espaço, ao invés do estreitamento da osteoartrite, que se deve a perda de cartilagem. (WASSENAAR *et al*, 2010).

Além da ação sobre ossos e cartilagens, os níveis suprafisiológicos de GH e IGF-1 relacionam-se também a uma função muscular prejudicada. Nesse sentido, Greenbaum, em 1950, reproduziu um aumento no volume muscular em modelo animal administrando GH em ratos, e Bigland & Jehring, em 1952, mostraram que os músculos hipertrofiados não apresentavam vantagem funcional e, ao contrário, sua força contrátil era menor que a do músculo normal. Nagulesparen, em 1976, obteve amostras de biópsia muscular de 18 pacientes com acromegalia de diferentes graus de gravidade. Em 50% dos casos foi observada hipertrofia das fibras do tipo 1 (ou de contração lenta), enquanto atrofia foi frequentemente detectada nas fibras do tipo 2 (ou de contração rápida). Em 1984, Khaleeli *et al* demonstraram haver fraqueza muscular, sem perda da área transversa do músculo. Estes pesquisadores confirmaram o caráter miopático através de achados de biópsia, dados de eletroneuromiografia e aumento dos níveis plasmáticos de creatina quinase, além de reafirmarem a presença de atrofia das fibras do tipo 2. Verificaram também, por eletromicroscopia, o acúmulo de glicogênio intramuscular, o excesso de lipofuscina e a perda de miofilamentos (KHALEELI *et al*, 1984). Outro estudo mostrou correlação entre o aumento do volume dos músculos e a deposição exagerada de tecido adiposo intramuscular em pacientes acromegálicos, devido ao excesso de GH e IGF-1 (FREDA *et al*, 2008). Este quadro – onde há aumento do volume muscular associado à fraqueza levando à disfunção – é conhecido como “miopatia acromegálica”.

Embasados nas alterações morfológicas e metabólicas dos músculos de indivíduos com acromegalia, estudos mais recentes têm se voltado para as implicações funcionais destas alterações. Estes estudos se tornaram essenciais para nortear programas de reabilitação. Nesse contexto, Walchan *et al*, em 2016, compararam indivíduos acromegálicos com indivíduos hígidos, e verificaram desequilíbrios musculares importantes que prejudicam o desempenho dos membros superiores e inferiores, em ambos os gêneros. Observaram também altos escores em questionários de fadiga, e que maiores níveis de GH impactam negativamente sobre os parâmetros isocinéticos, principalmente no sexo masculino. Lopes *et al*, em 2016, relacionaram altos índices de GH, sexo feminino e idade avançada com a redução de força e resistência muscular, e relataram que a performance física se torna ainda pior na acromegalia ativa. Já Homem *et al*, em 2017, elaboraram um estudo comparativo sobre o envelhecimento de pessoas saudáveis e indivíduos com acromegalia, sob os aspectos de controle de equilíbrio e função muscular periférica. Estes autores encontraram grande instabilidade lateral em idosos acromegálicos que compromete o equilíbrio e aumenta o risco de quedas. Relataram também, nestes indivíduos, maior propensão à fadiga.

1.4.2 Envolvimento cardiopulmonar

Uma das comorbidades mais prevalentes relacionadas à acromegalia é a desordem cardiovascular, que ocorre em 60% dos pacientes. Importaneamente, os distúrbios cardiovasculares atuam como determinantes negativos para a expectativa de vida nesta população (ALDALLAL, 2018).

A fisiopatologia da “cardiomiopatia acromegálica” relaciona-se ao excesso de GH e à elevação dos níveis circulantes de IGF-1. Como consequência, há aumento da ativação do receptor de IGF-1 nos miócitos cardíacos e aumento da expressão de RNA mensageiro (RNAm) de proteínas sarcoméricas (incluindo a cadeia leve da miosina e troponina), o que resulta em aumento da contratilidade cardíaca, hipertrofia cardíaca e fibrose miocárdica. Pacientes acromegálicos têm maior massa do ventrículo esquerdo e maior espessura de parede, em comparação aos controles saudáveis (RAMOS-LEVÍ, 2017). O envolvimento cardíaco começa gradualmente com hipertrofia e aumento da contratilidade biventricular, é seguida de fibrose

tecidual e perda da elasticidade das parede prejudicando a diástole e, por último, há dilatação na cavidade ventricular comprometendo a sístole e gerando insuficiência cardíaca congestiva (Figura 55) (POPIELARZ-GRYGALWICZ *et al*, 2018).

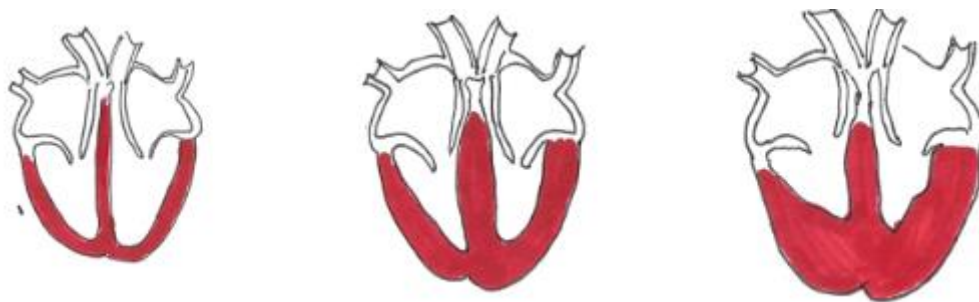


Figura 5: Progressão da cardiomiopatia acromegálica: hipertrofia concêntrica biventricular -> aumento da hipertrofia -> estágio final com prejuízo ao débito cardíaco, levando a insuficiência cardíaca (RAMOS-LEVÍ & MARAZUELA, 2017).

Outras comorbidades cardiovasculares podem estar presentes, como doenças cardíacas valvares, arritmias, aterosclerose associada à doença arterial coronariana e hipertensão, sendo esta última uma das mais comuns na acromegalia, com prevalência em torno de 35% (RAMOS-LEVÍ & MARAZUELA, 2017).

Os pacientes que têm acromegalia mostram alterações estruturais no aparelho respiratório, que levam à comorbidades respiratórias graves. As complicações respiratórias associadas à acromegalia incluem os distúrbios respiratórios do sono, genericamente representados pela apneia obstrutiva do sono que afeta até 80% de pacientes (ALDALLAL, 2018). Na sua gênese, está envolvida a presença de estenose de vias aéreas superiores, associada a hipertrofia das estruturas faríngeas, apresentando alterações como palato mole espessado, área de secção transversa do palato duro alargada e parede faríngea mais grossa (GUO *et al*, 2018).

As alterações anatômicas nas estruturas respiratórias afetam os volumes pulmonares, a mucosa/cartilagem respiratória, a elasticidade pulmonar, a estrutura muscular do tórax e as atividades dos músculos respiratórios. Alguns pacientes desenvolvem um tórax em forma de barril como resultado das mudanças na morfologia vertebral e costal (ALDALLAL, 2018). Camilo *et al* objetivaram descrever anormalidades estruturais e funcionais nos pulmões de pacientes acromegálicos. Nos testes de função pulmonar, encontraram valores menores de pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}) e pressão expiratória máxima (P_{Emáx}), quando comparados ao grupo controle. Estes pesquisadores também observaram que os

valores de capacidade vital forçada (CVF), capacidade pulmonar total, volume residual e resistência de vias aéreas foram maiores em relação aos controles saudáveis. No exame de TC do tórax, observou-se aprisionamento aéreo em 60% dos casos, calcificação de vias aéreas em 40% e bronquiectasia em 35%, sem correlação com os níveis de GH e IGF-1. Este estudo concluiu que acromegálicos tem consistente envolvimento de vias aéreas de pequeno calibre e heterogeneidade ventilatória, tanto em termos de função como de estrutura do aparelho respiratório (CAMILO *et al*, 2013).

Semelhante ao achado de Camilo *et al*, (2013), Lopes *et al* (2015) observaram uma redução na PEmáx em 78,1% dos casos. A força muscular expiratória foi positivamente associada ao desempenho do teste de caminhada de seis minutos (TC6M), indicando que o melhor desempenho muscular respiratório está associado a uma maior distância percorrida. Estudos de biópsia muscular mostraram degeneração segmentar das fibras musculares, focos de infiltração celular e desarranjo das fibras do tipo I e do tipo II (AM *et al*, 1963). Fatores musculares parecem modular o estímulo neurológico central sobre os músculos respiratórios, e podem afetar o controle da ventilação para produzir um padrão respiratório mais rápido, de acordo com estudo feito por Landelli *et al*, em 1997. Curiosamente, complicações respiratórias foram identificadas como uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes acromegálicos (HOLDAWAY *et al*, 2004).

1.5 Capacidade funcional na acromegalia

Em 2001, a 54^a Assembleia Mundial de Saúde aprovou um novo sistema de classificação com a designação de *International Classification of Functioning, Disabilities and Health* (ou, na versão oficial para língua portuguesa, Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde - CIF), visando a sua utilização nos diferentes países membros. A CIF teve papel decisivo na consolidação e operacionalização de um novo quadro nocional de funcionalidade, incapacidade humana e saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001), já que, no que diz respeito aos programas de reabilitação, tão importante quanto o

diagnóstico clínico é saber o quanto determinada patologia é capaz de afetar a funcionalidade do indivíduo.

Cada paciente com acromegalia apresenta um somatório de manifestações clínicas, sendo conduzido de forma individualizada durante o tratamento e tendo, ao mesmo tempo, que lidar com as subsequentes alterações dos diversos sistemas orgânicos. A consequência disso é a redução da capacidade funcional e o prejuízo à QVRS (BADIA *et al*, 2004; SZCZESNIAK & JAWIARCZYK-PRZYBYŁOWSKA; RYMASZEWSKA, 2015).

Em 2018, Lobatto *et al* realizaram um estudo transversal sobre a capacidade para o trabalho em 400 pacientes com tumores hipofisários - adenoma pituitário não funcionante (27%), acromegalia (17%), doença de Cushing (13,3%), prolactinoma (40,2%) e cisto de bolsa de Rathke (2,5%) - em idade ativa para o trabalho. O resultado revelou que 32% dos pacientes não tinham emprego remunerado, e o maior risco de não ter um trabalho remunerado esteve entre os pacientes com doença de Cushing, acromegalia, (pan)hipopituitarismo e/ou aqueles pacientes que foram submetidos à radioterapia. Daqueles com um emprego remunerado, muitos relataram ter perdido o trabalho devido à doença (41%) ou que não foram capazes de atingir seu potencial máximo auto percebido (39%). Os problemas mais comuns relatados pelos pacientes diziam respeito às demandas mentais e sociais do trabalho.

Em 2015, Hatipoglu *et al* compararam o processo de envelhecimento de indivíduos acromegálicos com pessoas saudáveis acima de 60 anos. Eles notaram que a acromegalia leva a prejuízos das funções cognitivas, da mobilidade e das AVD na população geriátrica, assim como aumenta o risco de má nutrição. Lopes *et al*, em 2014, realizaram um estudo transversal sobre postura e controle do balanço na acromegalia, encontrando distúrbios em ambos e mostrando correlação entre essas variáveis, o que também justifica alterações de balanço corporal nestes indivíduos.

Homem *et al*, em 2017, estudaram o controle de equilíbrio e força muscular periférica de indivíduos idosos acromegálicos, comparando-os com indivíduos idosos hígidos. Eles verificaram pior desempenho nas escalas de balanço e de marcha, menor força associada a maior fadigabilidade muscular periférica e maiores oscilações de equilíbrio médio-lateral, fatores estes que geram aumento do risco de quedas.

Lopes *et al*, em 2015, utilizaram o TC6M, um dos principais testes clínicos para avaliar a capacidade funcional durante o exercício, para verificar o efeito da fadiga muscular periférica, da função pulmonar e da composição corporal sobre a capacidade funcional em indivíduos acromegálicos. Neste estudo, foi verificado que a fadiga de músculos periféricos, a massa livre de gordura e a força muscular expiratória são determinantes primários do desempenho no TC6M, extrapolando este resultado para sua menor capacidade funcional durante o exercício.

O enquadramento destes indivíduos no panorama de diminuição da independência total em seu dia-a-dia justifica a busca incessante por métodos de avaliação funcional que sejam capazes de melhorar ainda mais a especificidade dos programas de reabilitação para esta população.

Em pacientes com acromegalia, diversas complicações podem causar intolerância ao exercício, incluindo a doença osteomioarticular, as alterações metabólicas, a cardiomiopatia acromegálica e a disfunção respiratória (GUEDES DA SILVA, 2013). Considerando que a maioria das AVD é realizada nos níveis submáximos de esforço, os testes submáximos podem refletir de forma fidedigna o nível de funcionalidade do indivíduo. Dentre os testes disponíveis para mensurar a capacidade funcional dos pacientes com doenças sistêmicas, um dos mais bem tolerados e de boa reprodutibilidade utilizado em pacientes acromegálicos é TC6M (LOPES, 2015). Porém, por se tratar de uma atividade apenas de caminhada, o TC6M não avalia a limitação das atividades realizadas com os membros superiores, os quais, geralmente, estão bastante envolvidos nas AVD habituais (SKUMLIEN, 2006).

1.6 Dor na acromegalia

Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor é um problema de saúde global. Diz respeito a uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao risco de lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão.

Afeta todas as populações, independentemente de idade, sexo, renda, raça / etnia ou geografia. Estima-se uma prevalência de dor em 70,7% nos casos de acidente e admissão na emergência, e de 50% em pacientes hospitalizados, sendo

que cerca de 35% dos indivíduos que referem dor, relatam que ela é intensa (MURA, 2017).

A definição do tipo de dor pode ser feita de acordo com sua natureza etiológica, conforme segue: 1) dor nociceptiva, que é aquela que surge da lesão real ou “ameaça” de lesão a um tecido não neural, e se deve à ativação de nociceptores; 2) dor neuropática, que é aquela causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatosensitivo; 3) dor mista, que é uma sobreposição de sintomas nociceptivos e neuropáticos de dor; 4) dor nociplástica, que é aquela que surge da nocicepção alterada, apesar de não haver evidência de lesão ou “ameaça” de lesão tecidual que esteja causando a ativação de nociceptores periféricos nem evidência de doença ou lesão no sistema somatosensitivo que cause a dor (IASP, 2019; TROUVIN *et al*, 2019).

A dor é subjetiva e particular, e cada indivíduo expressa suas experiências baseando-se nas lesões que ocorreram desde o seu nascimento. Portanto, além de refletir anormalidades físicas, a dor altera o equilíbrio psicológico do indivíduo (MERSKEY *et al*, 1994).

As maiores causas de dor são câncer, osteoartrite e artrites de natureza reumática, cirurgias e lesões teciduais e afecções na coluna vertebral, tornando a etiologia da dor um caso complexo e transdisciplinar. A dor persistente tem graves consequências, incluindo múltiplas incapacidades, depressão, dificuldade laboral, relações sociais conturbadas e pensamentos suicidas, o que a torna um problema de saúde pública (IASP, 2019).

Dor é um sintoma caro em termos de consultas médicas, tratamentos e tempo perdido de trabalho, além de ser impactante socialmente pelo sofrimento psíquico e pela perda da QV.

Só com a perda de produtividade laboral, Gaskin *et al*, em 2012, estimaram o custo anual entre 560 e 635 bilhões de dólares nos EUA. Em um estudo realizado por Breivik *et al*, em 2006, na Europa, aproximadamente 40% dos sujeitos que vivem com dores crônicas relataram manejo inadequado de seu sintoma, e mais de 60% deles relataram que as medicações não controlavam a dor de forma satisfatória.

De acordo com o tempo de duração, a classificação de dor se dá em aguda ou crônica. A dor crônica tem sido reconhecida como aquela que persiste após o tempo normal de cura e, portanto, perde a função de alerta da nocicepção

fisiológica. A dor é considerada crônica, geralmente, quando perdura por mais de 3 a 6 meses. Devido à alta prevalência e importante incapacidade associada, a dor crônica merece atenção como prioridade nos cuidados de saúde. O acesso ao tratamento de dor crônica é um direito do ser humano e um dever dos sistemas de saúde (TREEDE *et al*, 2015).

A presença de dor, no contexto clínico da acromegalia, é frequente. Segundo Gadelha *et al* (2019), em uma atualização sobre as complicações sistêmicas da acromegalia e o impacto do atual tratamento, mesmo estando claro o envolvimento do GH e IGF-1 no metabolismo e crescimento ósseo, ainda há muito a se saber sobre distúrbio ósseo acarretado pela doença. Sabe-se que há remodelamento e fragilidade óssea importantes no longo prazo. Há relatos na literatura de prevalência de até 60% de fraturas vertebrais, e alguns estudos prospectivos alertam sobre o risco de fraturas ser independente do controle bioquímico da doença, resultando em dores intensas, alta morbidade e baixa QVRS. Fraturas vertebrais, na população geral, estão associadas a uma diminuição na expectativa de vida, aumento do risco de outras fraturas, dor lombar crônica, limitações para AVD e queda na QVRS, o que torna razoável que na abordagem de pacientes com acromegalia haja atenção redobrada sobre este quesito, compondo um olhar holístico sobre o paciente.

