



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

ZILZA CAROLINA DE ARRUDA LACERDA

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA DISTÂNCIA PERCORRIDA
DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM ADULTOS
ACROMEGÁLICOS**

RIO DE JANEIRO

2021

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

Lacerda, Zilza Carolina.

Equação de referência para distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em adultos acromegálicos / Zilza Carolina Lacerda. – Rio de Janeiro, 2021.

93p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação).

Centro Universitário Augusto Motta, 2021.

1. Acromegalia, 2. Teste de caminhada de seis minutos, 3. Equação de referência.

ZILZA CAROLINA DE ARRUDA LACERDA

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA DISTÂNCIA PERCORRIDA
DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM ADULTOS
ACROMEGÁLICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, do Centro Universitário Augusto Motta, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Luís Felipe Fonseca Reis.

Rio de Janeiro

2021

ZILZA CAROLINA DE ARRUDA LACERDA

**EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA DISTÂNCIA PERCORRIDA
DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM ADULTOS
ACROMEGÁLICOS**

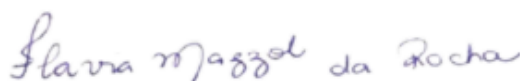
Examinada em: 06 / 10 / 2021



Prof. Dr. Luís Felipe Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM



Profa. Dra. Flavia Mazzoli da Rocha
(INI/ FiOCRUZ)

RIO DE JANEIRO

2021

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a Deus que me deu ânimo, força e coragem. E a todos os pacientes que doaram um pouco do seu tempo para que esse trabalho fosse possível.

Dedico também a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão deste trabalho. Em especial, ao meu avô Job Arruda Leão, que dizia que a melhor profissão de todas é a de cientista. Ao meus pais e meu marido Bruno Rocha pelo apoio, incentivo e por acreditar em mim, durante toda essa jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Luís Felipe Reis, pela paciência, dedicação e comprometimento durante a construção desse trabalho.

“Toda reforma interior e toda mudança para melhor dependem exclusivamente da aplicação do nosso próprio esforço”.

Immanuel Kant.

Resumo

A acromegalia é uma doença que compromete os sistemas cardiovascular, osteomuscular, respiratório entre outros, levando uma redução da capacidade funcional. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6') é amplamente estudado e utilizado na prática clínica para avaliação da capacidade funcional. Os fatores determinantes para prever a distância percorrida no TC6' (DTC6'), assim como equações de referência para o teste, são conhecidos em adultos saudáveis, mas pouco se sabe sobre indivíduos com acromegalia. O objetivo deste estudo foi avaliar a DTC6 em uma amostra de pacientes acromegálicos, identificar fatores específicos associados à DTC6 e elaborar uma equação de referência específica para esta população. Foram avaliados trinta e sete pacientes, com idade média de $49,05 \pm 12,7$ anos, a maioria do sexo feminino. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação antropométrica, avaliação de força de pressão palmar e ao TC6. A DTC6' média percorrida foi de $365,51 \pm 65,09$ m, sendo considerada baixa quando comparada com os valores de DTC6' preditos com base nas equações de referências desenvolvidas para indivíduos saudáveis. Para encontrar as variáveis que maior tiveram impacto na DTC6 realizamos uma análise de regressão linear logística multivariada, demonstrando que o índice de massa corporal (IMC), a idade, o sexo e a variável dicotômica "*gigantismo*" tiveram a maior influência. Desta análise obtivemos a partir dos coeficientes não padronizados a fórmula de predição para acromegálicos: $DTC6' = 770 + (-83,27 * \text{sexo}) + (-2,11 * \text{idade}) + (-8,10 * \text{IMC}) + (-121,55 * \text{gigantismo})$, sendo: (Homens = 0; Mulher = 1) e Gigantismo (Sim = 1 e Não = 0). Esta análise demonstrou que a equação de predição proposta traduz com bastante sensibilidade a distância percorrida no TC6min em pacientes acromegálicos com um $R^2 = 0,72$ [IC95% 0,56 – 0,87, com uma diferença entre as médias da distância percorrida < 1 m e um erro-padrão < 10 m; $p < ,001$. Conclusão: As equações de referências desenvolvidas para prever a DTC6 superestimam a capacidade funcional na Acromegalia. A predição da DTC6 através de uma equação específica futuramente poderá nortear prognósticos e avaliar resultados de tratamentos de forma mais individualizada e assertiva.

Palavras chaves: Equação de referência, capacidade funcional, acromegalia, teste de caminhada de 6 minutos.

Abstract

Acromegaly is a multisystem pathology characterized by hypersecretion of GH and IGF-1 hormones. Cardiovascular, osteoarticular, muscle and respiratory disorders reduce exercise tolerance and functional capacity in these individuals. Clinically, this assessment can be evaluated through some submaximal field tests, with the six-minute walk test (6MWT) being the most clinically used in different populations. The determining factors to predict the distance covered in the 6MWT (6MWD), as well as reference equations for the test, are known in healthy adults and in some clinical conditions, but little is known about these factors in individuals with Acromegaly. The aim of this study was to evaluate the 6MWD in a sample of acromegalic patients, identify specific factors associated with 6MWD and develop a specific reference equation for this population. Thirty-seven patients were evaluated, with a mean age of 49.05 ± 12.7 years, most of them female. All the patients underwent an anthropometric assessment, assessment of the strength of the palm pressure and the 6MWT. The mean 6MWD covered was 365.51 ± 65.09 m, being considered low-low when compared to the predicted 6MWD values based on reference equations developed for healthy individuals. To find the variables that had the greatest impact on the 6MWD, we performed a multivariate logistic linear regression analysis, showing that the body mass index (BMI), age, sex and the dichotomous variable “gigantism” had the greatest influence. From this analysis, we obtained, from the non-standardized coefficients, the prediction formula for acromegalics: $DPTC6, m = 770 + (-83.27 * sex) + (-2.11 * age) + (-8.10 * BMI) + (-121.55 * gigantism)$, being: (Men = 0; Woman = 1) and Gigantism (Yes = 1 and No = 0). This analysis showed that the pore-prediction equation very sensitively translates the distance covered in the 6MWT in agromegalic patients with an $R^2 = 0.72$ [CI95% 0.56 - 0.87, with a difference between the means of the distance walked < 1 m and a standard error < 10 m; $p < .001$. Conclusion: The reference equations developed to predict 6MWD overestimate the functional capacity in Acromegaly. The prediction of 6MWD through a specific equation in the future will be able to guide prognoses and evaluate treatment results in a more individual and assertive way.

Keywords: Equation of reference, functional capacity, acromegaly, 6-minute walk test.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividade de vida diária
CF	Capacidade funcional
DTC6	Distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
E	estatura
FC	Frequência cardíaca
FMR	Força muscular respiratória
FPP	Força de preensão palmar
GH	Hormônio do crescimento
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IMC	Índice de massa corporal
MMSS	Membros superiores
MMII	Membros inferiores
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Peso
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
QV	Qualidade de vida
SpO2	Saturação periférica de oxigênio
TC6	Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta

Sumário

RESUMO	VIII
ABSTRACT	IX
<u>CAPÍTULO 1</u> <u>REVISÃO DE LITERATURA.....</u>	<u>13</u>
1.1 ACROMEGALIA	13
1.1.1 EPIDEMIOLOGIA	14
<u>1.1.2 FISIOPATOLOGIA</u>	<u>14</u>
1.1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
1.1 JUSTIFICATIVAS.....	22
1.1.1 RELEVÂNCIA PARA AS CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO	22
1.1.2 RELEVÂNCIA PARA A AGENDA DE PRIORIDADES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	23
1.1.3 RELEVÂNCIA PARA O DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL	23
1.2 OBJETIVOS.....	24
1.2.1 PRIMÁRIO/GERAL	24
1.2.2 SECUNDÁRIOS/ESPECÍFICOS.....	24
1.3 HIPÓTESES.....	24
<u>CAPÍTULO 2</u> <u>PARTICIPANTES E MÉTODOS</u>	<u>25</u>
2.1 ASPECTOS ÉTICOS	25
2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
2.2.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	25
2.3 AMOSTRA.....	26
2.3.1 LOCAL DE RECRUTAMENTO DO ESTUDO	26
2.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
2.4 PROCEDIMENTOS/METODOLOGIA PROPOSTA.....	27
2.4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	27
2.4.3.2 FORÇA DE PREENSÃO MANUAL	28
2.4.3.3 AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO	28
2.5 DESFECHOS	29
2.5.1 DESFECHO PRIMÁRIO	29
2.5.2 DESFECHO SECUNDÁRIO	30
2.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	30
2.6.1 TAMANHO AMOSTRAL (CÁLCULO OU JUSTIFICATIVA).....	30
2.6.2 VARIÁVEIS DE CONTROLE	30
2.6.3 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
2.6.4 DISPONIBILIDADE E ACESSO AOS DADOS	31