Nesta mesma revisão, Gadelha *et al* (2019) encontraram estudos em que a artropatia acromegálica (AA) atingia 50-70% dos pacientes, afetando articulações que recebem descarga de peso e também as que não recebem (incluindo ombro, punho, coluna vertebral, quadril e joelho). Há estudos baseados em registros de pacientes acromegálicos que sugerem uma prevalência de AA em até 69%, ou seja, o dobro da população normal, o que impacta sobremaneira na função física e na QV. Após o início do tratamento, as articulações que não recebem grande impacto conseguem reversão da hipertrofia cartilaginosa; entretanto, mesmo com a dor articular e a mobilidade melhorando parcialmente, a AA se perpetua na maioria dos pacientes, especialmente em coluna vertebral e quadril. Mesmo em pacientes com longo tempo de cura clínica (> 15 anos), o pior desempenho em escores de QV está muito relacionado à artrose da coluna vertebral, impactando negativamente no bem-estar geral e físico, e também no bem-estar psicológico, podendo levar a ansiedade e depressão. As dores articulares são piores em pacientes com diagnóstico tardio, com tempo longo sem sucesso no controle bioquímico e naqueles que se

submeteram à radioterapia. O tratamento da AA utiliza recursos similares aos da osteoartrite primária.

Fadiga, sudorese, edema e sintomas da síndrome do túnel do carpo são comuns e acarretam pior QV e alto impacto econômico, pois, não raramente, levam à perda de emprego. Presença de cefaleia também é relacionada a uma pior QV em acromegálicos. A dor neuropática aparece prejudicando a QV e levando a quadros de depressão. Um resumo do impacto de sintomas dolorosos na clínica de acromegalia segue na Figura 6.

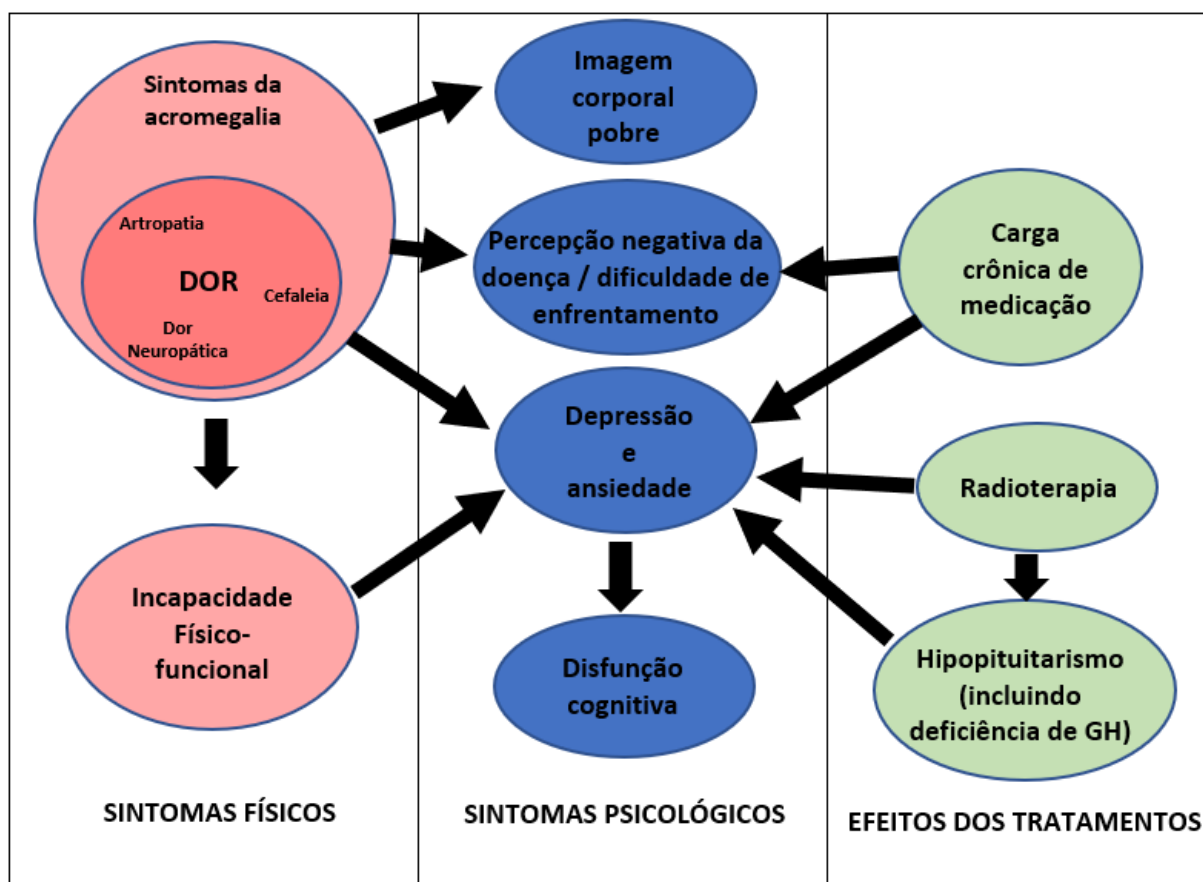


Figura 6: Relação entre sintomas físicos, psicológicos e efeitos dos tratamentos na acromegalia (Adaptado de GADELHA *et al*, 2019).

1.7 Qualidade de vida na acromegalia

A QV, sob o aspecto epidemiológico, é definida como sensação íntima de conforto, bem-estar ou felicidade no desempenho de funções físicas, intelectuais e psíquicas, dentro da realidade da sua família, do seu trabalho e dos valores da

comunidade à qual pertence (MIETTINEN, 1987). O termo QVRS, muito frequente na literatura, tem sido usado com objetivos semelhantes à conceituação mais geral. No entanto, parece implicar os aspectos mais diretamente associados às enfermidades ou às intervenções em saúde. Para Patrick & Erickson (1993, *apud* EBRAHIM, 1995 – p. 1384) é “o valor atribuído à duração da vida, modificado pelos prejuízos, estados funcionais e oportunidades sociais que são influenciados por doença, dano, tratamento ou políticas de saúde.” Desde a década de 1990, houve grande crescimento do número de instrumentos de medida de QVRS para populações e agravos específicos, com o objetivo de conseguir informações que não podem ser obtidas usando medidas tradicionais, e que poderiam ser de grande utilidade na tomada de decisão clínica.

No que diz respeito à acromegalia, todas as alterações clínicas envolvidas tornam-na uma doença com impacto considerável na QVRS. Além disso, a correlação entre a gravidade do quadro clínico e o impacto da doença na vida dos pacientes pode ser difícil de ser mensurada. Portanto, é importante incluir a QVRS como uma medida de desfecho. Dimensões como imagem corporal, dor, depressão, labilidade de humor, nível de energia e força, bem como ímpeto físico e mental, têm sido descritos como alguns dos mais importantes domínios pessoais afetados nestes pacientes.

Em 2001, um grupo de pesquisadores espanhóis (Webb *et al*, 2002) se propuseram a desenvolver um questionário adequado para medir a QVRS para pacientes com acromegalia, o Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire* - AcroQoL), devido às especificidades da doença. Iniciaram o processo de revisão de literatura realizado por uma equipe de endocrinologistas *experts* na área, definiram o conteúdo básico do questionário (dimensões), entrevistaram 10 pacientes acometidos por acromegalia e encontraram 204 termos de interesse, que foram então reduzidos qualitativamente para 142 questões. Em seguida, eles repassaram para um júri de especialistas no intuito de pontuar cada item. O resultado foi o questionário AcroQoL com 38 itens, que foi aplicado em uma amostra de 72 pacientes para validação e verificação de confiabilidade (>95%). Após passar por modelagem psicométrica pela análise de Rasch, houve categorização do AcroQoL em 22 itens e, em seguida, houve a tradução para outros idiomas e subsequente publicação, em 2004 (BADIA *et al*,

2004). Após dois anos, este mesmo grupo publicou um estudo prospectivo observacional multicêntrico com amostra de 106 pacientes acompanhados por um período de 6 meses. Nesta publicação, foi verificada a validade e a aplicabilidade clínica do AcroQoL, além de sua confirmação como ferramenta válida para avaliar a QVRS de acromegálicos na prática clínica (WEBB *et al*, 2006).

Os 22 itens do AcroQoL são divididos em duas escalas, das quais uma avalia características físicas (8 itens) e outra avalia aspectos psicológicos (14 itens), subdividida em duas subescalas: uma medindo características relacionadas à aparência (7 itens) e outra avaliando o impacto da doença em relacionamentos pessoais (7 itens), buscando atender aos diversos aspectos que podem alterar a QV destes pacientes (BADIA *et al*, 2004; WEBB *et al*, 2002; WEBB *et al*, 2006).

Mais de uma década após criarem o AcroQoL, em 2016, Webb & Badia publicaram um estudo com as principais correlações já encontradas entre acromegalia e QV. Afirmaram, utilizando diversos questionários, dentre eles o ACROQoL, que a QV está prejudicada nesta doença, especialmente se estiver na sua forma ativa. Também relataram que a tratamento clínico bem-sucedido melhora a QV dos indivíduos, mas que esta pode não se estabilizar completamente, mesmo após a normalização dos parâmetros endócrinos; além disso, nem sempre há correlação entre os níveis de GH e IGF-1 e a percepção subjetiva da QV pelo paciente. Para pacientes acromegálicos, a aparência é a dimensão que mais afeta sua QVRS. Estes autores listam ainda a presença de dor musculoesquelética, cefaleia, somente tratamento clínico (não cirúrgico), necessidade de radioterapia adjuvante, idade avançada, sexo feminino, maior tempo de convívio com a doença, diabetes *mellitus* coexistente, maior IMC, ou tornar-se deficiente em GH após o tratamento para acromegalia (hipopituitarismo) como outros aspectos associados a uma pior QVRS.

Biermasz *et al* (2005) estudaram a morbidade de acromegálicos em remissão a longo prazo por controle de GH. Este estudo concluiu que, mesmo em pacientes tratados, as queixas articulares e a hipertensão remanesciam, e que as queixas articulares contribuíam para a redução da QV destes pacientes. Wassenaar *et al*, em 2010, verificaram que acromegálicos bioquimicamente controlados apresentam altos escores de dor na coluna vertebral, joelho e quadril, o que limita o funcionamento físico e o bem-estar psicológico. A osteoartrite da coluna vertebral foi associada

principalmente com redução de escores de QV referentes ao funcionamento físico, social e emocional, assim como aqueles relacionados à ansiedade e depressão. Já Kwok *et al*, em 2011, relacionaram as limitações nas AVD com a QV em 460 pacientes com osteoartrite nas mãos, acompanhados em um ambulatório de reumatologia (incluindo pacientes com artrite reumatoide, hemocromatose, acromegalia e artrite psoriática). Verificaram que, nesta amostra, o que mais reduzia a QVRS era a limitação para AVD.

Sobre o impacto das alterações da acromegalia na sexualidade, avaliando 71 pacientes, Vieira Cintra *et al* (2018) encontraram correlação entre o desconforto com a autoimagem e o impacto na atividade sexual dos acromegálicos. Em média, 33,8% da amostra, incluindo homens e mulheres, relataram sentir dificuldades em manter relações sexuais. No que se refere à libido, os homens afirmaram ter pouco desejo sexual devido à acromegalia (30,4%), enquanto as mulheres referiram diminuição do desejo sexual após o diagnóstico em mais da metade dos casos (54,2%). Como conclusões do estudo, percebeu-se que quase metade da amostra nunca teve dificuldade para manter relações sexuais devido à acromegalia, enquanto mais da metade das mulheres e um terço dos homens referiram diminuição da libido. Identificou-se também que não apenas a questão hormonal interfere na função sexual, mas aspectos emocionais e psicológicos (VIEIRA CINTRA *et al*, 2018).

Segundo Guedes da Silva *et al* (2013), a pontuação obtida no AcroQoL se correlaciona de maneira significativa com a distância percorrida por acromegálicos no TC6M, ou seja, a capacidade funcional durante o exercício está relacionada à QV, sugerindo que estes pacientes podem se beneficiar de programas de reabilitação.

1.8 Justificativas

A acromegalia é uma doença crônica e grave. Na maioria dos casos, causada por tumores hipofisários, que secretam excessivamente o GH. Suas manifestações sistêmicas aumentam a morbimortalidade e geram grandes incapacidades físico-funcionais. Pelo caráter insidioso, o diagnóstico é feito tardiamente, potencializando as complicações associadas à doença. O avanço nos tratamentos clínicos e

cirúrgicos elevou a sobrevida destes indivíduos, porém a melhora (ou mesmo a cura), sob o ponto de vista bioquímico, não reverte todas as alterações físico-funcionais antes instaladas, restando ainda grande prejuízo à QVRS que atualmente é considerada um desfecho importante no tratamento de doenças crônicas. Até o momento, poucos estudos se atentaram à funcionalidade destes indivíduos durante as AVD. Neste contexto, a avaliação através do Teste de AVD-Glittre pode gerar evidências científicas que corrobore a utilização deste teste como um dos principais mensuradores da capacidade funcional na acromegalia, devido a sua característica diferenciada de valorizar a utilização de MMSS e de realizar diferentes tarefas com os MMII. Adicionalmente, os resultados poderão servir como orientação para programas de reabilitação fisioterapêutica, contemplando aspectos importantes das AVD de indivíduos com acromegalia.

1.8.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Nas últimas décadas, houve o aumento na incidência de acromegalia e, também, o aumento na conscientização sobre a doença. A evolução do tratamento clínico/cirúrgico aproximou a taxa de mortalidade destes pacientes àquelas da população normal. Logo, mais pacientes convivem com as complicações trazidas pelo excesso de GH circulante. A artropatia, a falta de força muscular e a dor física, associadas à limitação funcional, prejudicam de maneira significativa a QVRS de pacientes com esta doença, seja ela na forma ativa ou controlada.

Em pacientes com acromegalia, além da doença osteomioarticular, diversas complicações podem causar intolerância ao exercício, como as alterações metabólicas, a cardiopatia acromegálica e a disfunção respiratória. Sintomas como fadiga, edema de tecidos moles e síndrome do túnel do carpo podem, além de afetar a QVRS, aumentar os custos para estes pacientes, que muitas vezes são afastados de seus empregos. Pesquisas em Ciências da Reabilitação contribuirão para o atendimento integral de pacientes com acromegalia, através do estudo de métodos de avaliação inovadores, como o Teste de AVD-Glittre, voltados para o planejamento e acompanhamento da reabilitação física e funcional de diversos sistemas orgânicos.

Aprofundar pesquisas sobre pacientes com acromegalia capacitará os profissionais de saúde no melhoramento da abordagem dos mesmos através da prática baseada em evidência. Além do mais, isto contribuirá com o conhecimento científico através de artigos científicos, dissertações e teses, fomentará outras pesquisas nesta área e formará docentes com um “olhar reabilitador” para esta população.

1.8.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

As complicações sistêmicas relacionadas ao excesso de GH tornam o indivíduo com acromegalia um doente crônico. E diversos sinais e sintomas dessas complicações não desaparecem após o controle bioquímico da doença. Estas manifestações são altamente incapacitantes do ponto de vista funcional, prejudicando o dia-a-dia dos pacientes e a QVRS. Tanto a raridade da doença, que torna o diagnóstico tardio, quanto o aumento na expectativa de vida devido à normalização da taxa de mortalidade, fazem estes pacientes viverem longos anos com as complicações da doença.

A maioria dos estudos científicos até o momento foca no tratamento clínico e cirúrgico da doença. Mas, considerando a cronicidade das comorbidades, torna-se cada vez mais necessário que comecemos a focar a abordagem no processo de reabilitação destes pacientes.

A reabilitação física, o controle dos sintomas e a busca pela melhoria da funcionalidade nestes doentes estão em consonância com as estratégias de tratamento não farmacológico das doenças crônicas não transmissíveis, priorizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018). Logo, os resultados do presente estudo poderão impactar na maior eficiência dos serviços públicos de reabilitação disponíveis para a população brasileira.

1.8.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Sob a ótica financeira, as comorbidades associadas à acromegalia acabam elevando o gasto com a doença por parte de sistemas públicos de saúde, como o

Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro e, também, pelos serviços privados de saúde.