3.1. ARTIGO #1	32
<u>RESUMO</u>	<u>34</u>
<u>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</u>	<u>54</u>
3.1.1. METADADOS DO ARTIGO #1,	58
3.1.2. CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES DO ARTIGO #1 DE ACORDO COM A PROPOSTA CONTRIBUTOR ROLES TAXONOMY (CREDIT),.....	58
3.3 PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS.....	58
3.3.1 METADADOS DA PARTICIPAÇÃO EM EVENTO CIENTÍFICO,	59
<u>CAPÍTULO 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</u>	<u>61</u>
<u>REFERÊNCIAS.....</u>	<u>62</u>
<u>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</u>	<u>68</u>
<u>ANEXO 1 – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP</u>	<u>70</u>
<u>ANEXO 2 – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO</u>	<u>73</u>

Capítulo 1 Revisão de Literatura

1.1 Acromegalia

A Acromegalia é uma desordem sistêmica determinada pela hipersecreção de hormônio do crescimento (GH) que, em 90% dos casos, ocorre por um adenoma de hipófise (tumor benigno da glândula pituitária). Caracteriza-se pela hipersecreção do GH após a fusão epifisária, levando a extremidades grandes e fâcies características (KATZNELSON *et al.*, 2014). As manifestações clínicas causadas pela doença acometem os sistemas cardiorrespiratório, musculoesquelético, articulações, além de causar alterações da face e aumento de extremidades (CHANSON; SALENAVE, 2008). O tratamento de primeira escolha é a remoção cirúrgica do tumor. Entretanto, esta abordagem raramente é curativa, e a metade dos pacientes vai requerer suporte clínico permanente, usualmente com análogos da somatostatina ou mesmo tratamento radioterápico (GADELHA *et al.*, 2019).

Em cerca de 95% dos casos, a acromegalia é secundária a um adenoma secretor de GH na hipófise. A secreção do hormônio estimulante do hormônio do crescimento (GHRH) por adenoma hipotalâmico ou mesmo a secreção ectópica de GHRH de tumores neuroendócrinos de pulmão ou pâncreas também pode causar Acromegalia. Raramente, a secreção ectópica de hormônio do crescimento secundária a malignidades abdominais e hematopoiéticas também parece causar Acromegalia. Diversas síndromes genéticas estão associadas à hipersecreção de GH, entre elas a neoplasia endócrina-1 (MEN-1), a neurofibromatose, o complexo de Carney e a síndrome de McCune-Albright. Os adenomas hipofisários idiopáticos familiares (FIPA), causados por mutações em interação com a proteína aril-hidrocarboneto, podem estar associados à Acromegalia Familiar. Cerca de 25% dos casos com Acromegalia Familiar se apresentam como adolescentes com gigantismo (ADELMAN *et al.*, 2013).

1.1.1 Epidemiologia

A Acromegalia é uma doença rara com prevalência de 40 casos a cada milhão de pessoas e incidência de 3 a 4 novos casos a cada milhão de habitantes por ano. Não há predominância em relação ao sexo, com distribuição semelhante entre eles. Os pacientes mais jovens tendem a ter a doença mais agressiva (HOLDAWAY; RAJASOORYA, 1999; COLAO *et al.*, 2004).

No Brasil, não foram encontrados relatos da prevalência de indivíduos com Acromegalia, porém sabe-se que é uma doença rara que acomete cerca de 2,8 a 13,7 indivíduos a cada 100.000. Um estudo recente sobre a prevalência da Acromegalia em países de maioria europeus, a Islândia apresentou um maior número de pacientes (LAVRENTAKI *et al.*, 2017).

A Acromegalia pode iniciar em qualquer idade, mas há uma maior prevalência em pacientes com idade entre 40 a 50 anos (COLAO *et al.*, 2004; LAVRENTAKI *et al.*, 2017).

Apesar de uma maior consciência da doença, estudos mostram que ainda há uma demora desde o início dos sintomas até o diagnóstico da doença, em cerca de 4,5-5 anos, o que pode influenciar no prognóstico. Alguns autores chegam a relatar 10 anos para o diagnóstico (COLAO *et al.*, 2004; LAVRENTAKI *et al.*, 2017).

1.1.2 Fisiopatologia

Os adenomas de hipófise são responsáveis por aproximadamente 98% dos casos de acromegalia. São tumores benignos ricos em células secretoras de GH que quando lançado na corrente sanguínea induz o fígado aumentar a produção de IGF1 que estimula o crescimento do esqueleto e outros órgãos e tecidos, gerando os sinais e sintomas característicos da acromegalia ou gigantismo. Em casos raros, o aumento de GH se dá através de tumores extra hipofisários (tumores de pulmão, pâncreas e glândulas adrenais) de forma indireta através da produção do hormônio GHRH (GADELHA *et al.*, 2019). As manifestações dos hormônios em cada sistema que pode influenciar na capacidade funcional estão descritas a seguir.

1.1.3 Manifestações Clínicas

A acromegalia é mais conhecida pelas alterações faciais e de extremidades. Porém, suas alterações são sistêmicas atingindo sistema articular, musculoesquelético, metabólico, cardiovascular e respiratório, como podemos observar no Quadro 1. (Bronstein *et.al*, 2015).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COMENTÁRIOS
Aumento das extremidades	Aumento das mãos e pés.; Os dedos tornam-se mais largos;
Alterações da face e crânio	Aumento dos lábios, nariz, aumento da proeminência frontal. Exacerbação dos sulcos faciais; Aumento da mandíbula e afastamento dos dentes; Macroglossia;;
Hiperidrose	Principalmente em mãos
Paresias das mãos	Compressão do nervo mediano (síndrome do túnel do carpo);
Alterações osteoarticulares	Artralgias e mialgias, com limitação de movimentos que podem atingir todas articulações;
Cefaleias	Mais comum nos macroadenomas;
Edema de extremidades	Devido a reabsorção de água ocasionada pela ação do GH nos néfrons;
Alterações musculoesqueléticas	Aumento da massa muscular devido a ação d IGF-1;
Fadiga crônica	Diminuição da performance física, decorrente do hipermetabolismo celular e apneia do sono;
Complicações cardíacas	Hipertensão arterial sistêmica, arritmias, hipertrofia do miocárdico, valculopatias;
Complicações respiratórias	Alterações na anatomia da laringe, edema de parte moles cervicais, apneia do sono; Alterações da caixa torácica e muscular respiratórios; Aumento da frequência respiratória e aumento da capacidade pulmonar total;
Alterações Metabólicas	Diabetes, dislipidemia, hipertireoidismo e hipotireoidismo;
Alterações da pele	A pele torna-se mais oleosa e espessa devido ao aumento da produção de colágeno e depósito de glicosaminoglicano;
Alterações hormonais	Ocorrem pelos níveis elevados de GH e IGF-1 ou por efeito de massa, ocasionado pelo tumor sobre o tecido hipofisário; (Irregularidade do ciclo menstrual, galactorreia, redução da libido, disfunção erétil); Dores de cabeça, alterações visuais, hiperprolactinaemia e hipopituitarismo;

Quadro 1: Alterações na Acromegalia.

Para o diagnóstico laboratorial, solicita-se a determinação dos níveis de GH e IGF-1. Valores de GH acima de 0,4 ng/mL e IGF-1 acima da referência para idade confirmam o diagnóstico. Em casos de divergência de valores de GH e IGF-1, o teste de tolerância oral a glicose (TTOG) com 75 g deve ser solicitado com a dosagem do GH a cada 30 minutos por 2 horas (BRONSTEIN *et.al*, 2015).

1.1.4 Alterações cardiovasculares

O IGF-1 e GH desencadeiam atividades reguladoras primárias tanto no crescimento quanto na manutenção da estrutura cardíaca. A exposição de IGF1 e GH em quantidades elevadas e durante longos períodos causam hipertrofia cardíaca, hipertensão arterial, arritmias moderadas e mais raramente insuficiência cardíaca. As alterações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na acromegalia (60%), seguidas de alterações respiratórias (25%) e tumores (15%) (COLAO *et al.*, 2004).

A característica mais comum na cardiopatia acromegálica é a hipertrofia biventricular que diferentemente das hipertrofias comuns não está associada à hipertensão. As paredes ventriculares são concêntricamente espessadas devido a um aumento relativo no tamanho dos miócitos, sem aumentos das câmaras cardíacas. Além disso alguns estudos de biópsia e autópsia sugerem que a fibrose intersticial é a principal característica histológica que prejudica gradualmente a arquitetura e a função cardíaca (CLAYTON, 2003; COLAO *et al.*, 2004).

A hipertrofia cardíaca sem dilatação ventricular é uma característica precoce comum na doença, sendo sugeridos por estudos que está presente em 20% dos acromegálicos normotensos jovens (< 30 anos). Em pacientes entre 41 e 60 anos com duração da doença cerca 5 a 15 anos, as evidências ecocardiográficas de hipertrofia do ventrículo esquerdo são de 72%. Alterações estruturais cardíacas podem ser revertidas através das reduções dos níveis GH e IGF-1 (CLAYTON, 2003),

Aproximadamente 10% dos acromegálicos recém diagnosticados apresentam sinais de insuficiência cardíaca. Estudos mostram que há uma baixa incidência de insuficiência ventricular esquerda. Porém, a maioria de estudos ecocardiográficos

sugerem função sistólica do ventrículo esquerdo normal, mas uma função diastólica prejudicada como um achado precoce na cardiomiopatia acromegálica levando ao comprometimento do ventrículo esquerdo (aproximadamente 30% em indivíduos não tratados). Durante o repouso esse comprometimento pode ser de pouca relevância no entanto leva uma menor tolerância ao exercício devido a fração de ejeção estar reduzida (CLAYTON, 2003; COLAO et al., 2004).

Há poucos estudos sobre a prevalência e gravidade de arritmias cardíacas na acromegalia. Porém alguns estudos sugerem que devido as alterações estruturais causadas pela acromegalia, há um aumento significativo de disritmias (CLAYTON, 2003).

1.1.5 Alterações Metabólicas

Fisiologicamente, o GH aumenta os níveis de glicose no sangue, exerce efeito lipolítico e promove a hidrólise de triglicerídeos em ácidos graxos livres e glicerol (CHANSON; SALENAVE, 2008).

Os pacientes acromegálicos apresentam risco elevado de desenvolver diabetes e pré diabetes. Isso se dá devido a ação do GH em aumentar o nível de glicose no sangue e diminuir o carreamento da glicose, aumentando o risco do desenvolvimento da resistência a insulina (GADELHA et al., 2019).

O GH também irá influenciar nos tecidos adiposos que apresentam uma característica inflamatória contribuindo para níveis elevados de lipídeos e a resistência a insulina. Além do mais pacientes com acromegalia apresentam maior volume de massa magra que indivíduos saudáveis (CHANSON; SALENAVE, 2008; GADELHA et al., 2019).

1.1.6 Alterações osteomusculares

A presença de hipertrofia muscular na acromegalia é comumente achada durante a prática clínica, porém apesar disso a força muscular é diminuída quando comparada com musculatura normotrófica. Quando realizada biopsia muscular observou-se um aumento de fibras musculares do tipo I seguida de uma atrofia das

fibras do tipo II. As alterações das fibras musculares estão relacionadas com as ações anabólicas nos músculos esqueléticos provocadas pelo aumento do GH que induz o balanço positivo de nitrogênio e a estimulação da síntese proteica (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008).

As articulações periféricas e da coluna vertebral, também são afetadas pelo excesso de GH e IGF1. A presença de artropatias estão entre as causas mais comuns de morbidade e incapacidade funcional. Exposições a curto prazo levam a um aumento dos espaços articulares, enquanto a longo prazo pode haver estreitamento e presença de osteófitos. A artropatia na acromegalia não está relacionada a processos inflamatórios, mas a um espessamento da cartilagem seguida de frouxidão ligamentar e estresse mecânico que a longo prazo podem levar a uma hipomobilidade articular, causando uma artrose degenerativa que apesar de haver uma melhora após o tratamento pode ser irreversível (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008).

O principal sintoma da artropatia é a dor seguida de hipomobilidade, sendo o joelho, ombro e quadril as articulações mais acometidas seguidas de tornozelo cotovelo e mãos (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008).

Na coluna vertebral há um aumento do volume dos corpos vertebrais devido a aposição óssea periosteal, enquanto os discos intervertebrais engrossam na região cervical e lombar e tornam-se delgados na região torácica, resultando em desenvolvimento de hipercifose (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008).

1.1.7 Alterações respiratórias

Os distúrbios respiratórios são a principal causa de morte em pacientes acromegálicos em 25% dos casos, 3 vezes maior quando comparada com a população geral. Além disso é uma causa de grande relevância no comprometimento do desempenho físico (COLAO et al., 2004).

A acromegalia altera a estrutura, elasticidade e função de todo aparelho respiratório. Há alterações torácicas que são devido a hipercifose da coluna torácica, as costelas se tornam alongadas e divergentes, não há fechamento das junções osteocondrais e as funções costocondrais podem se tornar proeminente e ampliada. (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008)

As alterações anatômicas do sistema respiratório alteram a mecânica respiratória, dificultando a ativação da musculatura inspiratória já prejudicada pela fraqueza muscular já presente na acromegalia. O tempo inspiratório torna-se mais curto, podendo haver um aumento da frequência respiratória de forma compensatória. A capacidade pulmonar total pode ser observada em exames de espirometria e radiografia de tórax e 36% dos pacientes apresentam estreitamento de vias aéreas superiores. Os pacientes ainda podem apresentar hipoxemia subclínica e hipoxemia noturna (23%), aumento da capacidade vital e obstrução do fluxo aéreo em 50% (COLAO et al., 2004).

A apneia do sono está presente em 20% a 80% dos pacientes com acromegalia, acometendo mais o sexo masculino. A acromegalia causa alterações que podem comprometer o equilíbrio intrafaringeo durante a inspiração (COLAO et al., 2004; CHANSON; SALENAVE, 2008)

1.1.8 Capacidade funcional

O conceito de capacidade funcional pode ser definido como a eficiência do indivíduo em corresponder às demandas físicas do cotidiano, que compreende desde as atividades básicas para uma vida independente até as ações mais complexas da rotina diária (CAMARA et al., 2008).

A capacidade funcional durante o exercício vem sendo descrita nos últimos anos e está relacionada ao nível de atividade física de vida diária (AFVD). O conceito de AFVD refere-se à quantificação de atividade física relacionada ao dia-a-dia, sendo atividade física definida como qualquer movimento corporal produzidos pelos músculos esqueléticos, que resulta em gasto energético maior que os níveis de repouso (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985). Alguns exemplos podem ser banhar-se, vestir-se, atividades de trabalho, a prática e de esportes entre outras. (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985)

Em pacientes com acromegalia a diminuição da força muscular, artropatias, disfunções respiratórias e os comprometimentos das funções cardiovasculares reduzem a capacidade funcional que por sua vez reduz o desempenho durante o exercício (COLAO et al., 2004; KILLINGER et al., 2012; GUEDES DA SILVA et al., 2013).

Em um estudo realizado por Silva et.al (2013), que avaliou 14 pacientes com Acromegalia, concluiu que os indivíduos apresentam menor força muscular, maior fadigabilidade que indivíduos saudáveis. Observou também que a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia estaria relacionada com a capacidade funcional.

1.1.9 Teste de caminhada de 6 minutos

O teste de caminhada de 6 minutos (TC6') é utilizado para avaliação da capacidade funcional, desde a década de 1960. É de fácil reprodução, baixo custo e melhor tolerado pelos pacientes, o que o torna muito utilizado durante a prática clínica. Avalia de forma global e integrada todos os sistemas envolvidos durante a realização do exercício. Por ser uma atividade funcional submáxima, onde os indivíduos realizam o teste em seu ritmo habitual sendo possível ter pausa para descanso durante a realização do teste, reflete assim as atividades rotineiras (ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES, 2002).

Em um *Guideline* publicado em 2014 pela *European Respiratory Society/American Thoracic Society*, recomenda-se que o TC6' seja realizado em um corredor reto e plano de aproximadamente 30 m de comprimento, com marcações a cada 3 metros, sendo a delimitação do circuito indicada por cones de sinalização. Os participantes são previamente familiarizados com o procedimento e durante o TC6', utiliza-se frases de encorajamento a cada minuto, sendo dado um intervalo mínimo de 30 minutos de descanso entre os testes. São feitas orientações para interrupção do teste caso sintam manifestações clínicas que as impeçam de manter a caminhada. São realizadas medidas de frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO2) e nota da escala de Borg (Borg,1998) no início meio e fim do teste (HOLLAND et al., 2014).

Entre os principais objetivos do TC6' estão comparação dos efeitos de intervenções terapêuticas e predição de mortalidade e morbidade em pacientes cardiopatas ou pneumopatas (BRITTO; SOUSA, 2017)

A realização do TC6' é contraindicada em casos de angina instável ou infarto agudo do miocárdio no último mês. Entre as contraindicações relativas estão: pressão arterial sistólica (PAS) maior que 180 mmHg, pressão diastólica (PAD) maior que 100

mmHg e frequência cardíaca de repouso maior que 120 bpm. A *American Thoracic Society* recomenda ainda a investigação de arritmias graves nos últimos seis meses (ATS, 2002).

As complicações durante a aplicação do teste são baixas e normalmente sem a presença de eventos graves. Entretanto recomenda-se que o local do teste seja onde haja fácil acesso a serviços de emergência, o profissional que realizara o teste seja treinado em técnicas de ressuscitação cardiorrespiratória e em caso de necessidade oxigênio e medicações de suporte devem estar disponíveis. O teste deve ser interrompido imediatamente caso o indivíduo apresente durante sua realização dor torácica, dispneia intolerável, sudorese intensa, palidez, tonturas ou câimbras. Além disso o teste deve ser interrompido se a FC limite ultrapassar 85% da FC máxima, isto é $207 - (0,7 \times \text{idade})$ (ATS, 2002).