Em 2015, Placzek *et al* publicaram uma pesquisa sobre acromegálicos na maior base de dados de pacientes que possuíam seguro de saúde nos Estados Unidos da América (EUA). Foi observado que muitos pacientes não foram curados após a cirurgia, necessitando de longo tratamento farmacológico. Mesmo os que chegam à remissão cirúrgica ainda precisaram de tratamento para diversas comorbidades, como artropatias crônicas e alívio de sintomas. Quando as comorbidades foram negligenciadas, as taxas de internação e de mortalidade aumentaram. As cinco comorbidades mais prevalentes, neste estudo, foram hipertensão, diabetes, hipotireoidismo, artropatia/artralgia/sinovite e apneia do sono. A conclusão foi de que tratar as comorbidades reduz o custo com internações e fármacos, diminuindo o “fardo” clínico e econômico sobre os doentes com acromegalia.

Um estudo sueco sobre gastos com a saúde de pacientes com acromegalia concluiu que os tratamentos primários (cirurgia e medicações) chegam a um custo anual de 12.000 euros por paciente e a alta prevalência de comorbidades eleva ainda mais o custo da doença (LESÉN *et al*, 2017).

Um estudo centrado nos pacientes acromegálicos dos EUA, elaborado por Liu *et al*, em 2018, abordou, através de um questionário, gastos com a doença, QV e satisfação com os serviços de saúde oferecidos. Estes pesquisadores verificaram que pacientes que apresentavam múltiplos sintomas relacionados à doença tinham maior gasto financeiro e pior QV que os pacientes com mesmo diagnóstico, porém menos sintomáticos. Logo, pesquisas voltadas para alívio dos sintomas, qualidade dos tratamentos secundários e ganho de QVRS, buscando melhora da capacidade físico-funcional, estão de acordo com as estratégias que desoneram os sistemas públicos e privados de saúde.

Somado a isto, nesta pesquisa, especificamente, foi utilizado um teste de campo chamado Teste de AVD-Glittre, que avalia a capacidade funcional de forma eficiente no que diz respeito a custo-benefício. O material que foi utilizado (cadeira, mochila, peso, degraus e estante) necessitou de baixo investimento financeiro e poderá ser reaproveitado para outras pesquisas de avaliação e intervenção em Ciências da Reabilitação. O espaço físico que atendeu a proposta do estudo para a

coleta de dados tinha cerca de 12 m de comprimento, sendo um corredor já existente no estabelecimento de saúde e, portanto, as obras estruturais para a realização do estudo foram dispensadas.

1.9 Objetivos

1.9.1 Geral

Avaliar a capacidade funcional de indivíduos com acromegalia através do Teste de AVD-Glittre.

1.9.2 Específicos

1. Comparar os pacientes com acromegalia com os controles saudáveis em relação à capacidade de executar as tarefas do Teste de AVD-Glittre;
2. Identificar qual tarefa impõe maior dificuldade para completude do Teste de AVD-Glittre;
3. Avaliar a associação entre a força manual e o nível de função manual de indivíduos e o desempenho no Teste de AVD-Glittre;
4. Relacionar os aspectos da dor crônica com a capacidade funcional através do Teste de AVD-Glittre;
5. Avaliar a associação entre a QVRS em pacientes com acromegalia e sua capacidade funcional através do Teste de AVD-Glittre.

1.10 Hipótese

Neste estudo, a hipótese foi de que indivíduos com acromegalia têm pior capacidade funcional para realizar as atividades do dia-a-dia, o que reflete em um maior tempo para completar o Teste de AVD-Glittre, quando comparados a indivíduos controles.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) antes da execução do estudo, em consonância com a Resolução 466/2012 e a Declaração de Helsinki, de 1964, com suas atualizações subsequentes. Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1), após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo a ser realizado.

Responsabilidade do pesquisador e da instituição: O pesquisador e a instituição proponente se responsabilizaram por qualquer dano pessoal ou moral referente à integridade física e ética que a pesquisa possa comportar.

Crítérios para suspender ou encerrar a pesquisa: O estudo teve o pressuposto de ser imediatamente suspenso na ocorrência de qualquer falha metodológica ou técnica observada pelo pesquisador, cabendo ao mesmo a responsabilidade de informar a todos os participantes o motivo da suspensão. O estudo também teve o pressuposto de ser suspenso caso fosse percebido qualquer risco ou dano à saúde dos sujeitos participantes, conseqüente à pesquisa, que não tenha sido previsto no TCLE. Quando fosse atingida a coleta de dados necessária, a pesquisa seria encerrada.

Demonstrativo de infraestrutura: A instituição onde foi feito o estudo possuiu infraestrutura necessária para o desenvolvimento da pesquisa com ambiente adequado.

Propriedade das informações geradas: Deve-se salientar que não houve nenhuma cláusula restritiva para a divulgação dos resultados da pesquisa, e que os dados coletados foram utilizados única e exclusivamente para comprovação do experimento. Os resultados foram submetidos à publicação, com o pressuposto de serem favoráveis ou não às hipóteses do estudo.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, com análise quantitativa dos dados amostrais.

2.2.1 Local de realização do estudo

A avaliação dos pacientes com acromegalia foi realizada no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). A avaliação de indivíduos do grupo controle foi realizada no Laboratório de Desempenho Cardiorrespiratório do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação (PPGCR) do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

2.2.2 Local de recrutamento para o estudo

O recrutamento dos pacientes com acromegalia foi realizado no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), onde eles são acompanhados. E o recrutamento de indivíduos para composição do grupo controle foi realizada no Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM).

2.3 Amostra

A amostra foi dividida em dois grupos: pacientes e controles. O grupo dos pacientes com acromegalia constituiu-se de uma amostra de conveniência a partir de uma relação nominal disponibilizada pelo local de acompanhamento dos mesmos.

Participaram deste estudo 36 indivíduos com acromegalia, provenientes do HUCFF-UFRJ. Foram recrutados participantes que se encaixavam nos seguintes critérios:

2.3.1 Critérios de inclusão/elegibilidade para grupo de estudo

1. Diagnóstico clínico de acromegalia, com idade ≥ 18 anos.
2. Estabilidade clínica (ausência de complicações de saúde, nos últimos seis meses).

2.3.2 Critérios de exclusão/inelegibilidade para grupo de estudo

1. Incapacidade de deambular.
2. Incapacidade de realizar tarefas de vida diária que necessitem do uso dos membros superiores.
3. Cirurgia ortopédica no ano anterior.
4. Limitações significativas devido à osteoartropatia.
5. Carga tabágica > 10 maços-ano.
6. Hipotireoidismo ou hipocortisolismo não tratados.
7. Presença de comorbidades não relacionadas à acromegalia.
8. Indivíduos com incapacidade de entendimento dos testes programados no estudo.

2.3.3 Critérios de inclusão/elegibilidade para grupo controle

1. Indivíduos saudáveis, com idade ≥ 18 anos.

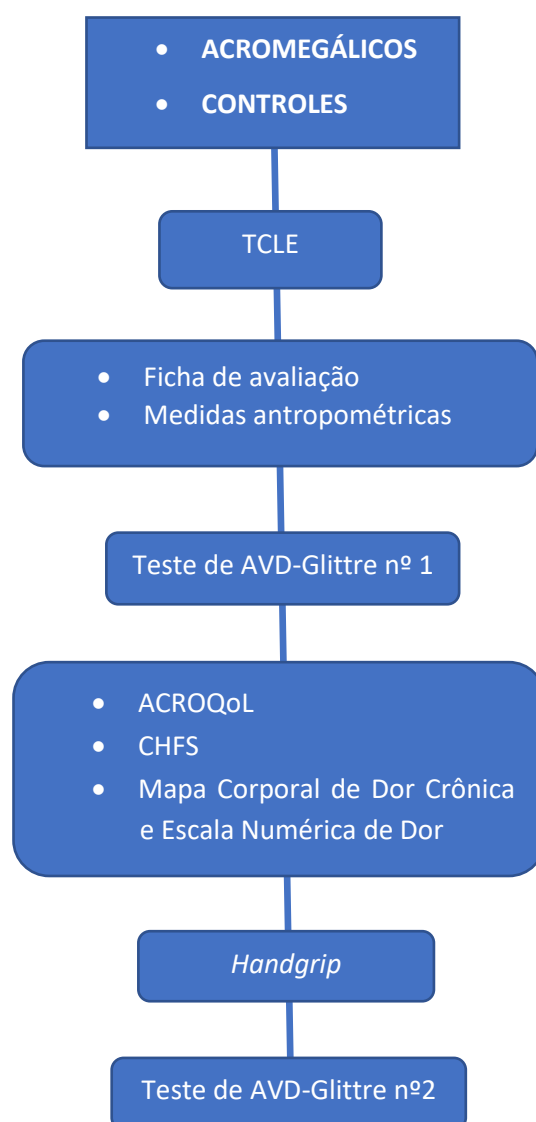
2.3.4 Critérios de exclusão/inelegibilidade para grupo controle

1. Incapacidade de deambular.
2. Incapacidade de realizar tarefas de vida diária que necessitem do uso dos membros superiores.
3. Cirurgia ortopédica no ano anterior.
4. Limitações significativas devido a osteoartropatia.
5. Carga tabágica > 10 maços-ano.

6. Presença de comorbidades limitantes para a avaliação proposta.
7. Indivíduos com incapacidade de entendimento dos testes programados no estudo.

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Organização dos procedimentos



Cada um desses procedimentos será descrito de maneira detalhada nas seções seguintes.

2.4.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Todos os participantes da pesquisa (grupo acromegalia e grupo controle) foram informados sobre a importância, metodologia e desdobramentos deste estudo, e foram incluídos no mesmo após assinarem o TCLE (APÊNDICE 1).

2.4.3 Avaliação clínica

Todos os participantes da pesquisa foram avaliados através da ficha de avaliação (APÊNDICE 2) e submetidos à coleta de medidas antropométricas, como massa corporal total (MCT) (kg), estatura (m) e cálculo do IMC (kg/m^2).

Para mensuração da MCT e da estatura, foi utilizada uma balança (R110, Welmy, São Paulo, Brasil) com precisão de 0,1 kg e um estadiômetro com precisão de 0,005 m. O participante foi orientado a utilizar roupas leves e permanecer descalço sobre a balança, com o dorso voltado para o estadiômetro, pés em paralelo, distribuição do peso corporal em ambas as pernas e cabeça posicionada para frente. O cursor foi levemente pressionado sobre a cabeça da participante, registrando a leitura da medida da estatura. O participante foi mantido centralizado na plataforma da balança, onde foi mensurada e registrada também a massa corporal (MANUAL DE ANTROPOMETRIA DO IBGE, 2013).

A avaliação do IMC foi obtida através da divisão do peso pela altura ao quadrado. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 1995), os indivíduos foram classificados da seguinte forma: baixo peso - $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$; eutrófico - IMC entre $18,5 \text{ kg/m}^2$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$; sobrepeso - IMC entre 25 kg/m^2 e $29,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau I - IMC entre 30 kg/m^2 e $34,9 \text{ kg/m}^2$; obesidade grau II - IMC entre 35 kg/m^2 e $39,9 \text{ kg/m}^2$; e obesidade grau III - $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$.

2.4.4 Teste de AVD-Glittre

O teste de AVD-Glittre foi criado por Skumlien *et al*, em 2006, para avaliar o estado funcional de pacientes com DPOC. No circuito-teste são encontradas tarefas que exigem atividade muscular de MMSS e MMII, mimetizando as AVD, como

caminhar, levantar-se de uma cadeira, subir/descer degraus, agachar-se, ajoelhar-se, carregar e erguer objetos (SKUMLIEN *et al*, 2006).

Neste estudo, o circuito foi executado com descrito a seguir, sendo necessário que o indivíduo percorra cinco voltas no menor tempo possível (Figura 9). O participante carregava uma mochila nas costas com peso de 2,5 kg para mulheres e 5 kg para homens, percorrendo um circuito com as seguintes atividades: a partir da posição sentada, o indivíduo caminhava em um percurso plano com 10 m de comprimento, interposto na sua metade por uma caixa com dois degraus para subir e dois para descer (17 cm de altura x 27 cm de comprimento). Após percorrer o restante do percurso, o indivíduo se deparava com uma estante contendo três objetos de 1 kg cada, posicionados na prateleira mais alta (altura dos ombros), devendo então movê-los, um por um, até a prateleira mais baixa (altura da cintura) e, posteriormente, até o chão. Então, os objetos eram recolocados na prateleira mais baixa e, depois, na prateleira mais alta. Em seguida, o indivíduo voltava, fazendo o percurso contrário; imediatamente após, reiniciava outra volta, percorrendo o mesmo circuito (SKUMLIEN *et al*, 2006)

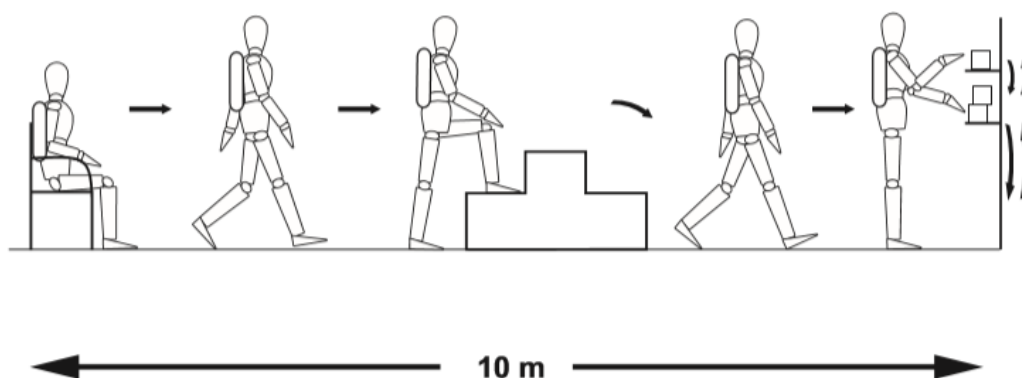


Figura 7: Representação esquemática do Teste de AVD-Glittre. (Fonte: Próprio autor)

A frequência cardíaca (FC), a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e o índice de dispneia (Escala de Borg Modificada – ANEXO 1) (BORG, 1982) foram mensurados no início, a cada volta e no final do teste. A pressão arterial (PA) foi mensurada no início e após o término do teste. As orientações foram padronizadas e não houve incentivo durante o teste. O tempo despendido para realizar as AVD foi a principal variável de desfecho. Foram realizados dois testes de AVD-Glittre com um

mínimo de intervalo de 30 minutos de descanso para evitar efeito de aprendizado e adaptação. Os critérios de interrupção do teste foram a solicitação do participante, queda da SpO₂ (abaixo de 80%), dor torácica, tonturas, náuseas e cefaleia (DAL CORSO, 2015).



Figura 8: Realização do Teste de AVD-Glittre. Fonte: Próprio autor.

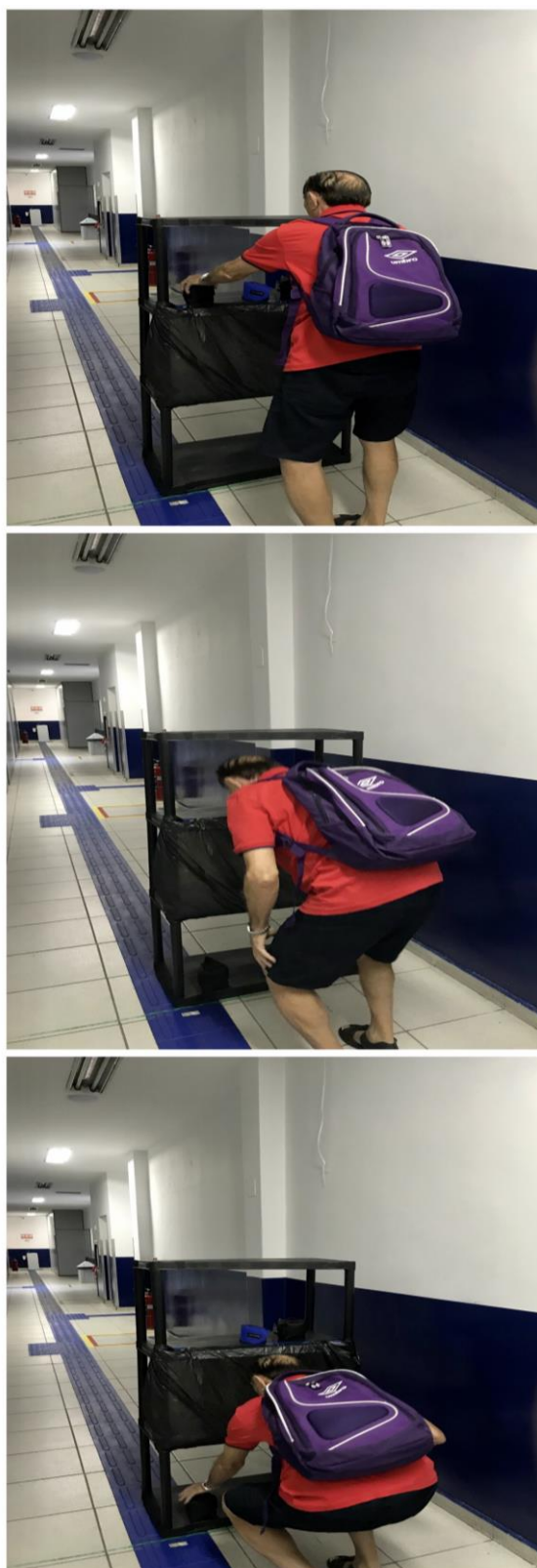


Figura 9: Realização da tarefa das prateleiras, no Teste de AVD-Glittre. Fonte: Próprio autor.

2.4.5 Questionário de qualidade de vida na acromegalia (ACROQoL)

Foi aplicado o questionário AcroQoL (ANEXO 2), desenvolvido e validado por Webb *et al*, em 2002, sendo o mais adequado para medir a QVRS em pacientes com acromegalia devido as especificidades da doença. A confiabilidade substancial deste mesmo estudo, sugeriu que a amostra foi bem atingida pelo questionário. Nele constam 22 itens divididos em duas escalas, das quais uma avalia características físicas (8 itens) e outra avalia aspectos psicológicos (14 itens). A avaliação psicológica se subdivide ainda em características relacionadas à aparência (7 itens) e impacto da doença em relações pessoais (7 itens). Cada item é respondido em uma escala de Likert de 1 (pior) a 5 (melhor), refletindo a frequência de ocorrência (isto é, “sempre”, “na maioria das vezes”, “às vezes”, “raramente” e “nunca”) ou o grau de concordância com o item (isto é, “concordo completamente”, “concordo moderadamente”, “nem concordo nem discordo”, “discordo moderadamente” e “discordo completamente”). Há a subsequente obtenção de um escore global e escores das respectivas escalas e subescalas, sendo que uma pontuação mais alta indica melhor QV. Se a porcentagem de perguntas sem respostas não excedeu 25%, o resultado é considerado como calculável. Não é fornecido valor de referência (WEBB *et al*, 2002; BADIA *et al*, 2004; WEBB *et al*, 2006).

Pergunta - Escala

1. Falta-me forças nas pernas - Física
2. Sinto-me feio (a) - Psicológica/Aparência
3. Sinto-me deprimido (a) - Física
4. Vejo-me horroroso (a) nas fotografias - Psicológica/Aparência
5. Limito as saídas com meus amigos/as por causa do meu aspecto - Psicológica/ Relação Pessoal
6. Procuro evitar as relações sociais - Psicológica/ Relação Pessoal
7. Vejo-me diferente no espelho - Psicológica/Aparência
8. Noto rejeição das pessoas por causa da minha doença - Psicológica/ Relação Pessoal
9. Tenho problemas para realizar as minhas tarefas habituais - Física

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

2.4.6 Cochin Hand Function Scale (CHFS)

Em 1996, no Hôpital Cochin da França, Duruöz *et al* desenvolveram o questionário Cochin Hand Function Scale - CHFS (também conhecido como Duruöz Hand Index), para avaliar o nível de capacidade e funcionalidade das mãos em pacientes com artrite reumatoide (DURUÖZ *et al*, 1996). O uso do CHFS se expandiu para outras doenças que prejudicam funcionalmente as mãos, como esclerose sistêmica (BROWER & POOLE, 2004), osteoartrite (POIRAUDEAU *et al*, 2001), mão diabética (TURAN *et al*, 2009) e lesões tendíneas (ERÇALIK *et al*, 2011). Nesta pesquisa, aplicamos o CHFS em indivíduos com acromegalia devido ao comprometimento osteomioarticular das extremidades, em especial de MMSS,

que impacta na realização das AVD. Para isso, utilizamos a versão brasileira, validada por Chiari *et al*, em 2001 (ANEXO 3), considerada uma escala válida, confiável e responsiva para avaliação e acompanhamento de disfunções manuais relacionadas à artrose (POIRAudeau *et al*, 2001).

O questionário é composto por 18 questões sobre AVD que requerem habilidade manual, como cozinhar, vestir-se e realizar higiene pessoal. Leva cerca de 3 minutos para ser preenchido, e deve levar em conta somente as experiências do indivíduo durante o último mês. Cada item possui 6 possíveis respostas, conforme segue: sem dificuldade (0); pouquíssima dificuldade (1); com alguma dificuldade (2); com muita dificuldade (3); quase impossível (4); e impossível de fazer (5). A pontuação é o somatório de todos os itens e varia de 0 a 90, sendo que quanto mais alta for a pontuação, maior será a dificuldade na função manual (incapacidade manual).

2.4.7 Questionário de dor

O envolvimento osteomioarticular é muito comum na acromegalia, sendo a dor um sintoma frequente (MOSBAH, 2019). Com o objetivo de avaliar a presença de dor crônica (presente há mais de três meses), assim como observar sua intensidade e distribuição da dor nas regiões do corpo, todos os participantes responderam a um questionário, que englobava 3 itens: (1) presença de dor crônica – sim ou não; (2) em caso de resposta positiva, era solicitado ao mesmo que marcasse no desenho do Mapa Corporal de Dor, o local da dor principal e possíveis regiões secundárias de dor; e (3) que quantificasse a intensidade da sua dor principal, no dia em que estava sendo realizada avaliação, em uma Escala Visual Numérica de Dor (EVND), de 0 “sem dor” a 10 “dor máxima” (ANEXO 4).

Esse critério de avaliação, válido e confiável desde a década de 1980, tem sido bastante usado para avaliar pacientes com dor (MARGOLIS, 1986; MARGOLIS, 1988).

2.4.8 *Handgrip* (Dinamometria de preensão manual)

Nesta avaliação, o teste de força de preensão manual – também conhecido como *handgrip* – seguiu as recomendações para análise clínica da *American Society of Hand Therapists* (ASHT) (AMERICAN SOCIETY OF HAND THERAPISTS, 1981). A mensuração da força manual foi realizada através do dinamômetro hidráulico de mão (SH5001, Saehan Corporation, Coreia do Sul). Para sua realização, os participantes estavam confortavelmente sentados em uma cadeira sem descanso de braços, com os pés totalmente apoiados no chão e os quadris e joelhos flexionados a 90 graus. O ombro estava aduzido, o cotovelo fletido a 90 graus, o antebraço em posição neutra e, por fim, a posição do punho poderia variar entre 0-30 graus de extensão e 0-15 graus de desvio ulnar. Os participantes não eram treinados durante o teste e apenas instruções verbais eram dadas. Para familiarizar os participantes com o teste, o administrador fazia a demonstração. Nenhum *feedback* visual ou auditivo foi fornecido. Três tentativas com a mão dominante foram medidas, com um intervalo de descanso de 60 segundos entre as tentativas. Foi solicitada, para registro da leitura, a manutenção da força de contração máxima durante 3 segundos. Como resultado final, foi considerado o maior valor registrado entre as três medidas realizadas (SHECHTMAN *et al*, 2005). A interrupção do teste ocorreu caso houvesse qualquer dor ou desconforto importante durante sua realização. Todas as instruções transmitidas aos participantes foram padronizadas com o objetivo de evitar erros na coleta dos dados (Figura 9).



Figura 70: Realização do *handgrip*. Fonte: Próprio autor.

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

Através da avaliação da capacidade funcional em pacientes com acromegalia, pelo tempo total despendido por estes pacientes durante a realização das tarefas do Teste de AVD-Glittre, foram identificadas causas das possíveis alterações provocadas por esta condição. A pesquisa permitiu aumentar o arsenal fisioterapêutico de avaliação de pacientes acromegálicos, baseando-se em evidências e, assim, trazendo perspectivas para futuras intervenções terapêuticas nesses indivíduos.

2.5.2 Desfecho secundário

O estudo detalhou o quanto a força muscular periférica de MMSS de pacientes com acromegalia influencia na sua capacidade funcional e na sua QV, comparando estes indivíduos aos controles saudáveis. A identificação destas diferenças, através do teste de AVD-Glittre, AcroQoL, CHFS, questionário de dor e *handgrip* poderá proporcionar uma melhor compreensão sobre o impacto que a acromegalia provoca na QVRS destes indivíduos, para, além de buscar otimizar as intervenções fisioterapêuticas, permitir que os dados auxiliem no melhor entendimento da doença e seu impacto na Saúde Pública.

2.6 Análise dos dados

Foram aplicados métodos não paramétricos, pois todas as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussianas) de acordo com a rejeição da hipótese de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk em pelo menos um dos dois grupos (grupos acromegalia ou controle). Os resultados foram expressos em valor de mediana e intervalos interquartis ou como frequência (em porcentagens). O grupo com acromegalia foi comparado ao grupo controle utilizando o teste Mann-Whitney para variáveis numéricas e o teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando

as variáveis eram categóricas. A associação entre o tempo total do Teste de AVD-Glittre com as variáveis numéricas foi analisada pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e com as variáveis categóricas pelo ANOVA Kruskal-Wallis juntamente com o teste de comparações múltiplas de Dunn. A concordância intraexaminador foi avaliada pelo coeficiente de correlação interclasse (CCI) com modelo aleatório de duas vias e concordância absoluta e pela análise gráfica segundo Bland-Altman. A análise de dados foi feita através do programa SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EUA). Foi utilizada uma margem de segurança de 95% de confiabilidade nos testes de acordo com a amostra e os objetivos propostos. Diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

2.6.1 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi feito no software MedCalc 8.2 (MedCalc Software Mariakerke, Bélgica). Uma vez que o objetivo principal é a avaliação da capacidade funcional em indivíduos com acromegalia através do Teste de AVD-Glittre, tomou-se como base a variável “tempo de exame do AVD-Glittre”, sendo o valor médio utilizado para o cálculo baseado em estudo anterior (FERNANDES-ANDRADE, 2017). Então, considerando $\alpha = 5\%$, $\beta = 30\%$ e intervalo de confiança de 95% igual a $\pm 5\%$, o tamanho da amostra mínimo obtido foi de 36 participantes em cada grupo. Ajustando-se para possíveis perdas da ordem de 10%, calculou-se a amostra em 40 participantes em cada grupo.

2.6.2 Variáveis de controle

Tempo total do Teste de AVD-Glittre.

2.6.3 Variáveis de exposição

AcroQoL; CHFS; *handgrip*; dor crônica; dificuldade durante o teste.

2.6.4 Variáveis de confusão

Idade; gênero; peso; altura; IMC; nível de atividade da doença.

2.6.5 Disponibilidade e acesso aos dados

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após a deidentificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

2.7 Orçamento e apoio financeiro

Esta pesquisa foi financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (fomentos números 304625/2016-7 e 407138/2018-8) e pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ (fomento número E-26/202.679/2018).

Quadro 2: Apoio financeiro.

CNPJ	Nome	Tipo de Apoio financeiro	E-mail	Telefone
33.654.83 1/0001-36	CNPq	Auxílio à pesquisa	central.atendimento@faperj.br	(21) 2333- 2000
30.495.39 4/0001-67	FAPERJ	Auxílio à pesquisa	atendimento@cnpq.br	(61) 3211 4000

Quadro 3: Detalhamento do orçamento.^[A1]

Identificação do orçamento	Tipo	Valor (R\$)
Papel A4 - 1000 folhas	Custeio Próprio	15,00 - 40,00
Cartucho de tintas - 2 unidades	Custeio Próprio	35,00 - 70,00
Encadernação - 4 unidades	Custeio Próprio	3,00 - 15,00
Caneta Esferográfica - 10 unidades	Custeio Próprio	1,00 - 10,00
-Dinamômetro de preensão manual -Estadiometro -Balança -Esfigmomanometro -Oxímetro -Estetoscópio -Cadeiras - Step (2 degraus) - Prateleiras - Mochila - Caneleiras	Material permanente UNISUAM	Não se aplica
Total em R\$		135,00

2.8 Cronograma

Quadro 4: Cronograma de execução.

Identificação da etapa	Início (mm/aa)	Término (mm/aa)
Início do curso e elaboração do projeto	08/2018	12/2018
Submissão do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa	03/2016	03/2016
Treinamento dos métodos	01/2019	03/2019
Coleta e tabulação de dados	04/2019	08/2019
Análise dos dados	09/2019	10/2019
Elaboração e submissão do manuscrito(s)	10/2019	11/2019
Redação final do trabalho de conclusão	11/2019	02/2020
Exame de defesa	03/2020	03/2020
Alterações orientadas pela banca examinadora	03/2020	04/2020
Entrega da versão final do trabalho de conclusão	04/2020	04/2020

2.9 Resultados

Vide “Produções” (Capítulo 5).

Referências

- ABREU, A.; TOVAR, A.P.; CASTELLANOS, R.; VALENZUELA, A.; GIRALDO, C.M.; PINEDO, A.C.; et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. **Pituitary**. 19 (4): 448-457, 2016.
- ALDALLAL, S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. **International Journal of General Medicine**. 11: 337-343, 2018.
- AMERICAN SOCIETY OF HAND THERAPISTS - ASHT. **Clinical assessment recommendations**. Capítulo 1, 2ª edição, 1992.
- ANDRADE FILHO, E.P.; PEREIRA, F.C.F. **Anatomia Geral**. 1a edição, 2015.
- ARIKAN, H.; YATAR, İ.; CALIK-KUTUKCU, E.; ARIBAS, Z.; SAGLAM, M.; VARDAR-YAGLI, N.; et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. **Research in Developmental Disabilities**. 45-46: 147-156, 2015.
- BADIA, X.; WEBB, S.M.; PRIETO, L.; LARA, N. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). **Health and Quality of Life Outcomes**. 2:13, 2004.
- BEX, M.; ABS, R.; T'SJOEN, G.; MOCKEL, J.; VELKENIERS, B.; MUERMANS, K.; et al. AcroBel-the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. **European Journal of Endocrinology**. 157(4): 399-409, 2007.
- BIERMASZ, N.R.; PEREIRA, A.M.; SMIT, J.W.; ROMIJN, J.A.; ROELFSEMA, F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 90(5): 2731-2739, 2005.
- BIGLAND, B.; JEHRING, B. Muscle performance in rats, normal and treated with growth hormone. **The Journal of Physiology**. 116(2):129-136, 1952.
- BOLFI, F.; NEVES, A.F.; BOGUSZEWSKI, C.L.; NUNES-NOGUEIRA, V.S. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**. 179(1): 59-71, 2018.
- BOLLERSLEV, J.; HECK, A.; OLARESCU, N.C. Management of endocrine disease: individualized management of acromegaly. **European Journal of Endocrinology**. 181(2): R57-R71, 2019.
- BORG, G. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. 14(5): 377-381, 1982.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Agenda de Prioridades de Pesquisa do Ministério da Saúde – APPMS**. Brasília, DF, Ministério da Saúde, 2018. 1ª edição. Acessado em 09/12/2019, às 14:00h. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agenda_prioridades_pesquisa_ms.pdf
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº2, de 7 de janeiro de 2019: Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da acromegalia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 jan. 2019, p. 70
- BREIVIK, H.; COLLETT, B.; VENTAFRIDDA, V.; COHEN, R.; GALLACHER, D.^[A2] Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. **European Journal of Pain**. 10: 287-^[A3]333, 2006.
- BROWER, L.; POOLE, J. Reliability and validity of the Duruöz Hand Index in persons with systemic sclerosis (Scleroderma). **Arthritis and Rheumatology**. 51(5): 805-809, 2004.
- CAMILO, G.B.; GUIMARÃES, F.S; Silva, D.P.G; MOGAMI, R.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; et al. Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**. 8(1): 70, 2013.
- CASAGRANDE, A.; CZEPIELEWSKI, M. Ensaios para a medida de hormônio do crescimento (GH) e IGF-1: aspectos metodológicos e suas implicações no diagnóstico e seguimento da acromegalia. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia**., 51(4): 511-519, 2007.
- CHANSON, P. Diagnosis of acromegaly: black, white, and sometimes gray! **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 60(6): 505-506, 2016.
- CHANSON, P.; SALENAVE, S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. 3(17), 2008.
- CHIARI, A.; SARDIM, C.C.S.; NATOUR, J. Translation, cultural adaptation and reproducibility of the Cochin Hand Functional Scale questionnaire for Brazil. **Clinics**. 66 (5): 731-736, 2011.
- CLAESSEN, K.M.J.A.; CANETE, A.N.; BRUIN, P.W.; PEREIRA, A.M.; KLOPPENBURG, M.; KROON, H.M.; et al. Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: An MRI study. **European Journal of Endocrinology**. 176(6): 779-790, 2017.
- DE HERDER, W. The history of acromegaly. **Neuroendocrinology**. 103(1): 7-17, 2016.
- DECHMAN, G.; SCHERER, S. Outcome measures in cardiopulmonary physical therapy: focus on the Glittre ADL-test for people with chronic obstructive pulmonary disease. **Cardiopulmonary Physical Therapy Journal**. 19(4):115-

118, 2008.