O objetivo primário do TC6' é determinar a distância percorrida durante o teste (DTC6'), em um corredor plano. Porém, a DTC6' pode ter influência de idade, sexo, variações antropométricas e demográficas em pacientes saudáveis ou com doenças crônicas. Os indivíduos de baixa estatura ou mulheres apresentam uma passada menor, consequentemente menor DTC6'. Os indivíduos idosos e obesos tendem apresentar menor DTC6' devido a massa magra corporal reduzida. Além disso outros fatores como força muscular, sintomas de depressão, prejuízo da qualidade de vida relacionada a saúde, uso de medicamentos, inflamação sistêmica e função pulmonar alterada são outros atributos que influenciam a performance do teste. Apesar do tempo ser controlado no TC6', a velocidade pode ser variável e influenciada por fatores como o tamanho do corredor devido a número de voltas e a motivação do indivíduo pelo examinador sendo assim também influenciando na DTC6' (DOURADO; VIDOTTO; GUERRA, 2011).

A DTC6' é utilizada na prática clínica para avaliar os resultados de tratamentos e como preditor de mortalidade. ENRIGHT & SHERRILL relataram que a distância média do DTC6' foi de 576 m para homens e de 494 m para mulheres. Os autores desenvolveram equações que explicam aproximadamente 40% da variância na DTC6'. Os resultados sugeriram que as equações de referência podem ser usadas para prever a DTC6' em pacientes adultos que realizam o TC6' pela primeira vez (ENRIGHT, 2003).

As equações desenvolvidas em populações estrangeiras não foram adequadas para a população brasileira, fazendo com que em alguns estudos a DTC6' fosse

subestimada. Entre as causas para diferença estavam a padronização para realização do teste e as diferenças étnico- populacionais (DOURADO; VIDOTTO; GUERRA, 2011).

Na última década, estudos têm se concentrado em determinar a correlação entre o TC6' e várias patologias como hipertensão pulmonar, DPOC e insuficiência cardíaca (FALVO; EARHART, 2009).

A maioria dos estudos enfatizou as correlações entre a DTC6' e idade, o gênero, estatura, peso e IMC. Esses atributos foram priorizados devido a enorme facilidade de serem obtidos. Nesse sentido as equações de referência podem ser aplicadas sem a necessidade de equipamentos sofisticados (IWAMA et al., 2009; DOURADO; VIDOTTO; GUERRA, 2011; BRITTO et al., 2013).

1.1 Justificativas

Em pacientes com Acromegalia, fraqueza muscular, artropatias, disfunções respiratórias e os comprometimentos das funções cardiovasculares reduzem a capacidade funcional que por sua vez reduz o desempenho durante o exercício (COLAO et al., 2004; KILLINGER et al., 2012; GUEDES DA SILVA et al., 2013). Entretanto, embora o TC6' seja utilizado para avaliação da capacidade funcional nesta população, utiliza-se como paradigma comparativo e preditor as equações desenvolvidas no Brasil para outras populações uma vez que ainda não existe uma equação de referência para acromegálicos. Assim, sabendo que o sexo, as variáveis antropométricas, a amplitude do passo, o peso corporal e a variação da frequência cardíaca durante o teste estão implicados na distância percorrida durante o teste e que estas sofrem influência direta no curso da acromegalia, o desenvolvimento de equações de referência para esta população torna-se justo e necessário.

1.1.1 Relevância para as Ciências da Reabilitação

Este estudo permite translação imediata para prática clínica, uma vez que o TC6' é um teste submáximo que avalia a tolerância ao exercício, de baixo custo, seguro, reprodutível e que carecia de estratégias de predição específica na população

de acromegálicos. Estas formas de avaliação precisavam levar em consideração o perfil clínico, antropométrico e fenotípico destes pacientes, uma vez que nossos resultados demonstraram que equações de predição validadas para população saudável brasileira não expressava de forma fidedigna a real tolerância ao exercício nesta população.

1.1.2 Relevância para a Agenda de Prioridades do Ministério da Saúde

A acromegalia é uma doença crônica não - transmissível, incomum, de início insidioso. A característica multissistêmica da acromegalia explica suas disfunções, inclusive a redução da capacidade funcional e a tolerância ao exercício. O padrão ouro para avaliação da capacidade funcional com diferentes condições clínicas é o teste cardiopulmonar de exercício. Entretanto, este método avaliativo demanda tecnologia e profissional médico especializado, o que afasta este recurso avaliativo da rotina clínica destes pacientes. Assim, métodos avaliativos de baixo custo, seguros, reproduzíveis e validados como o TC6' são fundamentais para democratizar o acesso a esta informação, fazendo com que a avaliação da capacidade funcional seja incluída como avaliação de rotina no acompanhamento clínico dos pacientes com acromegalia.

1.1.3 Relevância para o Desenvolvimento Sustentável

Os resultados demonstrados abrem possibilidade de novas ferramentas e formas avaliativas de baixo custo, segura, reproduzível e para uso imediato na rotina clínica destes pacientes acromegálicos, possibilitando que os mesmos tenham seus tratamentos melhor direcionados, levando-se em consideração a capacidade funcional que em outras populações correlacionam-se a desfechos clínicos importantes com claro impacto nos sistemas de saúde. No que diz respeito ao custo-benefício, os materiais que foram utilizados neste estudo são de baixo investimento

financeiro e poderão ser reaproveitados em outras pesquisas de avaliação e intervenção em Ciências da Reabilitação.

1.2 Objetivos

1.2.1 Primário/Geral

Desenvolver uma equação de referência para o TC6' para a população de acromegálicos (as) brasileiros(as).

1.2.2 Secundários/Específicos

- Determinar a DTC6' em uma amostra de pacientes acromegálicos;
- Comparar a DTC6' medida com DTC6' prevista baseada em seis equações distintas de predição, sendo quatro delas desenvolvidas especificamente para população brasileira e
- Identificar os fatores que contribuem para DTC6.

1.3 Hipóteses

Hipótese Nula

As equações de referência existentes no Brasil e no mundo para o teste de caminhada dos seis minutos para a população brasileira e indivíduos saudáveis, podem ser utilizadas como paradigma durante a avaliação da capacidade funcional em pacientes com acromegalia durante o teste de caminhada dos seis minutos.

Hipótese Alternativa

As equações de referência existentes no Brasil e no mundo para o teste de caminhada de 6 minutos para, adultos saudáveis, não podem ser utilizadas como paradigma durante a avaliação da capacidade funcional em pacientes com acromegalia durante o teste de caminhada dos seis minutos, devendo existir uma equação de referência que espelhe as especificidades desta população.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

O protocolo experimental foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM) antes da execução do estudo, em consonância com a resolução 466/2012. O projeto foi aprovado no dia 09 de março de 2016 sob o número CAAE No. 53384316.6.000.5325. (**ANEXO 1**), estando em conformidade com as disposições da Declaração de Helsinki. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), após serem informados sobre a natureza do estudo e o protocolo a ser realizado (**APÊNDICE 1**).

2.2 Delineamento do estudo

O estudo do tipo transversal, com avaliação quantitativa e qualitativa dos dados amostrais.

2.2.1 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no ambulatório de neuroendocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF – UFRJ), 2º andar.

2.3 Amostra

2.3.1 Local de recrutamento do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neuroendocrinologia no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ).

Critérios de inclusão

1. Indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia ou gigantismo.
2. Estar em tratamento clínico há no mínimo 6 meses
3. Idade maior ou igual a 18 anos.
4. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

2.3.2 Critérios de exclusão

1. Pacientes que apresentavam qualquer dificuldade ou impossibilidade de deambulação
2. Condições clínicas de pudesse afetar a deambulação (acidente vascular cerebral, doenças neuromusculares, doença vascular periférica, afecções musculoesqueléticas, claudicação, déficit cognitivo e etc).
3. Apresentar sintomas respiratórios, gripe ou outras doenças pulmonares nos últimos sete dias.
4. Ter antecedentes de doença respiratória diagnosticada que pudessem resultar em disfunção ventilatória ou do intercâmbio gasoso;
5. Ter sido submetido a cirurgia cardíaca ou torácica; ter tido doença cardíaca (exceto as complicações da própria acromegalia ou do gigantismo) em qualquer época da vida;
6. Apresentar angina estável ou instável
7. Apresentar hipertensão descontrolada; apresentar pressão arterial sistólica em repouso ≥ 165 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg (medida antes da realização dos testes);

8. Tabagismo ativo e obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²).

2.4 Procedimentos/Metodologia proposta

2.4.1 Avaliação clínica

Os participantes inicialmente assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, foram coletados os dados demográficos e antropométricos, além dos dados clínicos.

A avaliação clínica foi realizada por um médico endocrinologista, responsável pelo acompanhamento clínico do paciente. Todo tratamento clínico é performedo seguindo as diretrizes padronizadas para o cuidado de pacientes com acromegalia.

2.4.2 Avaliação Antropométrica

Todos os pacientes foram submetidos a avaliação do peso corporal (P) e a estatura (E), por meio de balança de plataforma Filizola Eletrônica ID 1500 (São Paulo, SP: Brasil), com precisão de 0,1 kg e 0,5 cm, respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet foi obtido pelo cálculo do $\text{Peso(kg)}/\text{Estatura(m)}^2$.

2.4.3 Avaliação da pressão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica de repouso dos pacientes foi medida com esfigmomanômetro digital automático de braço (Sanitas, SBM06, Brasil) após 15 min de repouso em posição sentada.

2.4.3.1 Avaliação da Frequência Cardíaca (FC)

A frequência cardíaca de repouso dos pacientes foi medida utilizando um oxímetro de pulso digital (Onyx 9500, Nonin Medical, Minnesota, USA) após 15 min de repouso e durante todo o teste de caminhada dos 6 minutos.

2.4.3.2 Força de preensão manual

Para avaliação da preensão manual foi utilizado o dinamômetro de preensão manual Instrutherm Eletrônico Manual 90 kg/200 lb (capacidade de mensuração de 0,5 a 90 kg; resolução 0,05 kg; exatidão $\pm 0,5$ kg/1 lb). No momento do teste, o paciente foi posicionado sentado confortavelmente, com o braço paralelo ao corpo, cotovelo fletido a 90°, antebraço e punho em posição neutra. Três mensurações foram realizadas em cada membro superior, alternando a mão dominante e não dominante com 1 minuto de intervalo entre cada medida (LOPES et al., 2015). O maior valor obtido em cada mão (dominante e não dominante) foi usado para avaliar a força de preensão manual do participante.

2.4.3.3 Avaliação da tolerância ao exercício

A tolerância ao exercício foi realizada com o teste submáximo de caminhada dos seis minutos (TC6) seguindo as diretrizes da European Respiratory Society (ERS) / American Thoracic Society (ATS) (HOLLAND et al., 2014) em pista plana, coberta, de 30 metros. Os equipamentos utilizados para realização do teste foram: oxímetro de pulso (Onyx 9500, Nonin Medical, Minnesota, USA), esfigmomanômetro digital automático de punho (Sanitas, SBM06, Brasil), trena automática de 50 metros, cronômetro, escala modificada de Borg (0-10) e 2 cones de sinalização. Os pacientes realizaram o teste acompanhados pelo fisioterapeuta, sempre atrás do paciente, para não modificar o ritmo do paciente, dando-lhes comandos verbais de incentivo a cada 1 minuto conforme orientação do último *guideline* internacional. Os pacientes foram orientados a descrever uma trajetória elíptica, contornando os cones de marcação em 0 e 30 metros. A distância percorrida é registrada em metros, sendo a distância percorrida utilizada para comparação com as diferentes equações brasileiras e internacionais para indivíduos saudáveis e posteriormente para estabelecimento de um paradigma para pacientes acromegálicos brasileiros. Os dados de frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, saturação de pulso de oxigênio e a escala de Borg foram medidas antes, durante (a cada 2 minutos) e imediatamente após o teste.

Caso os pacientes apresentassem uma $SpO_2 < 82\%$; $FC > 90\%$ da FC máxima predita ($220 - \text{idade}$); Escala de Borg > 7 ; Dor torácica e aumento da PAS > 60 mmHg e da PAD > 49 mmHg, o teste era imediatamente interrompido. Caso o paciente estivesse cansado, o mesmo poderia descansar, sem que o cronômetro fosse desligado. Após o descanso o paciente poderia continuar o teste, até completar os 6 minutos. Todos os resultados da distância percorrida foram analisados inicialmente em relação ao predito pelas seis principais equações de predição da distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos conforme as fórmulas descritas Tabela abaixo (TABELA 1):

Tabela 1: Apresentação das principais equações de referência para população saudável no Brasil e no mundo.

ESTUDO	EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA
Enright & Sherrill, 1998	$DP, H = (7.57 \times \text{altura cm}) - (5.02 \times \text{idade}) - (1.76 \times \text{peso Kg}) - 309m.$ $DP, M = (2.11 \times \text{altura cm}) - (2.29 \times \text{peso Kg}) - (5.78 \times \text{idade}) + 667m$
Troosters et al., 1999,	$DP = 218 + (5,14 \times \text{altura, cm} - 5,32 \times \text{idade, anos}) - (1,80 \times \text{peso, kg}) +$ $(51,31 \times \text{gênero (homens} = 1; \text{mulheres} = 0)$
Soares & Pereira, 2011	$DP = 511 + \text{altura}^2 (\text{cm}) \times 0,0066 - \text{idade}^2 \times 0,030 - \text{IMC}^2 \times 0,068$
Brito, 2013	$DP = 890,46 - (6,11 \times \text{idade}) + (0,0345 \times \text{idade}^2) + (48,87 \times \text{sexo}) - (4,87$ $\times \text{IMC}) (\text{homens}=1 \text{ e mulheres}=0)$
Dourado, 2011	$DP = 299,3 - 2,73 \times \text{idade(anos)} - 2,15 \times \text{peso (Kg)} + 341,73 \times \text{altura(m)}$ $+ 56,39 \times \text{gênero (homens}=1; \text{mulheres}=0)$
Iwama et al., 2009	$DTC6m = 622,461 - (1,846 \times \text{Idade anos}) + (61,503 \times \text{Gênero homens} =$ $1; \text{mulheres} = 0)$

2.5 Desfechos

2.5.1 Desfecho primário

As variáveis de desfecho primário foram a distância em metros no teste de caminhada dos 6 minutos e as variáveis que interferem na predição desta distância em pacientes acromegálicos.

2.5.2 Desfecho secundário

As variáveis de desfecho secundárias foram o comportamento das variáveis hemodinâmicas, de cinética de O₂ durante o teste de caminhada dos 6 minutos e da escala de esforço percebida durante o referido teste, assim como sua análise comparativa com seis equações distintas existentes para população saudável no Brasil e no mundo.

2.6 Análise dos dados

2.6.1 Tamanho amostral (cálculo ou justificativa)

Utilizou-se uma amostra de conveniência, seguindo-se uma lista de pacientes atendidos no Serviço de Neuroendocrinologia da HUCFF- UFRJ.

2.6.2 Variáveis de controle

No modelo proposto a variável de controle é a distância, em metros, obtida no teste de caminhada de 6 minutos.

2.6.3 Plano de análise estatística

Foi feita uma análise incluindo todas as características da amostra (todas as variáveis clínicas do banco de dados) para análise da distribuição dos dados, estabelecimento das médias e desvio-padrão, além dos valores mínimos e máximos, das variáveis analisadas e separadamente da variável de interesse (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e sua descrição absoluta e os preditos baseados nas 6 equações de referência para população saudável no Brasil e no mundo. Posteriormente, foram descritos em forma percentual em relação ao predito a partir das equações de referência. Estas análises descritivas prévias justificaram as

análises comparativas feitas para estabelecimento de uma nova equação de referência para esta população.

Para análise comparativa foram realizados o ANOVA com medidas repetidas (within-subjects) para comparar todas as distâncias (medida e preditas em metros) entre si, com pós-hoc comparando com nosso modelo proposto (NEW.MODEL) com cada um dos demais preditos, apresentando o resultado do teste ad hoc (ANOVA-RM) e do pos hoc (t pareado).

Para analisar a correlação entre as variáveis foram utilizadas a regressão linear múltipla com as variáveis que em hipótese interferem no teste de caminhada e que em todas as fórmulas de predição existentes são utilizadas. Foi utilizado um modelo de entrada hierárquica onde em cada rodada o modelo acrescenta a variável do bloco seguinte ao modelo e assim sucessivamente, com a inclusão da uma variável dicotômica gigantismo (sim ou não). Para tanto avaliamos e confirmamos a ausência de multicolinearidade, ausência de outliers ($-3/+3$ DP) e que há homocedasticidade, quando há distribuição aleatória dos dados - isso. Esses são os requisitos para uma regressão com uma variável dependente e variáveis independentes que em hipótese poderiam explicar a dependente. Nesta análise de regressão foram estabelecidos um modelo “básico” (H0) e um completo (H1), para que fosse demonstrado que a inclusão das variáveis IMC e Gigantismo no modelo aumenta significativamente o ajuste preditivo. Foram excluídos do modelo as variáveis altura e peso por forte colinearidade com gigantismo e IMC.

Como objetivo de analisar o novo modelo de predição, foram estabelecidos um modelo comparativo com o modelo proposto (intercepto, sexo, idade, IMC e gigantismo) e assim calculados a seguir o R quadrado (R^2), o erro padrão e dados descritivos do predito.

Por fim, após todas estas análises executadas, foi proposta uma fórmula de predição para pacientes acromegálicos brasileiros.

2.6.4 Disponibilidade e acesso aos dados

O banco de dados será disponibilizado na íntegra, após o cegamento da identificação dos participantes, via plataformas digitais como material anexo às submissões.

Capítulo 3 Produção Intelectual

3.1. Artigo #1

Título do Manuscrito

EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA PARA DISTÂNCIA PERCORRIDA DURANTE O TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM ADULTOS ACROMEGÁLICOS.