- DONANGELO, I.; UNE, K.; GADELHA, M.R. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 47(4): 331-346, 2003.
- DURUÖZ, M.; POIRAUDEAU, S.; FERMANIAN, J.; MENKES, C.J.; AMOR, B.; et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. **The Journal of Rheumatology**. 23(7): 1167-1172, 1996.
- EBRAHIM, S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. **Social Science and Medicine**. 41(10): 1383-1394, 1995.
- ERÇALIK, T.; SAHIN, F.; ERÇALIK, C.; DOGU, B.; DALGIÇ, S.; KURAN, B. Psychometric characteristics of Duruoz Hand Index in patients with traumatic hand flexor tendon injuries. **Disability and Rehabilitation**. 33(17-18): 1521-1527, 2011.
- ETXABE, J.; GAZTAMBIDE, S.; LATORRE, P.; VAZQUEZ, J.A. Acromegaly: An epidemiological study. **Journal of Endocrinological Investigation**. 16(3): 181-187, 1993.
- FATTI, L.M.; CANGIANO, B.; VITALE, G.; PERSANI, L.; MANTOVANI, E.; SALA, M.; et al. Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. **Pituitary**. 22: 552-560, 2019.
- FERNANDES-ANDRADE, A.A.; BRITO, R.R.; SOARES, D.C.M.; VELOSO, M.; PEREIRA, D.A.G. Evaluation of the Glittre-ADL test as an instrument for classifying functional capacity of individuals with cardiovascular diseases. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. 21(5): 321-328, 2017.
- FREDA, P.U.; SHEN, W.; HEYMSFIELD, S.B.; REYES-VIDAL, C.M.; GEER, E.B.; BRUCE, J.N.; et al. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 93(6): 2334-2343, 2008.
- FÜCHTBAUER, L.; OLSSON, D.S.; BENGTSSON, B.Å.; NORRMAN L.L.; SUNNERHAGEN, K.S.; JOHANNSSON, G. Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. **European Journal of Endocrinology**. 117(2): 217-226, 2017.
- GADELHA, M.R.; KASUKI, L.; KORBONITS, M. The genetic background of acromegaly. **Pituitary**, 20:10-21, 2017.
- GADELHA, M.R.; KASUKI, L.; LIM, D.S.T.; FLESERIU, M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update.

Endocrine Reviews. 40(1): 268-332, 2019.

GASKIN D.J.; RICHARD, P. The economic costs of pain in the United States. **The Journal of Pain.** (13): 715-724, 2012.

GREENBAUM, A.L. Distribution of protein in the tissues of rats treated with anterior-pituitary growth-hormone. **Nature.** 165: 521–522, 1950.

GUEDES DA SILVA, D.P.; GUIMARÃES, F.S.; DIAS, C.M.; GUIMARÃES, S.A.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; et al. 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, 2013.

GULART, A.A.; MUNARI, A.B.; TRESSOLDI, C.; DOS SANTOS, K.; KARLOH, M.; MAYER, A.F. Glittre-ADL multiple tasks induce similar dynamic hyperinflation with different metabolic and ventilatory demands in patients with COPD. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention.** 37(6): 450-453, 2017.

GUO, X.; GAO, L.; ZHAO, Y.; WANG, M.; JIANG, B.; WANG, Q.; et al. Characteristics of the upper respiratory tract in patients with acromegaly and correlations with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. **Sleep Medicine.** 48: 27-34, 2018.

HATİPOĞLU, E.; YURUYEN, M.; KESKIN, E.; YAVUZER, H.; NIYAZIGLU, M.; DOVENTAS, A.; et al. Acromegaly and aging: a comparative cross-sectional study. **Growth Hormone and IGF Research.** 25(1): 47-52, 2015.

HOLDAWAY, I.M.; RAJASOORYA, R.C.; GAMBLE, G.D. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** 89(2): 667-674, 2004.

HOMEM, T.S.; GUIMARÃES, F.S.; SOARES, M.S.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; LOPES, A.J. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. **Journal of Aging and Physical Activity.** 25(2): 218-227, 2017.

IANDELLI, I.; GORINI, M.; DURANTI, R.; BASSI, F.; MISURI, G.; PACINI, F.; et al. Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. **The European Respiratory Journal.** 1(5): 977-982, 1997.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN : Taxonomia. Disponível em <http://www.iasp-pain.org/> , acessado em 10 de dezembro de 2019.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN: Unrelieved pain is a major global healthcare problem. Disponível em <http://www.iasp-pain.org/> , acessado em 10 de dezembro de 2019.

JOSÉ, A.; DAL CORSO, S. Reproducibility of the six-minute walk test and Glittre

ADL-test in patients hospitalized for acute and exacerbated chronic lung disease. **Brazilian Journal of Physical Therapy**. 19(3): 235-242, 2015.

KASUKI, L.; WILDEMBERG, L.E.; GADELHA, M.R. Personalized medicine in the treatment of acromegaly. **European Journal of Endocrinology**, 178(3): R89-R100, 2018.

KATZNELSON, L.; LAWS, E.R.JR.; MELMED, S.; MOLITCH, M.E.; MURAD, M.H.; UTZ, A.; et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 99(11): 3933-3951, 2014.

KHALEELI, A.A.; LEVY, R.D.; EDWARDS, R.H.; MCPHAIL, G.; MILLS, K.R.; ROUND, J.M.; et al. The neuromuscular features of acromegaly: A clinical and pathological study. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**. 47(9): 1009-1015, 1984.

KONG, X.; GONG, S.; Su, L.; HOWARD, N.; KONG, Y.; et al. Automatic detection of acromegaly from facial photographs usins machine learning methods. **EBioMedicine**. 27: 94-102, 2018.

KWOK, W.Y.; VLIET VLIELAND, T.P.; ROSENDAL, F.R.; HUIZINGA, T.W.; KLOPPENBURG, M. Limitations in daily activities are the major determinant of reduced health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 70(2): 334-336, 2011.

LAUSE, M.; KAMBOJ, A.; FAITH, E.F. Dermatologic Manifestations of Endocrine Disorders. **Translational Pediatrics**. 6 (4): 300-312, 2017.

LAVRENTAKI, A.; PALUZZI, A.; WASS, J.A.H.; KARAVITAKI, N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. **Pituitary**. 2017; 20(1): 4-9, 2017.

LESÉN, E.; GRANFELDT, D.; HOUGHARD, A.; DINET, J.; BERTHON, A.; OLSSON, A.S.; et al. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study. **European Journal of Endocrinology**. 176(2): 203-212, 2017.

LIU, A.; ADELMAN, D.T.; XU, Y.; SISCO, J.; BEGELMAN, S.; WEBB, S.M. ; et al. Patient-centered assessment on disease burden, quality of life, and treatment satisfaction associated with acromegaly. **Journal of Investigative Medicine**. 66: 653–660, 2018.

LOBATTO, D.J.; STEFFENS, A.N.V.; NAJAFABADI, A.H.Z.; ANDELA, C.D.; PEREIRA, A.M.; VAN DEN HOUT, W.B.; et al. Work disability and its determinants in patients with pituitary tumor-related disease. **Pituitary**. 21(6): 593-604, 2018.

LOPES, A.J.; FERREIRA, A.S.; WALCHAN, E.M.; SOARES, M.S.; BUNN, P.S.; GUIMARÃES, F.S. Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: implications for

rehabilitation. **Human Movement Science**. 49: 160-169, 2016.

LOPES, A.J.; DA SILVA, D.P.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; CAMILO, G.B.; GUIMARÃES, F.S. Posture and balance control in patients with acromegaly: Results of a cross-sectional study. **Gait and Posture**, 40(1): 154-159, 2014.

LOPES, A.J.; DA SILVA, D.P.; FERREIRA, A.S.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; GUIMARÃES, F.S. LOPES, A.J. 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): 719-724, 2015.

MARGOLIS R.; TAIT, R.; KRAUSE, S. A rating system for use with patient pain drawings. **Pain**. 24(1): 57–65, 1986.

MARGOLIS R.; CHIBNALL, J.; TAIT, R. Test-retest reliability of the pain drawing instrument. **Pain**. 33(1): 49–51, 1988.

MELMED, Shlomo. Acromegaly. **The New England Journal of Medicine**. 355(24): 2558-2573, 2006.

MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Classification of chronic pain. 2nd edition, **IASP Taxonomy**. IASP Press; 1994.

MESTRON, A.; WEBB, S.M.; ASTORGA, R.; BENITO, P.; CATALA, M.; GAZTAMBIDE, S.; et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). **European Journal of Endocrinology**. 151(4): 439-446, 2004.

MIETTINEN, O. Quality of life from the epidemiologic perspective. **Journal of Chronic Diseases**, 40(6): 641–643, 1987.

MILLER, M.R.; HANKINSON, J.; BRUSASCO, V.; BURGOS, F.; CASABURI, R.; COATES, A.; et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**. 26(2): 319-338, 2005.

MOSBAH, H.; BRUE, T.; CHANSON, P. Acromegaly: improving care. **Annales d'Endocrinologie**. 80(1): S10-S18, 2019.

MURA, P.; SERRA, E.; MARINANGELI, F.; PATTI, S.; MUSU, M.; PIRAS, I.; et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second level urban emergency department. **Journal of Pain Research**. 10: 2781-2788, 2017.

NAGULESPAREN, M.; TRICKEY, R.; DAVIES, M.J.; JENKINS, J.S. Muscle changes in acromegaly. **British Medical Journal**. 2: 914-915, 1976.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, 1995.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde**. Geneva: WHO, 2001.

PLACZEK, H.; XU, Y.; MU, Y.; BEGELMAN, S.; FISHER, M. Clinical and Economic Burden of Commercially Insured Patients with Acromegaly in the United States: A Retrospective Analysis. **Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy**. 21(12): 1106-1114, 2015.

POIRAUDEAU, S.; CHEVALIER, X.; CONROZIER, T.; FLIPPO, R.M.; LIOTÉ, F.; NOËL, E.; et al. Reliability, validity, and sensitivity to change of the Cochin hand functional disability scale in hand osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. 9(6): 570–577, 2001.

POPIELARZ-GRYGLEWICZ, A.; GASIOR, J.S.; KONWICKA, A.; GRYGALEWICZ, P.; STELMACHOWSKA-BANAS, M.; ZGLIZYNSKI, W.; et al. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease. **International Journal of Endocrinology**. Vol. 2018, PMID 6935054, 2018.

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

RODRIGUES, M.P.; NEVES, L.A.; VIEGAS, C.A.; MELO-SILVA, C.A.; DE PAULA, W.D.; CABRAL, M.T.; ARAÚJO, R.R.; et al. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. **Sao Paulo Medical Journal**, 166(5): 394-400, 2015.

ROSÁRIO, P.W.S.; FURTADO, M.S. Growth Hormone after Oral Glucose Overload: Revision of Reference Values in Normal Subjects. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 57(2): 1139-1144, 2008.

SHECHTMAN, O.; GESTEWITZ, L.; KIMBLE, C. Reliability and validity of the DynEx dynamometer. **Journal of Hand Therapy**. 18(3): 339-347, 2005.

SKUMLIEN, S.; HAGELUND, T.; BJORTUFT, O.; RYG, M.S. A field test of functional status as performance of activities of daily living in COPD patients. **Respiratory Medicine**. 100(2): 316-323, 2006.

SZCZESNIAK, D.; JAWIARCZYK-PRZYBYŁOWSKA, A.; RYMASZEWSKA, J. The Quality of Life and Psychological, Social and Cognitive Functioning of Patients with Acromegaly. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. 24(1): 167-172, 2015.

TREEDE, R.D.; RIEF, W.; BARKE, A.; AZIZ, Q.; BENNETT, M.I.; BENOLIEL, R.; et al. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**. 156(6): 1003-1007, 2015

TROUVIN, A.; PERROT, S. New concepts of pain. **Best Practice and Research**

Clinical Rheumatology. 33 (3), 2019.

TURAN, Y.; DURUÖZ, M.T.; AKSAKALLI, E.; GÜRGAN, A. Validation of Duruöz Hand Index for Diabetic Hand Dysfunction. **Journal of Investigative Medicine**. 57(8): 887-891, 2009.

VIEIRA CINTRA, M.; CASTRO, M.M.C.; BARRETO, E.S.S.; MAGALHÃES, L.V.; TEIXEIRA, L.C. Impacto da acromegalia na sexualidade de homens e mulheres. **Revista Psicologia, Diversidade e Saúde**. 7(1): 49-57, 2018.

VIEIRA NETO, L.; ABUCHAM, J.; ARAÚJO, L.A.; BOGUSZEWSKI, C.L.; BRONSTEIN, M.D.; JALLAD, R.S. ; et al. Recomendações do departamento de neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. 55(2): 91-105, 2011.

VILAR, L.; VILAR, C.F.; LYRA, R.; LYRA, R.; NAVES, L.A. Acromegaly: clinical features at diagnosis. **Pituitary**. 20(1): 22-32, 2017.

WALCHAN, E.M.; GUIMARÃES, F.S.; FERREIRA, A.S.; SOARES, M.S.; KASUKI, L.; GADELHA, M.R.; LOPES, A.J. Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. **Isokinetics and Exercise Science**. 24(4): 331-340, 2016.

WASSENAAR, M.J.E.; BIERMASZ, N.R.; KLOPPENBURG, M.; van der KLAAUW, A.A.; TIEMENSMA, J.; SMIT, J.W.A.; et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. **Growth Hormone and IGF Research**. 20(3): 226-233, 2010.

WASSENAAR, M.J.E.; BIERMASZ, N.R.; van DUINEN, N.; van der KLAAUW, A.A.; PEREIRA, A.M.; ROELFSEMA, F.; et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: A case-control study. **European Journal of Endocrinology**. 160(3): 357-365, 2009.

WEBB, S.M.; PRIETO, L.; BADIA, X.; ALBAREDA, M.; CATALÁ, M.; GAZTAMBIDE, S.; et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: Development and psychometric properties. **Clinical Endocrinology**. 57(2): 251-258, 2002.

WEBB, S.M.; BADIA, X.; SURINACH, N.L.; SPANISH ACROQOL STUDY GROUP. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: A 6-month prospective study. **European Journal of Endocrinology**. 155(2): 269-277, 2006.

WEBB, S.M.; BADIA, X. Quality of Life in Acromegaly. **Neuroendocrinology**, 103: 106-111, 2016.

ZIMMERMANN, A.; ZWERENZ, R.; DROSTE, M.; SCHOFEL, C.; STRASBURGER,

C.J.; PLOCKINGER, U.; et al. Personality Traits and Physical Complaints in Patients With Acromegaly: A Cross Sectional Multi-Center Study With Analysis of Influencing Factors. **Frontiers in Endocrinology**. 9, 391, 2018. Disponível em www.frontiersin.org, acessado em 10 de dezembro de 2019.

Capítulo 5 Produções

5.1 Artigo submetido à revista Plos One

The Glittre activities of daily living test in patients with acromegaly: Association with hand function and health-related quality of life

Abstract

Background

Compared to other submaximal tests that assess exercise performance, the Glittre activities of daily living test (GA-T) is more complete in evaluating functional capacity because it better mimics the situations experienced in activities of daily living (ADLs) by incorporating both lower and upper limb activities. This study evaluated, using the GA-T, functional capacity in adults with acromegaly and correlated functional capacity with hand function and health-related quality of life (HRQoL) in this population.

Methods

This was a cross-sectional study in which the GA-T was applied to 36 patients with acromegaly and an equal number of controls. Additionally, participants underwent the following evaluations: Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) questionnaire; chronic pain assessment using a map of the human body; hand function evaluation using the Cochin Hand Functional Scale (CHFS); and handgrip strength.

Results

Compared to controls, patients with acromegaly required more time to perform the GA-T tasks and showed worse hand function when performing ADLs. Unlike most controls who

had no difficulty performing GA-T tasks, patients with acromegaly reported squatting to accomplish shelving tasks as the major difficulty. The GA-T total time was negatively correlated with the AcroQoL global score and handgrip strength ($r_s = -0.487$, $p = 0.002$; $r_s = -0.369$, $p = 0.026$, respectively) and positively correlated with the CHFS ($r_s = 0.538$, $p = 0.0007$). The major chronic pain reported by patients before the GA-T was located mainly in the lower limbs and was associated with the GA-T total time.

Conclusions

Patients with acromegaly exhibited reduced functional capacity assessed through the multiple tasks of the GA-T. The highest difficulty in performing the GA-T ADLs was attributed by patients to squatting to accomplish shelving tasks. In addition, there was an association between the GA-T total time and both hand function and quality of life.

Introduction

Acromegaly is a chronic and disabling disease, with prevalence and incidence rates varying from 2.8 to 13.7 and 0.2 to 1.1 cases per 100,000 people, respectively [1,2]. Most cases are caused by growth hormone (GH)-secreting pituitary adenomas [3,4]. Excess GH/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) causes a set of clinical manifestations and increased morbidity and mortality, which may result in reduced physical function. Despite major efforts in recent decades, little has been achieved regarding the delayed diagnosis of acromegaly, which increases the number of disease-related complications at the time of diagnosis [5]. Furthermore, although reversing excess GH improves clinical complaints and life expectancy, several acromegalic traits persist due to irreversible changes, especially those involving bones and joints, which may negatively impact the functional capacity of these individuals [6,7].

Arthropathy is a common complication of acromegaly and is present in approximately 75% of cases [8]. The main symptom is joint pain, but stiffness, hypomobility and functional limitations are also common [7]. In addition, the joint impairment caused by excess GH does not seem to completely regress after hormonal normalization, such that therapies are often unable to restore joint function to its previous state [9]. Although acromegalic arthropathy shares features with primary osteoarthritis (OA), the joint spaces are often widened rather than narrowed in patients with long-term control [10]. OA affects both the spine and large and peripheral joints, and involvement of the latter is almost always symmetrical [10].

In addition to several metabolic disorders, excessive GH causes the proliferation of many structures, including connective tissue, cartilage, bones and muscles, causing musculoskeletal disorders and acral overgrowth. In the hands, there is soft tissue hypertrophy, excessive bone and cartilage growth and deformity emergence. In addition, carpal tunnel syndrome and swelling of the hands and fingers can lead to nerve compression and reduced muscle strength [11-13]. In patients with acromegaly, in fact, musculoskeletal disorders are responsible for the main functional disability of the hands [14]. Although there is significant soft tissue growth in the hands of patients with acromegaly [14], even after long-term remission, little is known about the functional repercussion of these abnormalities. Moreover, the clinical and radiographic courses of acromegalic arthropathy, including those involving the hands, are not related and thus require further studies [7].

Clinical disorders involved in acromegaly make it a disease with a considerable impact on health-related quality of life (HRQoL), which is currently considered an important outcome in chronic disease treatment [9]. Although joint problems do not reduce the life expectancy of patients with acromegaly, they are associated with considerable impairment in physical functioning and psychological well-being, reducing HRQoL [9]. Interestingly, when

investigating the impact of various dysfunctions on the HRQoL of patients, there is a significant influence on daily and habitual activities and in those that affect overall health [15]. With successful therapy, there is only partial improvement in HRQoL in patients with acromegaly, and moreover, the relationship between GH-IGF-1 levels and the subjective perception of HRQoL is not good [16].

In patients with acromegaly, several complications can cause exercise intolerance, including musculoskeletal disease, metabolic disorders, acromegalic cardiomyopathy and respiratory dysfunction [15]. Considering that most activities of daily living (ADLs) are performed at submaximal effort levels, submaximal tests can reliably reflect the level of functionality of an individual. Among the available tests to measure the functional capacity of patients with systemic diseases, one of the best tolerated and with good reproducibility used in patients with acromegaly is the 6-min walk test (6MWT) [17]. However, because it is a walking activity only, the 6MWT does not assess limitations in activities performed with the upper limbs, which are usually highly involved in typical ADLs [18].

The sum of the various disorders present in patients with acromegaly reduces their functional capacity and consequently strongly compromises HRQoL, which justifies the continuous search for assessment methods that encompass the functional evaluation of this population. However, to the best of our knowledge, no previous study has addressed mobility in ADLs in patients with acromegaly. In this context, the Glittre ADL-test (GA-T) was created to evaluate the functional status of individuals using multiple tasks that require upper and lower limb muscle activity [18]. These tasks are similar to ADLs, such as walking, getting up from a chair, stair climbing/descending, crouching, kneeling, carrying and lifting objects. This test has been established as an innovative instrument for the evaluation of patients with various cardiac and pulmonary conditions [19-21]. Thus, the objectives of the

present study are to assess functional capacity in adults with acromegaly using the GA-T and to correlate functional capacity with hand function and HRQoL in this population.

Methods

Patients

Between March and September 2019, a cross-sectional study was conducted with 45 patients with acromegaly aged ≥ 18 years who were followed-up regularly at Clementino Fraga Filho University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro, Brazil. The acromegaly diagnosis was confirmed by high levels of IGF-1 matched for age and high levels of GH that were not suppressed to levels <1 $\mu\text{g/L}$ in an oral glucose tolerance test [22]. In this condition, the participant was considered to have active disease, unlike patients in whom excessive GH/IGF-1 secretion was obtained through pharmacological, surgical or radiotherapy treatment (controlled disease). The following exclusion criteria were applied: presence of comorbidities unrelated to acromegaly; untreated hypothyroidism or hypocortisolism; any significant limitations due to osteoarthropathy; history of any orthopedic surgery in the previous year; inability to walk; and inability to perform ADLs that require using the hands. Additionally, we evaluated a control group of 36 healthy individuals aged ≥ 18 years. This group was recruited at Augusto Motta University Center (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil, and was composed of subjects presenting no difficulty walking and, moreover, with no previous cardiopulmonary or musculoskeletal diseases.

This project was approved by the Research Ethics Committee of UNISUAM under CAAE No. 77203417.1.0000.5235, and all patients signed an informed consent form.

Quality of life

The Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) questionnaire was used to evaluate HRQoL. This is an acromegaly-specific questionnaire that assesses the specific dimensions affected by the condition [23]. There are 22 items divided into 2 scales: 1 that assesses physical characteristics (8 items) and 1 that assess psychological aspects (14 items). The AcroQoL scores range from 22 to 110 points, and a higher score is associated with a better HRQoL. In addition to the AcroQoL, patients were asked to report the presence of chronic pain (longer than 3 months) and to locate their major chronic pain on a map of the human body; this evaluation criterion has been widely used to evaluate patients with pain [24,25].

Cochin Hand Functional Scale (CHFS)

The CHFS was used to assess the level of hand ability and functionality in the performance of daily activities [26,27]. The CHFS contains 18 items concerning ADLs that require manual skills, such as cooking, dressing and personal hygiene. This scale takes approximately 3 min to complete and considers only the experiences of the individual during the past month. Each item has 6 possible answers, as follows: without difficulty (0); with very little difficulty (1); with some difficulty (2); with much difficulty (3); nearly impossible to do (4); and impossible to do (5). The score is the sum of all items and ranges from 0 to 90; the higher the score is, the greater the hand dysfunction [26,27].

Isometric handgrip strength (IHGS)

Isometric handgrip strength (IHGS) was measured using a hydraulic isometric dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) with the hand on the dominant side of the body.

Participants were comfortably seated in a chair with no arm rest, with the feet flat on the floor and hips and knees flexed at 90°. The shoulder was adducted, the elbow was flexed at 90°, and the forearm was in a neutral position; the wrist position could vary between 0-30° of extension and 0-15° of ulnar deviation. The participants were then instructed to perform 3 maximum voluntary contractions with a 60-s interval in between. The tests followed the standards established by the American Society of Hand Therapists [28]. The highest recorded value among the 3 measurements was considered.

Glittre ADL test (GA-T)

The GA-T (Fig. 1) was performed as proposed by Skumlien et al. [18], with the participant having to complete 5 laps in the shortest possible time. The test consisted of carrying a backpack containing a 2.5-kg weight for women and 5-kg weight for men while completing a circuit with the following activities. The participant rose from a seated position and walked on a 10-m flat course, interposed halfway by a stairway with 2 steps to ascend and 2 to descend. After completing the course, the individual approached a 2-tier shelf containing 3 objects weighing 1 kg each, placed on the highest shelf (shoulder height), that had to be moved 1 by 1 to the bottom shelf (waist height) and then down to the floor. Then, the objects were placed on the bottom shelf again and finally on the top shelf. Then, the individual turned and walked back over the course; immediately after completion of 1 lap, another lap was started, completing the same circuit. The instructions were standardized, and there was no incentive during the test. Two tests were performed with a minimum interval of 30 min of rest to avoid learning and training effects, and the GA-T with the shortest time spent performing ADLs was used for analysis [29,30].

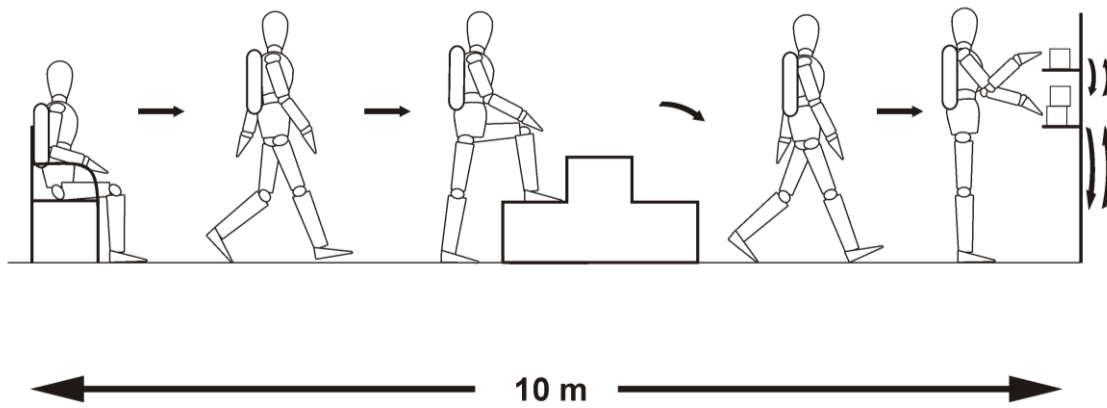


Figure 1: The Glittre ADL test

Statistical analysis

Nonparametric methods were applied because no variables presented a normal distribution (Gaussian) according to the rejection of the normality hypothesis by the Shapiro-Wilk test in at least 1 of the 2 groups (acromegaly group or control group). The results are expressed as median values and interquartile ranges or as frequencies (percentages). The acromegaly group was compared to the control group using the Mann-Whitney test in the case of numerical variables and using the chi-square test or Fisher's exact test when the variables were categorical. The association between the GA-T total time and the numerical variables was analyzed by the Spearman correlation coefficient (r_s) and between the GA-T total time and categorical variables by Kruskal-Wallis ANOVA followed by Dunn's multiple comparisons test. Intraobserver agreement was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC) with a two-way random model and absolute agreement and by Bland-Altman graphical analysis. The data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results

Among the 45 patients who were evaluated for inclusion in the study, 9 were excluded for the following reasons: refusal to participate in the study ($n = 5$); difficulty with locomotion ($n = 2$); history of orthopedic surgery ($n = 1$); and untreated hypothyroidism ($n = 1$). The median age of patients with acromegaly (20 women and 16 men) was 53.5 (39-60.3) years. Disease duration since the onset of symptoms was 9 (4-14.5) years; 10 patients had active disease, and 26 had controlled disease. Twenty-four patients (66.7%) reported the presence of chronic pain, mainly located in the lower limbs (13 patients, 36.1% of cases). In contrast, 30 control subjects (83.3%) denied the presence of chronic pain.

Regarding the GA-T, we observed a significant difference between patients and controls in the total time to complete the test [(253 (209-314) s vs. 184 (139-207) s, respectively, $p < 0.0001$] but not in relation to decreased peripheral oxygen saturation (ΔSpO_2) [0 (0-1)% vs. 0 (0-2)%, respectively, $p = 0.45$]. Most patients reported that the highest difficulty presented during completion of the GA-T was squatting to accomplish the shelving task, while the majority of the controls reported no difficulty in performing the GA-T tasks. There was a significant difference between the 2 groups in regard to the types of difficulties reported at the end of the test ($p < 0.0001$). Comparisons of demographic characteristics, clinical data, hand function, handgrip strength, and variables obtained in the GA-T between patients and controls are shown in Table 1.

Table 1. Demographic characteristics, clinical data, hand function, handgrip strength, quality of life, and Glittre ADL-test of acromegaly and control groups.

	Acromegaly group (n = 36)	Control group (n = 36)	p value
Demographic data			
Females	20 (55.6)	20 (55.6)	1.00
Age (years)	53.5 (39–60.3)	47.5 (37.3–56.8)	0.30
BMI (kg/m ²)	28.1 (27.4–31.2)	26.4 (25.5–29.7)	0.15
Clinical data			
Hypertension	18 (50)	10 (27.8)	0.02
Diabetes	13 (36.1)	4 (11.1)	0.01
Major chronic pain			
Lower members	13 (36.1)	1 (2.78)	<0.0001
No chronic pain	12 (33.3)	30 (83.3)	
Spine and/or pelvis	6 (16.7)	4 (11.1)	
Upper limbs	5 (13.9)	1 (2.78)	
AcroQoL			
Global score (points)	75 (65–90.5)	-	-
Physical function (points)	26 (20.3–31.8)	-	-
Psychological function (points)	51.5 (43.3–57.8)	-	-
CHFS (points)	1 (0–9)	0 (0–0)	0.0001
IHGS (kgf)	32 (26–42)	36 (30–56)	0.026
Glittre ADL-test			
Total time (s)	253 (209–314)	184 (139–207)	< 0.0001
ΔSpO ₂ (% pre-post test)	0 (0–1)	0 (0–2)	0.45
Highest difficulty reported at the end of the test			
Squat to accomplish the task of the shelves	19 (52.8)	5 (13.9)	< 0.0001
Stair task	8 (22.2)	4 (11.1)	
No difficulty	7 (19.4)	25 (69.4)	
Manual task	2 (5.55)	2 (5.55)	

The values shown are median (interquartile range) or number (%). Bold type indicates significant differences.

BMI = body mass index; AcroQoL = Acromegaly Quality of Life questionnaire; CHFS = Cochin Hand Functional Scale; IHGS = isometric handgrip strength; SpO₂ = peripheral oxygen saturation.

When comparing the medians of the 2 GA-T trials performed by the patients, there was no significant difference, although the time to complete the second trial was shorter [268 (224–319) vs. 260 (214–318), $p = 0.77$]. Highly significant intraobserver agreement ($p < 0.0001$), considered excellent, was observed between the measurements of the 2 GA-T trials (ICC = 0.92 and 95% CI = 0.85–0.96). Moreover, based on the Bland-Altman plot, only 2

points outside the agreement interval and a random distribution of differences along the respective mean values (no bias) were observed, thus expressing good agreement for the total time between the 2 GA-T trials for the group with acromegaly (Fig. 2).

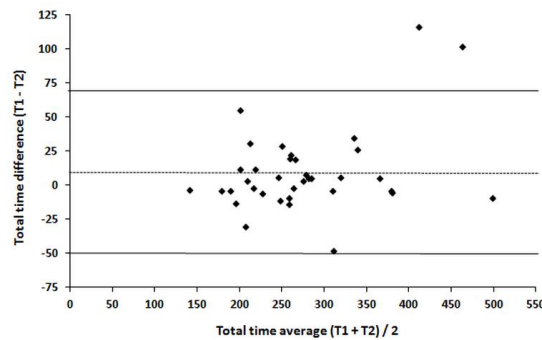


Figure 2: Intraobserver agreement between the measurements of the 2 GA-T trials

We also evaluated the associations between the GA-T total time and the other variables studied in patients with acromegaly. In this analysis, the GA-T total time correlated negatively with AcroQoL global score ($r_s = -0.487$, $p = 0.002$), AcroQoL physical function ($r_s = -0.471$, $p = 0.003$), AcroQoL psychological function ($r_s = -0.462$, $p = 0.004$) and IHGS ($r_s = -0.369$, $p = 0.026$) and positively with the CHFS ($r_s = 0.538$, $p = 0.0007$) (Table 2 and Fig. 3). When the patients were grouped according to major chronic pain type, there was a significant difference between the total times for the subgroups ($p = 0.032$). When the patients were grouped according to the highest difficulty reported at the end of the GA-T, there was a significant difference between the total times for the subgroups ($p = 0.012$), with the various tasks of the GA-T associating differently with the total time (Table 3). Last, we did not observe significant differences between patients with active vs. controlled disease in relation to the studied variables.

Table 2. Spearman's correlation coefficients for Glittre ADL-test, clinical data, quality of life, hand function, and handgrip strength.

	Total time	
	r_s	p value
Disease time since symptom onset	0.205	0.23
AcroQoL - Global score (points)	-0.487	0.002
AcroQoL - Physical function (points)	-0.471	0.003
AcroQoL - Psychological function (points)	-0.462	0.004
CHFS (points)	0.538	0.0007
IHGS (kgf)	-0.369	0.026

AcroQoL = Acromegaly Quality of Life questionnaire; CHFS = Cochin Hand Functional Scale; IHGS = isometric handgrip strength. Bold type indicates significant differences.