Autores:

Zilza Carolina de Arruda Lacerda

Fisioterapeuta

Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação –

Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ORCID: 0000-0002-3555-341X Email: zilza.carolina@einstein.br

Agnaldo José Lopes

Médico Pneumologista, PhD

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Centro Universitário

Augusto Motta (UNISUAM); Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas,

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ORCID: 0000-0001-8598-4878 Email: agnaldolopes.uerj@gmail.com

Mônica Gadelha

Médica Endocrinologista, PhD

Centro de Pesquisas em neuroendocrinologia/ Seção de Endocrinologia da Faculdade de Medicina e Hospital Universitário, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ORCID: 0000-0002-9250-3558 email: mgadelha@hucff.ufrj.br

Leandro Kasuki

Médico Endocrinologista, PhD

Centro de Pesquisas em neuroendocrinologia/ Seção de Endocrinologia da Faculdade de Medicina e Hospital
Universitário, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ORCID: 0000-0003-1339-3192 Email: lkasuki@yahoo.com

Arthur Ferreira de Sá

Fisioterapeuta, PhD

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Centro Universitário
Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ORCID: 0000-0001-7014-2002 Email: asferreira@unisuam.edu.br

Luis Felipe da Fonseca Reis

Fisioterapeuta, PhD

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação – Centro Universitário
Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Centro de Reabilitação da Polícia
Militar do Estado do Rio de Janeiro.

ORCID: 0000-0002-6812-6553 Email: luisfelipefreis@gmail.com

Autor de Correspondência

Luis Felipe Fonseca Reis. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Centro Universitário Augusto
Motta (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro/RJ, Brasil. E-mail:
luisfelipe@unisuam.edu.br

Lista de email de cada autor:

Zilza Carolina de Arruda Lacerda: zilza.carolina@einstein.br

Agnaldo José Lopes: agnaldolopes.uerj@gmail.com

Arthur Ferreira de Sá: asferreira@unisuam.edu.br

Leandro Kasuki: lkasuki@yahoo.com

Mônica Gadelha: mgadelha@hucff.ufrj.br

Luis Felipe da Fonseca Reis: luisfelipefreis@gmail.com

RESUMO

A acromegalia é uma doença que compromete os sistemas cardiovascular, osteomuscular, respiratório entre outros, levando uma redução da capacidade funcional. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6) é amplamente estudado e utilizado na prática clínica para avaliação da capacidade funcional. Os fatores determinantes para prever a distância percorrida no TC6 (DTC6), assim como equações de referência para o teste, são conhecidos em adultos saudáveis, mas pouco se sabe sobre indivíduos com acromegalia. O objetivo deste estudo foi avaliar a DTC6 em uma amostra de pacientes acromegálicos, identificar fatores específicos associados à DTC6 e elaborar uma equação de referência específica para esta população. Foram avaliados trinta e sete pacientes, com idade média de $49,05 \pm 12,7$ anos, a maioria do sexo feminino. Todos pacientes foram submetidos a uma avaliação antropométrica, avaliação de força de pressão palmar e ao TC6. A DTC6 média percorrida foi de $365,51 \pm 65,09$ m, sendo considerada baixa quando comparada com os valores de DTC6 preditos com base nas equações de referências desenvolvidas para indivíduos saudáveis. Para encontrar as variáveis que maior tiveram impacto na DTC6 realizamos uma análise de regressão linear logística multivariada, demonstrando que o índice de massa corporal (IMC), a idade, o sexo e a variável dicotômica “gigantismo” tiveram a maior influência. Desta análise obtivemos a partir dos coeficientes não padronizados a fórmula de predição para acromegálicos: $DTC6 = 770 + (-83,27 * \text{sexo}) + (-2,11 * \text{idade}) + (-8,10 * \text{IMC}) + (-121,55 * \text{gigantismo})$, sendo: (Homens = 0; Mulher = 1) e Gigantismo (Sim = 1 e Não = 0). Esta análise demonstrou que a equação de predição proposta traduz com bastante sensibilidade a distância percorrida no TC6min em pacientes acromegálicos com um $R^2 = 0,72$ [IC95% 0,56 – 0,87, com uma diferença entre as médias da distância percorrida < 1 m e um erro-padrão < 10 m; $p < ,001$. Conclusão: As equações de referências desenvolvidas para prever a DTC6 superestimam a capacidade funcional na Acromegalia. A predição da DTC6 através de uma equação específica futuramente poderá nortear prognósticos e avaliar resultados de tratamentos de forma mais individualizada e assertiva.

Palavras chaves: Equação de referência, capacidade funcional, acromegalia, teste de caminhada de 6 minutos.

INTRODUÇÃO

Pacientes com acromegalia apresentam um conjunto de manifestações clínicas, multissistêmicas que impactam o domínio físico e alteram a tolerância ao exercício. A consequência disso é a redução da capacidade funcional e o prejuízo à qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)^{1,2}. Desta forma, métodos avaliativos capazes de detectar alterações na capacidade funcional devem ser vistos como uma importante etapa avaliativa das limitações funcionais impostas pela acromegalia. Entre os exames mais acessíveis, boa reprodutibilidade e com maior tolerância disponíveis para medir a capacidade funcional de pacientes com doenças sistêmicas usados em pacientes com acromegalia é o teste de caminhada de 6 minutos (TC6)³. A avaliação da capacidade funcional por meio do TC6 é amplamente utilizada em cenários clínicos, muitas vezes como uma medida de resultado para avaliar uma intervenção⁴ e como marcador prognóstico para hospitalização e mortalidade⁵.

Diversas Equações de referência para distância percorrida no TC6(DTC6) estão disponíveis tanto para indivíduos normais^{6,7}, quanto em diferentes condições clínicas como disfunções pulmonares crônicas⁸, hipertensão pulmonar⁹, esclerodermia¹⁰, esclerose múltipla¹¹ doença cerebrovascular¹², insuficiência cardíaca¹³ e fibrose pulmonar idiopática¹⁴. Assim, a utilização das equações de predição para DTC6 para indivíduos saudáveis e mesmo as equações já descritas em outras condições clínicas parecem ser inadequadas para predizer a capacidade funcional de pacientes acromegalia. Diversos fatores podem influenciar na DTC6, desde fatores ambientais como tamanho do corredor, estímulos dados ao paciente, bem como características clínicas, idade, sexo e dados antropométricos da população. Estes inclusive, são fatores marcadamente alterados em pacientes com acromegalia. Por essa razão recomenda-se que ao realizar a estimativa da DTC6 deve se dar preferência para as equações elaboradas no mesmo perfil clínico e no mesmo país de origem dos indivíduos submetidos ao TC6, uma vez que a predição feita por uma equação inadequada pode superestimar ou subestimar a DTC6, não refletindo uma capacidade funcional real ao indivíduo. Considerando os fatores únicos que poderiam estar associados com a DTC6 em pacientes com acromegalia, seria valioso

desenvolver modelos de predição específicos para DTC6 nestes indivíduos. Diante disso, este estudo apresenta os seguintes objetivos: 1) determinar a DTC6 em uma amostra de pacientes com acromegalia; 2) comparar a DTC6 medida com DTC6 prevista baseada em seis equações distintas de predição, sendo quatro delas desenvolvidas especificamente para população brasileira e 3) identificar os fatores que contribuem para DTC6 e assim desenvolver uma equação de referência específica para pacientes com acromegalia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes

Foram recrutados inicialmente, pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico de acromegalia ou gigantismo, em acompanhamento regular há pelo menos 6 meses, no ambulatório de neuroendocrinologia no Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ). Foram excluídos os indivíduos com quaisquer dificuldades ou impossibilidade de deambulação, condições clínicas que pudessem afetar a deambulação, presença de sintomas respiratórios nos últimos sete dias, antecedentes de doença respiratória que pudesse resultar em disfunção respiratória, cirurgia torácica ou doenças cardíacas não compatíveis com as alterações da acromegalia, angina estável ou instável, hipertensão não controlada, tabagismo ou obesidade grau III. O protocolo experimental foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob número CAAE: 53384316.6.000.5325. Todos os indivíduos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) após serem informados sobre a natureza do estudo e do protocolo que seria realizado.

Os participantes da pesquisa foram submetidos a um cadastro de identificação, avaliação clínica, funcional (SpO2 repouso e durante o TC6 min, FC repouso e durante o TC6min, PA repouso, escala de percepção de esforço utilizando a escala modificada de Borg), exame físico, avaliação antropométrica (peso, altura e IMC), inventário medicamentoso, avaliação da dinamometria e avaliação da capacidade funcional.

Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada por um médico endocrinologista, responsável pelo acompanhamento clínico do paciente. Todo tratamento clínico foi performedo seguindo as diretrizes.

Avaliação antropométrica

Todos os pacientes foram submetido a avaliação de peso corporal (P) e estatura (E), por meio de balança de plataforma Filizola Eletrônica ID 1500 (São Paulo, SP: Brasil), com precisão de 0,1 kg e 0,5 cm, respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) ou índice de Quetelet foi obtido pelo cálculo do $\text{Peso(kg)}/\text{Estatura}^2(\text{m}^2)$.

Avaliação de pressão arterial sistêmica (PA)

A pressão arterial de repouso dos pacientes foi medida com esfigmomanômetro digital automático de braço (Sanitas, SBM06, Brasil) após 15 min de repouso na posição sentado.