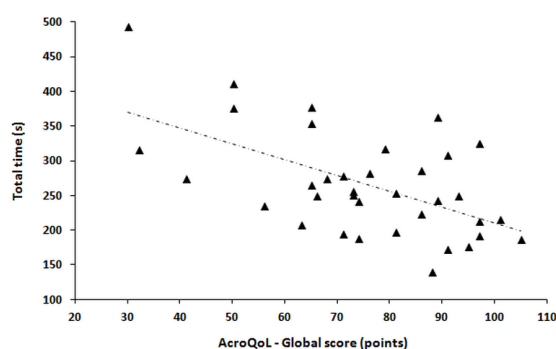


Figure 3A: Association between the GA-T total time and AcroQoL global score in patients with acromegaly

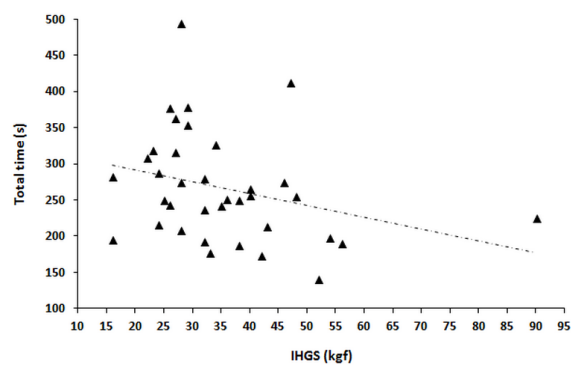


Figure 3B: Association between the GA-T total time and IHGS in patients with acromegaly

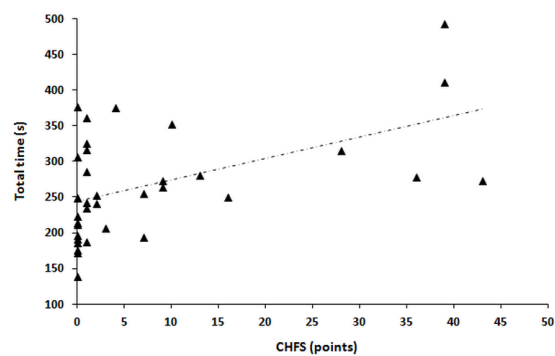


Figure 3C: Association between the GA-T total time and CHFS in patients with acromegaly

Table 3. Comparison between Glittre ADL-test time, major chronic pain, and highest difficulty reported at the end of the test.

	n	Total time	p value	Significant difference
Major chronic pain				
No chronic pain	12	211 (190–238)	0.032	No chronic pain ≠ Spine and/or pelvis
Spine and/or pelvis	6	270 (237–362)		No chronic pain ≠ Lower members
Lower members	13	274 (246–335)		No chronic pain ≠ Upper limbs
Upper limbs	5	282 (246–395)		
Highest difficulty reported at the end of the test				
No difficulty	7	224 (187–279)	0.012	No difficulty ≠ Squat, Stair task, Manual task
Squat to accomplish the task of the shelves	19	243 (195–308)		Squat ≠ Stair task, Manual task
Stair task	8	281 (255–374)		Stair task ≠ Manual task
Manual task	2	453 (412–494)		

The values shown are median (interquartile range) or number (%). Bold type indicates significant differences.

Discussion

Patients with acromegaly have important functional limitations that negatively affect the performance of ADLs and contribute to worsening of the disease. Thus, assessments of ADLs and functional capacity should be performed with tests that replicate daily activities rather than tests that target only isolated components of functional activity because performance in ADLs is determined by the integration of various physical abilities. In this context, the GA-T

may be one such instrument because it standardizes the use of some activities involving upper and lower limb movements that mimic ADLs [31]. The main results of the present study were that patients with acromegaly required more time to perform the multiple tasks of the GA-T and had worse hand function in the performance of ADLs than did controls. In these patients, both hand function and HRQoL were associated with GA-T time. Contrary to the majority of the controls, who had no difficulty performing the GA-T tasks, the patients with acromegaly reported squatting as the most difficult ADL to perform in the GA-T. The various GA-T task difficulties reported by the patients at the end of the test differentially affected the total time needed to complete the test. Moreover, the major chronic pain reported by patients with acromegaly before the GA-T was mainly located in the lower limbs and was associated with GA-T time.

The functional capacity to perform ADLs is best predicted by global tests that replicate daily activities than by tests focused on isolated components of functional activity; thus, it has been recently suggested that tests involving at least 3 different tasks be used to evaluate ADLs [32]. In this context, we used the GA-T to assess limitations during ADLs in patients with acromegaly because it simulates daily activities in a field test, thus better reflecting real-life situations [33]. In the present study, compared with controls, patients with acromegaly took longer to perform the GA-T, with a median time of 253 s (or 4.22 min). This time is much longer than that described for healthy Brazilian adults, for whom the mean time to complete the GA-T was 2.84 ± 0.45 min [30]. In a study by Correa et al. [34], subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) completed the test in a mean time of 5.26 ± 2.9 min, which is higher than the time observed in our sample of patients with acromegaly. However, curiously, our patients presented a shorter time than that reported by Fernandes-Andrade et al. [20] for patients with cardiovascular diseases, where individuals completed the GA-T in 194.6 ± 44.81 s, equivalent to 3.24 min. Because acromegaly may present with

important cardiovascular involvement, the differences between our findings and those of Fernandes-Andrade et al. [20] suggest that other factors may impact individuals with acromegaly when performing GA-T activities. In fact, there are other possible causes that may compromise the performance of these patients during the test, including joint damage, musculoskeletal involvement and respiratory dysfunction [35].

In our study, patients with acromegaly reported squatting to accomplish the shelving task as the activity with highest difficulty in the GA-T, although other complaints reported at the end of the test (including the stair task and the manual task) differentially impacted the total test time. Squatting is a notoriously complex exercise, both in terms of biomechanics and neuromuscular demands. In the squatting exercise, several conditions can influence muscle activity, including knee angle, foot width, rotation of the lower limbs and center of gravity [36,37]. In addition, muscle activation of the lower extremities can change based on knee alignment during execution of the exercise and influence squatting and ascending/descending stairs [36,37]. In patients with acromegaly, the major limiting factor of functional capacity has been attributed to arthropathy, which can involve the spine, knees and hips and negatively impact the squatting and stair tasks in the GA-T [9,35]. The pathogenesis of acromegalic arthropathy involves, in the initial phase, excess GH-IGF-1 with stimulation of osteophytes and hypertrophy of cartilage and, in the advanced phase, repeated intra-articular trauma and exaggerated repair reactions resulting in irreversible degenerative arthrosis and worsened articular geometry [7,9,38]. Notably, the main site of chronic pain in our sample was the lower limbs—reported by almost 40% of patients—and this may have negatively impacted squatting and, consequently, performance on the GA-T. Interestingly, Guedes da Silva et al. [15] observed that the distance walked during the 6MWT in patients with acromegaly was not significantly different from controls. Thus, we believe that the differences in the performance

of patients with acromegaly between the GA-T and the 6MWT may be due to the incorporation of multitasks imposed by the GA-T, including squatting.

A number of changes occur in the hands of patients with acromegaly, including excessive acral growth, arthrosis, widened joint spaces and cartilage hypertrophy, which together may culminate in joint pain, hypomobility and functional limitations [7,9,10,14]. When compared to the controls, we observed that patients with acromegaly had worse hand function evaluated by the CHFS, which is a self-administered scale that is easy to apply and which has been used to measure hand impairment in various clinical conditions [39,40]. Importantly, we also observed an association between the CHFS and the GA-T total time, suggesting that the symptoms related to the joints of the hands and impaired movement may affect ADLs and negatively impact performance during the GA-T. Because acromegaly results in impairment of the hands and because these changes can potentially affect the performance of ADLs to varying degrees, we believe that the assessment of hand function and its effect on functional capacity in patients with acromegaly may be of interest in routine clinical practice. This could enable early counseling and the early initiation of physical therapy in patients already presenting with impaired hand function.

Because it is a low-cost and quickly applied measure, isometric dynamometry for the assessment of IHGS has been used to estimate total body strength in different groups of individuals [41]. Similarly to the study by Walchan et al. [12] and Homem et al. [13], our study showed a reduction in IHGS in patients with acromegaly compared to healthy controls. In acromegaly, several factors contribute to peripheral muscle weakness, including the direct effect of GH on muscles, acromegalic arthropathy and metabolic disorders associated with the disease, such as hypothyroidism, hypoadrenalism and diabetes [15]. In these patients, there is also hypertrophy of type I fibers and atrophy of type II fibers, generating significant

functional changes with a reduction in muscle strength and endurance [15]. These abnormalities also explain, at least in part, the association between IHGS and the GA-T total time because some of the ADLs incorporated into the GA-T depend on hand muscle strength.

In addition to controlling excess GH, treating associated comorbidities and reducing mortality, addressing HRQoL is increasingly becoming an objective in the management of acromegaly as therapeutic options improve [3]. In the present study, we observed significant correlations between the different AcroQoL dimensions (global score, physical function and psychological function) and GA-T total time, suggesting that both physical characteristics and psychological aspects influence patient performance during the GA-T. In fact, factors such as disease activity, pain, reduced joint mobility, depression and emotional imbalance can strongly impact the overall state of patients with acromegaly, cause major restrictions in ADLs, and significantly influence the perception of HRQoL when evaluated using questionnaires, such as the AcroQoL [42,43]. Using the 6MWT in patients with acromegaly, Guedes da Silva et al. [15] found a significant correlation between the AcroQoL global score and the main outcome of the 6MWT, which is distance walked ($r = 0.51$; $p = 0.009$). However, unlike the 6MWT, the GA-T incorporates upper limb mobility, which is essential for ADLs and HRQoL in this patient population. In fact, the physiological response to the GA-T (including cardiovascular demand and ventilatory efficiency) is similar to the physiological response to the 6MWT, but oxygen consumption is slightly higher during the GA-T [31].

The GA-T was initially developed and validated for patients with COPD, although it has been recently evaluated in several clinical conditions, including cardiovascular disease, community-acquired pneumonia, cystic fibrosis and the postoperative period of bariatric surgery [20,21,44,45]. However, there are still no tests available in clinical practice that simultaneously incorporate ADLs performed with the upper and lower limbs of patients with

acromegaly, and therefore, we evaluated the importance of the GA-T in this population. Because all patients with acromegaly performed the test in duplicate, we found a high ICC between the measurements of the 2 GA-T trials, indicating that the GA-T total time was quantitatively reproduced the 2 different times it was performed. However, the median total time in the second test was slightly lower, which indicates a possible learning effect. Despite the encouraging results, further studies should determine whether modifications to the GA-T are necessary to fit the typical phenotype of patients with acromegaly and to provide data on its validity, reliability and responsiveness. In addition, GA-T performance in patients with acromegaly needs to be evaluated in regard to important outcomes, such as response to hormone therapy, functional rehabilitation and survival.

The strength of our study is that it is the first to evaluate the GA-T in a population of patients with acromegaly, showing that these patients, when compared to paired controls, need more time to perform the multiple tasks of the GA-T, possibly due to limitations both in the lower and upper limbs. However, as with any study, ours also has limitations. First, the sample size was relatively small, and the study did not longitudinally evaluate possible changes in the GA-T in patients with acromegaly. Second, the energy expenditure and the physical activity level of patients were not evaluated with activity monitors, and these measures could help us explain some of our findings. Despite these limitations, the GA-T seems to be a potential test to be used in laboratories and clinical practice to evaluate the performance of ADLs in individuals with acromegaly.

In conclusion, this study found that patients with acromegaly showed reduced functional capacity assessed through the multiple tasks imposed by the GA-T. The greatest difficulty in performing the GA-T ADLs was attributed to squatting to accomplish the shelving task, although other complaints reported at the end of the test (including squatting,

the stair task and the manual task) differentially impacted the total test time. Moreover, there were correlations between GA-T time and hand function and HRQoL. Therefore, by including activities that require both lower limb and upper limb performance, the GA-T may be an additional tool to evaluate patients with acromegaly as it aggregates important functional information.

5.2 Pôster

XVI SEMANA DE PESQUISA, EXTENSÃO, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO DA UNISUAM

DOR CRÔNICA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Autores: Samantha Gomes de Alegria; Damara Guedes Gardel; Jéssica Gabriela Messias Oliveira

Introdução: A acromegalia é uma doença rara, crônica e insidiosa, geralmente, associada aos tumores hipofisários secretores de hormônio do crescimento (GH). O envolvimento osteomioarticular é comum, e se deve a aceleração do processo de crescimento tecidual, com osteoartrite crônica e perda da força e resistência muscular, levando a manifestações clínicas incapacitantes, que reduzem a qualidade de vida do indivíduo, sendo a dor um sintoma frequente. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de dor crônica em acromegálicos, assim como observar sua intensidade e distribuição nas regiões do corpo.

Metodologia: Neste estudo transversal foram incluídos 38 pacientes com acromegalia, em acompanhamento no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Após esclarecimentos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), todos os participantes responderam a um Questionário sobre DOR, que englobava 3 itens: (1) presença de dor crônica – sim ou não; (2) em caso de resposta positiva, era solicitado ao mesmo que marcasse no desenho do Mapa Corporal de Dor, o local da dor principal e possíveis regiões secundárias de dor; e (3) que quantificasse a intensidade da sua dor principal na Escala Visual Numérica (EVN), de 0 (sem dor) a 10 (dor máxima), no dia em que estava sendo realizada avaliação.

Resultados: Participaram do estudo 21 mulheres e 17 homens (n=38), com idade média de 51 anos. Destes, 26 indivíduos (68,5%) relataram ter pelo menos 1 região corporal com dor persistente há mais de 3 meses (Figura 1).

Figura 1. Presença de dor crônica

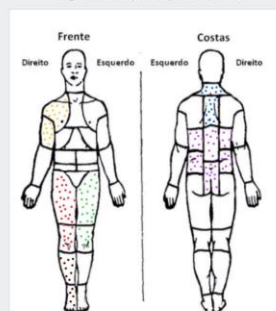


A dor crônica mais frequente foi na região anterior de coxa e joelho direito (Tabela 1 e Figura 2).

Tabela 1. Distribuição da dor crônica pelas regiões do corpo

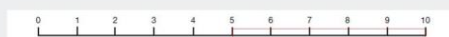
Região do corpo	Porcentagem
Coxa e joelho D (anterior)	26,92%
Ombro D (anterior)	19,23%
Coxa e joelho E (anterior)	15,38%
Coluna lombar	11,53%
Nuca, coluna cervical e torácica	11,53%
Perna e pé D (anterior)	7,69%
Outros	7,69%

Figura 2. Mapa Corporal de Dor



Quanto à intensidade desta dor, encontramos a maioria dos indivíduos (53,85%) com dor entre moderada e intensa (Figura 3).

Figura 3. Escala Numérica de Intensidade da Dor



Dos 26 pacientes com dor crônica, 21 referiram sentir dor crônica, de menor intensidade, em outro(s) local(is), sendo mais frequente na região anterior de coxa e joelho esquerdo.

Conclusão: O presente estudo concluiu que indivíduos com acromegalia convivem com dores crônicas, de forte intensidade, principalmente em membros inferiores.

Referências:

- 1 - Margolis RB, Tait RC, Krause SJ. A Rating System for Use with Patient Pain Drawings. Pain. 1986; 24: 57-65
- 2 - Bluestone R, Bywaters EGL, Hartog M, Holt PJL, Hyde S. Acromegalic arthropathy. Ann. rheum. Dis. 1971; 30: 243-258
- 3 - Claessen KMJA, Mazzioti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. Neuroendocrinology. 2016; 103: 86-95
- 4 - Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, Guimarães S de A, Kasuki L, Gadelha MR, et al. On the Functional Capacity and Quality of Life of Patients with Acromegaly: Are They Candidates for Rehabilitation Programs? J Phys Ther Sci. 2013; 25(11): 1497-1501
- 5 - Lopes AJ, Ferreira AS, Walchan EM, Soares MS, Bunn PS, Guimarães FS. Explanatory models of muscle performance in acromegaly patients evaluated by knee isokinetic dynamometry: Implications for rehabilitation. Hum Mov Sci. 2016; 49: 160-169

FINANCIADOR:



Capítulo 6 Conclusões

- ✓ Pacientes com acromegalia mostraram reduzida capacidade funcional, avaliada através das múltiplas tarefas impostas pelo Teste de AVD-Glittre;
- ✓ A maior dificuldade para realizar as tarefas do teste foi atribuída pelos pacientes ao agachamento para completar a tarefa das prateleiras;
- ✓ Quanto menor a força de preensão manual, maior o tempo total do Teste de AVD-Glittre;
- ✓ Quanto pior a função manual (ou seja, maior pontuação na CHFS), maior o tempo despendido no Teste de AVD-Glittre
- ✓ Quanto a QVRS: quanto menor a pontuação nas escalas do AcroQoL (escore global, aspectos físicos e psicológicos), maior o tempo total do Teste de AVD-Glittre;
- ✓ A presença de dor crônica também reflete desempenho pior no tempo despendido para completar o teste;
- ✓ Ao envolver atividades que necessitam tanto do desempenho dos membros inferiores quanto dos membros superiores, o Teste de AVD-Glittre pode ser considerado uma ferramenta adicional para avaliar pacientes com acromegalia, podendo agregar informações importantes do ponto de vista físico-funcional.