Avaliação da Frequência cardíaca (FC)

A frequência cardíaca de repouso dos pacientes foi medida utilizando um oxímetro de pulso digital (Onyx 9500, Nonin Medical, Minnesota, USA) após 15 min de repouso e durante todo o teste de caminhada dos 6 minutos

Avaliação de força muscular periférica

Para avaliação da força muscular periférica foi realizado o teste de preensão manual utilizando um dinamômetro de preensão manual Instrutherm Eletrônico Manual 90 kg/200 lb (capacidade de mensuração de 0,5 a 90 kg; resolução 0,05 kg; exatidão $\pm 0,5$ kg/1 lb), seguindo protocolo descrito previamente⁴. No momento do teste, o paciente foi posicionado sentado confortavelmente, com o braço paralelo ao corpo, cotovelo fletido a 90°, antebraço e punho em posição neutra. Três mensurações foram realizadas em cada membro superior, alternando a mão dominante e não dominante com 1 minuto de intervalo entre cada medida. O maior valor obtido em cada mão (dominante e não dominante) foi usado como medida da força de preensão manual do participante^{3,4}.

Avaliação de tolerância do exercício

A tolerância ao exercício foi realizada pelo TC6 seguindo as diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS)¹⁵ em pista plana, coberta, de 30 metros. Os equipamentos utilizados para realização do teste foram: oxímetro de pulso (Onyx 9500, Nonin Medical, Minnesota, USA), esfigmomanômetro digital automático de punho (Sanitas, SBM06, Brasil), trena automática de 50 metros, cronômetro, escala modificada de Borg (0-10) e 2 cones de sinalização. Os pacientes realizaram o teste acompanhados pelo fisioterapeuta, sempre atrás do paciente, para não

modificar o ritmo do paciente, dando-lhes comandos verbais de incentivo a cada 1 minuto conforme orientação do último *guideline* internacional¹⁵. Os pacientes foram orientados a descrever uma trajetória elíptica, contornando os cones de marcação em 0 e 30 metros. A distância percorrida foi registrada em metros, sendo a distância percorrida utilizada para comparação com as diferentes equações brasileiras e internacionais para indivíduos saudáveis e posteriormente para estabelecimento de um paradigma para pacientes acromegálicos brasileiros. Os dados de frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, saturação de pulso de oxigênio e a escala de Borg foram medidos antes, durante (a cada 2 minutos) e após teste. Caso os pacientes apresentassem uma $SpO_2 < 82\%$; $FC > 90\%$ da FC máxima predita ($220 - \text{idade}$); Escala de Borg > 7 ; Dor torácica e aumento da PAS > 60 e da PAD > 49 mmHg, o teste era imediatamente interrompido. Caso o paciente estivesse cansado, o mesmo poderia descansar, sem que o cronômetro fosse desligado. Após o descanso o paciente poderia continuar o teste, até completar os 6 minutos. Todos os resultados da distância percorrida foram analisados inicialmente em relação ao predito pelas seis principais equações de predição da distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos conforme as fórmulas descritas, na Tabela 1.

TABELA 1: Apresentação das principais equações de referência para população saudável no Brasil e no mundo

ESTUDO	EQUAÇÃO DE REFERÊNCIA
Enright & Sherrill, 1998 ⁶	$DP, H = (7.57 \times \text{altura cm}) - (5.02 \times \text{idade}) - (1.76 \times \text{peso Kg}) - 309m.$ $DP, M = (2.11 \times \text{altura cm}) - (2.29 \times \text{peso Kg}) - (5.78 \times \text{idade}) + 667m$
Troosters et al., 1999 ⁷ ,	$DP = 218 + (5,14 \times \text{altura, cm} - 5,32 \times \text{idade, anos}) - (1,80 \times \text{peso, kg}) +$ $(51,31 \times \text{gênero (homens} = 1; \text{mulheres} = 0))$
Soares & Pereira, 2011 ¹⁶	$DP = 511 + \text{altura}^2 (\text{cm}) \times 0,0066 - \text{idade}^2 \times 0,030 - \text{IMC}^2 \times 0,068$
Brito, 2013 ¹⁷	$DP = 890,46 - (6,11 \times \text{idade}) + (0,0345 \times \text{idade}^2) + (48,87 \times \text{sexo}) - (4,87$ $\times \text{IMC}) (\text{homens}=1 \text{ e mulheres}=0)$
Dourado, 2011 ¹⁸	$DP = 299,3 - 2,73 \times \text{idade(anos)} - 2,15 \times \text{peso (Kg)} + 341,73 \times \text{altura(m)}$ $+ 56,39 \times \text{gênero (homens}=1; \text{mulheres}=0)$
Iwama et al., 2009 ¹⁹	$DTC6m = 622,461 - (1,846 \times \text{Idade anos}) + (61,503 \times \text{Gênero}$ $\text{homens} = 1; \text{mulheres} = 0)$

Análise estatística

Para a análise dos dados, foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A partir da coleta de dados, as seguintes etapas foram seguidas:

Análise descritiva:

Foi feita uma análise incluindo todas as características da amostra (todas as variáveis clínicas do banco de dados) para análise da distribuição dos dados estabelecimento das médias e desvio-padrão, além dos valores mínimos e máximos, das variáveis analisadas e separadamente da variável de interesse (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e sua descrição absoluta e os preditos baseados nas 6 equações de referência para população saudável no Brasil e no mundo). Posteriormente, foram descritos em forma percentual em relação ao predito a partir das equações de referência. Estas análises descritivas prévias justificaram as análises comparativas feitas para estabelecimento de uma nova equação de referência para esta população.

Análise comparativa

Foram realizados a ANOVA com medidas repetidas para comparar todas as distâncias (medida e preditas em metros) entre si, com pós-hoc comparando com modelo proposto (NEW.MODEL) com cada um dos demais preditos, apresentando o resultado do teste ad hoc (ANOVA-RM) e do *pos hoc* (t pareado).

Para analisar a correlação entre as variáveis foram utilizadas a regressão linear múltipla com as variáveis que em hipótese interferem no teste de caminhada e que em todas as fórmulas de predição existentes são utilizadas. Foram utilizados um modelo de entrada hierárquica onde em cada rodada o modelo acrescenta a variável do bloco seguinte ao modelo e assim sucessivamente, com a inclusão da uma variável dicotômica gigantismo (sim ou não). Para tanto avaliamos a e confirmamos a ausência de multicolinearidade, ausência de outliers ($-3/+3$ DP) e que há homocedasticidade, quando há distribuição aleatória dos dados - isso. Esses são os requisitos para uma regressão com uma variável dependente e várias independentes que em hipótese poderiam explicar a dependente. Nesta análise de regressão foram estabelecidos um modelo “básico” (H0) e um completo (H1), para que fosse demonstrado que a inclusão das variáveis IMC e Gigantismo no modelo aumenta significativamente o ajuste preditivo. Foram excluídos do modelo as variáveis altura e peso por forte colinearidade com gigantismo e IMC. Como objetivo de analisar o novo modelo de predição, foram estabelecidos um modelo comparativo com o modelo proposto (intercepto, sexo, idade, IMC e gigantismo) e assim calculados a seguir o R quadrado(R2), o erro padrão e dados descritivos do predito.

RESULTADOS

Foram recrutados quarenta e seis pacientes acromegálicos ou com gigantismo (acromegalia na adolescência) em um centro de referência em acromegalia no Brasil (HUCFF – UFRJ). Dos 46 pacientes inicialmente recrutados, seis se recusaram a participar do estudo e três foram excluídos por critérios que impossibilitariam a execução do TC6. Foram incluídos para análise e completaram os testes avaliativos trinta e sete pacientes acromegálicos, sendo trinta e dois (86,4%) acromegálicos e cinco (13,6%) com gigantismo. Todos os pacientes realizaram dois TC6, com intervalo de 30 min entre eles, sendo o primeiro, em caráter informativo, para explicar detalhadamente o objetivo do teste e eventuais dúvidas e dificuldades experimentais pelos pacientes. O segundo teste foi então utilizado para o estabelecimento da distância percorrida e avaliação da tolerância ao exercício nesta amostra de pacientes. A característica demográfica dos pacientes está apresentada na tabela 2.

A descrição da distância percorrida, dos dados antropométricos dos pacientes, tempo de tratamento, perfil fenotípico e das variáveis cardiovasculares hipoteticamente influenciadoras do teste, estão representadas na tabela 3. Todos os trinta e sete participantes, realizaram o TC6 sem qualquer dificuldade ou evento adverso durante o teste. A distância percorrida foi aferida contando-se o número de voltas em corredor plano de trinta metros e no fim medindo-se a distância de onde o paciente finalizou o teste até o ponto imediatamente anterior ou subsequente (o que estivesse mais perto) para aferir a escala decimal da distância percorrida. A distância percorrida para cada participante foi descrita e expressa em valores absolutos em metros e comparada com cada uma das seis equações de predição utilizadas, conforme demonstrado na tabela 4.