Capítulo 7 Considerações finais

A acromegalia é uma doença grave e, apesar dos avanços no controle clínico, continua sendo altamente incapacitante. A maioria dos estudos científicos ainda foca no tratamento clínico e cirúrgico da doença. Mas, considerando a cronicidade das comorbidades, torna-se cada vez mais necessário que comecemos a focar a abordagem no processo de reabilitação destes pacientes. Até o momento, poucos estudos haviam se atentado à funcionalidade durante as atividades do dia-a-dia desses pacientes. Neste contexto, este estudo é pioneiro ao trazer para a avaliação clínica destes pacientes o Teste de AVD-Glittre, devido a sua característica diferenciada de valorizar a utilização de MMSS e de realizar diferentes tarefas com os MMII.

Acreditamos que este estudo inovador possa contribuir no atendimento holístico de pacientes com acromegalia, introduzindo o Teste de AVD-Glittre no planejamento e acompanhamento da reabilitação física e funcional, capacitando os profissionais da assistência através da prática baseada em evidência e, assim, melhorando a qualidade do atendimento prestado ao paciente por estes profissionais. Além disso, somará ao conhecimento científico, fomentando outras pesquisas com objetivos similares.

A reabilitação física, o alívio dos sintomas e a busca pela melhoria da funcionalidade e da QVRS nestes doentes estão em consonância com as estratégias de tratamento não farmacológico das doenças crônicas não transmissíveis. Portanto, pesquisas sobre métodos de avaliação e intervenção eficientes, no que diz respeito ao custo-benefício, estão de acordo com as estratégias que desoneram os sistemas públicos e privados de saúde.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Elaborado a partir da Res. nº466 de 10/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde

O(A) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA ATRAVÉS DO TESTE DE AVD-GLITTRE”

A acromegalia é uma doença com alterações físicas que comprometem a qualidade de vida de quem convive com ela, repercutindo na rotina da pessoa. Por este motivo, queremos aplicar um teste que avalie sua capacidade para realizar algumas atividades do dia-a-dia (que é chamado de Teste de AVD-Glittre), e relacionar com sua força dos músculos da mão (através de aparelho chamado dinamômetro), com a presença, intensidade e localização de sintomas dolorosos no corpo (através do mapa corporal da dor), com a sua qualidade de vida e tarefas manuais (pelos questionários ACROQoL e CHFS). Os resultados poderão servir para orientar programas de reabilitação específicos para quem tem acromegalia, visando facilitar as tarefas diárias.

Os exames e aplicação dos questionários serão feitos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, e isso demorará em torno de 30 minutos. No teste das tarefas do dia-a-dia, o(a) senhor(a) irá carregar uma mochila com peso de 2,5 kg (mulher) ou 5 kg (homem), e dará 5 voltas em um corredor de 10 metros. Neste teste, o(a) senhor(a) deverá fazer as seguintes atividades: caminhar, sentar, subir e descer dois degraus, agachar-se e mover três objetos de 1 kg entre três alturas diferentes.

Para avaliarmos a força da mão, o(a) senhor(a) sentará de forma confortável e com antebraço apoiado, e será solicitado que faça força máxima para fechar a mão apertando o aparelho 3 vezes.

Além dos exames, o(a) senhor(a) terá que responder a dois questionários, sobre como acha que está sua qualidade de vida no momento e como o(a) senhor(a) tem realizado atividades manuais do dia-a-dia, e também preencher o mapa corporal da dor.

Poderá existir desconfortos decorrentes do estudo como: dor de cabeça, tontura, enjoo, desmaio, palpitação, dor no peito, elevação ou diminuição da pressão arterial, falta de ar, cansaço, fadiga e dor muscular. E benefícios como: informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico, nos últimos meses. Os resultados desta pesquisa poderão servir para os profissionais de reabilitação aperfeiçoarem o tratamento para pacientes com acromegalia.

Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa de qualquer forma lhe identificar, serão mantidos em sigilo. Será garantido o anonimato e sua privacidade. Caso haja interesse, o(a) senhor(a) terá acesso aos resultados do estudo.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como a garantia do seu livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências.

Os resultados dos exames e dos dados da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador, e esses resultados serão divulgados em meio científico sem citar qualquer forma que possa identificar o seu nome.

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada à sua participação. Em caso de dano pessoal diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, terá direito a tratamento médico, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. No entanto, caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta corrente ou cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, você será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, SAMANTHA GOMES DE ALEGRIA, que pode ser encontrada no telefone (21) 992936572. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Praça das Nações, nº 34 - Bonsucesso, Rio de Janeiro - RJ, Tel.: (21) 3882-9797 - ramal: 2015; e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br.

Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Você poderá declarar seu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente das propostas do estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Assinatura do participante ou de seu responsável legal

Assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

Apêndice 3 – Termo de autorização do uso de imagem

Eu, _____, naturalidade _____, nacionalidade _____, estado civil _____, portador da Cédula de identidade RG nº _____, inscrito no CPF/MF sob nº _____, residente à Av/Rua _____, nº _____, município _____/Rio de Janeiro, AUTORIZO o uso de minha imagem em todo e qualquer material entre fotos, vídeos e documentos, para ser utilizada em material didático e científico decorrente do projeto AVALIAÇÃO FUNCIONAL EM INDIVÍDUOS COM ACROMEGALIA DURANTE O TESTE DE AVD-GLITTRE. A presente autorização é concedida a título gratuito, abrangendo o uso da imagem acima mencionada em todo território nacional e no exterior, das seguintes formas: folder de apresentação; artigos científicos em revistas e jornais especializados; aulas em cursos de capacitação; cartazes informativos; palestras em encontros científicos; banners de congressos; mídia eletrônica (painéis, vídeos, televisão, cinema, programa para rádio, entre outros), desde que estejam relacionados com a divulgação do projeto e dos achados da pesquisa. Por esta ser a expressão da minha vontade declaro que autorizo o uso acima descrito sem que nada haja a ser reclamado a título de direitos conexos à minha imagem ou a qualquer outro, e assino a presente autorização em 2 vias de igual teor e forma.

Declaro que entendi os objetivos e benefícios do uso das imagens da pesquisa e autorizo o uso nas formas acima descritas, para divulgação do projeto e dos achados da pesquisa.

_____ Data: ____/____/____
Assinatura do participante

_____ Data: ____/____/____
Nome do pesquisador

Anexo 1 – Escala modificada de BORG

Escala Modificada de Borg. Gunnar Borg, 1982.

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 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 **frequência** com que se produzem os fenômenos descritos pelas frases, enquanto outras se referem ao seu **grau de acordo ou desacordo** com elas.

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

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

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito 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 ☐

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 ☐

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 ☐

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 ☐

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 ☐

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 – Cochlin Hand Function Scale (CHFS)

Respostas as questões:

0 = sem dificuldade

1 = pouquíssima dificuldade

2 = alguma dificuldade

3 = com muita dificuldade

4 = quase impossível

5 = impossível

Queira responder às perguntas a seguir, sem o uso de adaptação. Por exemplo, lápis especial, faca especial. As respostas são baseadas na experiência do último mês.

Marque um X, você consegue:

NA COZINHA	0	1	2	3	4	5
1. Segurar uma tigela?						
2. Pegar uma garrafa cheia e levantá-la?						
3. Segurar um prato cheio?						
4. Despejar o líquido de uma garrafa num copo?						
5. Desenroscar a tampa de um pote que já foi aberto?						
6. Cortar a carne com uma faca?						
7. Pegar de forma eficaz com o garfo?						
8. Descascar uma fruta?						

ROUPA	0	1	2	3	4	5
9. Abotoar uma camisa?						
10. Abrir e fechar zíperes?						

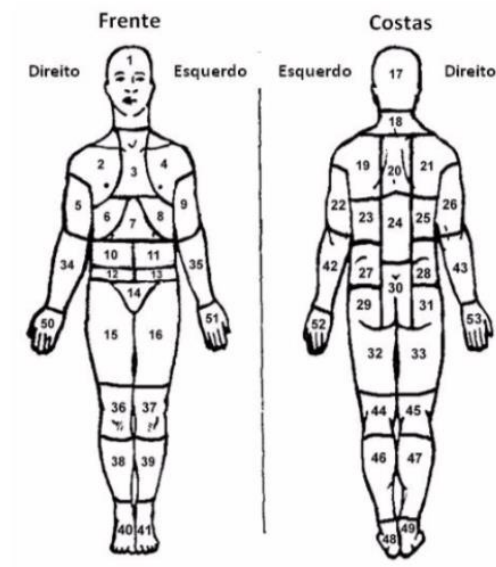
HIGIENE PESSOAL	0	1	2	3	4	5
11. Apertar um tubo de creme dental?						
12. Segurar sua escova de dente de forma eficaz?						

NO ESCRITÓRIO	0	1	2	3	4	5
13. Escrever uma frase curta com um lápis ou uma caneta normal?						
14. Escrever uma carta com um lápis ou uma caneta normal?						

DIVERSOS	0	1	2	3	4	5
15. Girar uma maçaneta redonda?						
16. Utilizar tesouras para cortar um pedaço de papel?						
17. Pegar moedas sobre a mesa?						
18. Girar uma chave na fechadura?						

Anexo 4 – Questionário de dor

1. Você sente alguma dor há mais de 3 meses? () Sim () Não
2. Se respondeu sim à pergunta anterior, marque com um “X” localização da sua dor principal no mapa corporal abaixo. Se você sentir outras dores há mais de 3 meses, favor marcar com um “O” no mapa abaixo.



3. Por favor, marque a intensidade da sua dor principal no dia de hoje, na escala abaixo

SEM DOR	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	DOR MÁXIMA
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------

Anexo 5 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROGRAMA DE REABILITAÇÃO EM PACIENTES COM ACROMEGALIA E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Pesquisador: Tatiana Rafaela de Lemos Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53384316.6.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.444.720

Apresentação do Projeto:

Neste estudo, serão selecionados indivíduos com diagnóstico de acromegalia, tanto ativa como controlada. A amostra será de conveniência, formada por pacientes elegíveis ao protocolo de tratamento em acompanhamento clínico. Os pacientes serão considerados como tendo acromegalia ativa quando seus níveis de IGF-1 estiverem fora da faixa de referência ajustado para idade e quando o GH basal for $>1,0$ ng/mL. Trata-se de um estudo de intervenção, longitudinal, com avaliação quantitativa e descritiva dos dados amostrais. O período de intervenção e acompanhamento dos mesmos será de aproximadamente 3 meses, havendo o suporte clínico em todo o período da pesquisa, sendo desenvolvido no Laboratório de Análise do Movimento Humano da UNISUAM. Este local possui todos os instrumentos necessários, suporte disponível e infraestrutura adequada para desenvolvimento do estudo. Os pacientes serão oriundos do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB) e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) a partir de uma relação nominal disponibilizada no local de acompanhamento dos mesmos. Serão selecionados 2 grupos de pacientes: grupo de pacientes com acromegalia controlada (GAC) e grupo de pacientes com acromegalia não controlada (GANC). Cada sessão constará de 5 minutos de exercícios de aquecimento, 20 minutos de fortalecimento, 10 minutos de treino de equilíbrio, 20 minutos de treinamento aeróbio e 5

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@unisum.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 1.444.720

minutos de alongamento e relaxamento, totalizando 60 minutos. Para promover a carga de trabalho suficiente e produzir melhorias ao longo do tratamento, será aumentada a dificuldade das atividades e a carga em 5-10% ao final de cada mês a fim de progredir a adaptação com o tratamento. Haverá um fisioterapeuta para instruir cada participante a realizar o exercício/movimento correto durante as sessões, além de orientações posturais e domiciliares quanto a correta execução das AVDs

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da reabilitação na qualidade de vida dos pacientes com acromegalia.

O objetivo é claro e possui embasamento científico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Há fatores de risco à execução dos exames de capacidade funcional, tais como tonteira, síncope, palpitação, hipertensão ou hipotensão arterial sistêmica e dispneia. Entretanto, haverá durante a realização de todos esses exames um fisioterapeuta e suporte técnico disponível.

Benefícios: Os benefícios aos sujeitos da pesquisa são vários, incluindo: tratamento fisioterapêutico, informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e condição de saúde e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico nos últimos meses. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Os riscos e benefícios atendem a Resolução 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O título do projeto é claro e objetivo. Há embasamento científico que justifique a pesquisa. O projeto explica claramente os exames e testes que serão realizados, a justificativa, os critérios de inclusão e exclusão, a forma de recrutamento, o orçamento financeiro, o cronograma, a justificativa do tamanho da amostra e os critérios de suspensão da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE atende a Resolução 466/12, porém é necessário retirar todos os espaços em branco entre parágrafos ou páginas tornando um parágrafo único.

No texto é necessário padronizar a forma de tratamento (aparece tanto você, sua, como o senhor(a))

Incluir no TCLE como e onde vai ser realizado o tratamento fisioterapêutico conforme descrito no projeto; ("submeter-se à um período de tratamento fisioterapêutico de intervenção e acompanhamento de aproximadamente 3 meses, havendo o suporte clínico em todo o período da

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@unisiam.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 1.444.720

pesquisa, a ser desenvolvido no Laboratório de Análise do Movimento Humano da UNISUAM")

- A folha de rosto está devidamente preenchida.
- O cronograma e a tabela de custos estão atualizados.
- Todos os instrumentos que serão utilizados possuem validação para a Língua Portuguesa e se encontram anexados no projeto em Word, mas não foram acrescidos separadamente. Solicita-se o acréscimo dos mesmos.

Recomendações:

O projeto está aprovado, porém necessita corrigir o TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TCLE:

- Retirar espaços entre parágrafos e padronizar a forma de tratamento.
- Incluir um parágrafo de como e onde vai ser realizado o tratamento fisioterapêutico conforme descrito no projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/introducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através 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_660906.pdf	17/02/2016 23:30:46		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCEP.pdf	17/02/2016 23:23:08	Tatiana Rafaela de Lemos Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLETatiana.pdf	11/02/2016 14:43:09	Tatiana Rafaela de Lemos Lima	Aceito

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@unuam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.444.720

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTatiana.pdf	11/02/2016 14:40:17	Tatiana Rafaela de Lemos Lima	Aceito
---	--------------------	------------------------	----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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@unisum.edu.br

Anexo 6 – Submissão do manuscrito

De: **PLOS ONE** <em@editorialmanager.com>

Date: sáb., 2 de nov. de 2019 às 11:52

Subject: Submission Confirmation for PONE-D-19-30534 - [EMID:f58e4f7a64b94f1e]

To: Agnaldo José Lopes <alopes@souunisuam.com.br>

PONE-D-19-30534

The Glittre activities of daily living test in patients with acromegaly: Association with hand function and health-related quality of life

PLOS ONE

Dear Dr. Lopes,

Thank you for submitting your manuscript entitled 'The Glittre activities of daily living test in patients with acromegaly: Association with hand function and health-related quality of life' to PLOS ONE. Your assigned manuscript number is PONE-D-19-30534.

We will now begin processing your manuscript and may contact you if we require any further information. You will receive an update once your manuscript passes our in-house technical check; you can also check the status of your manuscript by logging into your account at <https://www.editorialmanager.com/pone/>.

If during submission you selected the option for your manuscript to be posted on the bioRxiv preprint server (<http://biorxiv.org>), we will be assessing the manuscript for suitability shortly. If suitable, your preprint will be made publicly available on bioRxiv and you will receive an email confirmation from them when it has posted. Please check your response to this question and email us as soon as possible at plosone@plos.org if it has been answered incorrectly. Further information about our partnership with bioRxiv to facilitate the rapid availability of life sciences research is available at <http://journals.plos.org/plosone/s/preprints>.

If you have any inquiries or other comments regarding this manuscript please contact plosone@plos.org.

Thank you for your support of PLOS ONE.

Keep up with PLOS! Sign up to receive updates from the PLOS community, including researcher news, events, calls for papers, and more. (Don't worry--we protect your data. We never share or sell our list. We'll try not to send too many emails, but if we do, you can unsubscribe at anytime.)

Sign me up! <https://surveys.plos.org/s3/pONE-au-newsletter-registration?answer=signup>

No, thanks, it's not for me <https://surveys.plos.org/s3/pONE-au-newsletter-registration?answer=nothanks>

Kind regards,
PLOS ONE

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