TABELA 2: Dados demográficos e características da amostra

Dados Demográficos	Valores
N, mulheres (%)	24 (64,8%)
N, gigantismo (%)	5 (13,5%)
Idade, anos	49,05 ± 12,7
Tempo de Tratamento, anos	8,08 ± 4,84
Tratamento Cirúrgico	28 (75,6%)
Radioterapia	12 (32,4%)
Estabilidade Clínica, n (%)	25 (67,5%)
GH, ng/ml	14,84 (3,87 – 61,17)
IGF -1, mcg/L	512 (317,28 – 633,61)
Diabetes	12 (32,4%)
Insuficiência Cardíaca	1 (2,7%)
HAS	13 (35%)
SAOS, n (%)	5 (13,5%)
Dor musculoesquelética, n (%)	9 (24,3%)

GH: hormônio do crescimento; IGF-1: fator de crescimento ligado a insulina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono.

TABELA 3: Características antropométricas e cardiovasculares iniciais da amostra

	Sexo	Idade	Peso	Altura(m)	IMC (kg/m ²)	TT (anos)	TC6, m	Borg	PAS, mmHg	PAD, mmHg	FC, bpm	SpO2(%)	D(D,Kgf)	D(E, Kgf)
Média	0,65	49,05	83,05	1,71	28,56	8,09	365,51	0,13	127,70	84,54	72,81	96,81	34,05	38,78
DP	0,48	12,71	11,56	0,14	3,87	4,84	65,09	0,35	18,05	11,86	12,48	1,22	12,99	18,28
Mínimo		18,00	66,00	1,51	18,90	0,50	209,00	0	98,00	62,00	52,00	95,00	13,00	15,00
Máximo		66,00	117,00	2,05	36,60	19,00	514,00	1	162,00	113,00	93,00	99,00	59,00	72,00

TT: tempo de tratamento em anos, IMC: [índice de massa corporal expresso pelo peso em Kg dividido pela altura em metros ao quadrado. Borg: escala de percepção de esforço modificada de 0 - 10 pontos; PAS: pressão arterial sistólica em repouso; PADS: pressão arterial diastólica em repouso; FC: frequência cardíaca de repouso, SpO2: saturação arterial de oxigênio em repouso; D: dinamometria de pressão palmar (Hand Grip)

TABELA 4: Distância percorrida no TC6 em valores absolutos obtidos pela amostra de pacientes acromegálicos e a distância absoluta prevista e seus respectivos % dos preditos para DTC6, por cada uma das seis equações estudadas.

DTC6, m	Amostra	Enright	Troosters	Soares	Brito	Dourado	Iwama
Média	365,51	589,51	705,22	572,08	558,57	590,70	553,32
DP	65,09	133,94	132,88	69,56	61,97	81,58	44,86
Mínimo	209,00	431,00	523,00	461,00	468,00	469,00	500,00
Máximo	514,00	921,00	1005,00	736,00	696,00	775,00	641,00
% PRED	Modelo						
Média	93,62	63,54	52,57	64,05	65,49	62,05	66,00
DP	23,40	11,51	8,078	9,62	9,27	8,40	9,53
Mínimo	61,00	39,00	32,00	43,00	45,00	42,00	41,00
Máximo	142,00	78,00	65,00	82,00	83,00	76,00	85,00

Posteriormente, esses valores absolutos da distância percorrida, descritos na tabela 3) foram analisados em relação ao percentual do predito por cada uma das seis equações de predição, genéricas, para pessoas saudáveis no Brasil e no Mundo. Esta análise expôs que os pacientes com acromegalia da amostra estudada apresentaram uma média de $62,34 \pm 7,85\%$ do predito, enquanto que no modelo novo proposto o percentual da distância percorrida foi de $93,62 \pm 23,4$, o que reforçou a hipótese prévia de que as seis principais equações de predição para distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos subestimam sua real capacidade funcional (Tabela 4)

Estes resultados descritivos trouxeram a hipótese se as características clínicas e/ou antropométricas destes pacientes acromegálicos, interfere na distância percorrida no teste de caminhada dos 6 minutos. Assim, desenvolvemos um modelo, por análise de regressão linear multivariada, que levasse em conta a especificidade da população-alvo e assim pudesse prever com mais fidedignidade a distância percorrida no teste de caminhada dos seis minutos e assim conseguir avaliar com mais acurácia a tolerância ao exercício nesta população.

Desta forma, foi realizado uma análise ad hoc utilizando a ANOVA com medidas repetidas para comparar todas as distâncias (medida e preditas em metros) entre si que evidenciou haver diferença significativa (Tabela 5) entre as equações de predição utilizadas no estudo, refutando a hipótese nula de que as equações não diferem para prever a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos em pacientes acromegálicos. Posteriormente foi

realizado pós-hoc (teste t-pareado) para descobrir onde estas diferenças residem. Os testes consistem em comparações pareadas, projetadas para comparar todas as combinações das diferentes equações de predição da distância percorrida no TC6. A análise de variância (ANOVA) não informa qual ou quais equações diferem, somente informa que existe uma diferença. Comparando as diferentes equações de predição existentes com o novo modelo proposto, observamos que todas as equações existentes superestimam a capacidade dos pacientes acromegálicos percorrerem maior distância percorrida no TC6, o que na realidade subestima os resultados gerando interpretações relativas equivocadas. Estas diferenças nas médias da distância percorrida preditas para o TC6 no modelo novo de predição proposto foram significantes quando comparada as equações de Enright (-224,00 [IC95% -257,9 a -190,1]), Troosters (-339,70 [IC95% -373,6 a -305,8]), Soares (-206,56; [IC95% -240,5 a -172,6]), Brito (-193,05; [IC95% -226,9 a -159,1]), Dourado (-225,18; [IC95% -259,1 a -191,3]) e Iwama (-224,00; [IC95% -257.9 a -190.1]), respectivamente. (Tabela 6)

TABELA 5: Análise de variância entre as diferentes equações de predição da distância percorrida no teste de caminhados de 6 minutos ad hoc com ANOVA de medidas repetidas.

	Somas dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado Médio	F	p	η^2
Equações de Predição	6130,28	6	375471,18	166,814	< ,001	0,822
Resíduos	486182,03	216	2250,84			

TABELA 6: Análise comparativa entre as diferentes equações de predição da distância percorrida no teste de caminhados de 6 minutos pós-hoc com teste t pareado

		95% IC para diferença entre as médias			Erro-padrão	t	p
		Média da diferença	Inferior	Superior			
Modelo Novo	Enright	-224,00	-257,9	-190,1	11,03	-20,3	< ,001***
	Troosters	-339,70	-373,6	-305,8	11,03	-30,8	< ,001***
	Soares	-206,56	-240,5	-172,6	11,03	-18,7	< ,001***
	Brito	-193,05	-226,9	-159,1	11,03	-17,5	< ,001***
	Dourado	-225,18	-259,1	-191,3	11,03	-20,4	< ,001***
	Iwama	-187,81	-221,7	-153,9	11,03	-17,0	< ,001***
Enright	Troosters	-115,70	-149,6	-81,8	11,03	-10,5	< ,001***
	Soares	17,43	-16,4	51,3	11,03	1,6	0,543
	Brito	30,94	-2,9	64,8	11,03	2,8	0,038*
	Dourado	-1,18	-35,1	32,7	11,03	-0,1	1,000
	Iwama	36,19	2,2	70,1	11,03	3,3	0,011*
Troosters	Soares	133,13	99,2	167,0	11,03	12,3	< ,001***
	Brito	146,65	112,7	180,5	11,03	13,3	< ,001***
	Dourado	114,51	80,6	148,4	11,03	10,4	< ,001***
	Iwama	151,89	117,9	185,8	11,03	13,8	< ,001***
Soares	Brito	13,51	-20,9	47,4	11,03	1,2	0,666
	Dourado	-18,62	-52,5	15,3	11,03	-1,7	0,543
	Iwama	18,76	-15,5	52,7	11,03	1,7	0,543
Brito	Dourado	-32,13	-66,0	1,7	11,03	-2,9	0,032*
	Iwama	5,24	-28,7	39,1	11,03	0,4	1,000
Dourado	Iwama	37,38	3,7	71,3	11,03	3,4	0,008**

Nota, intervalos de valor P e confiança ajustados para comparar uma família de 21 estimativas (intervalos de confiança corrigidos usando o método bonferroni), * p < ,05, ** p < ,01, *** p < ,001

Todas as equações de referência para predição da distância percorrida no TC6 utilizam dados que sabidamente interferem no desempenho do teste como sexo, idade, peso, altura, IMC dentre outros e no nosso modelo além destas variáveis modelamos com a inclusão ou não da variável dicotômica “*gigantismo*” que tem características antropométricas bem discrepantes da população em geral, inclusive de acromegálicos adultos.

Desta forma foi realizada uma análise de regressão linear múltipla analisando que variáveis interfeririam no desempenho do TC6 em pacientes acromegálicos. Esta análise foi iniciada analisando dois modelos: H0 onde incluímos no modelo sexo e idade e um segundo modelo, denominado H1 onde além do sexo e da idade foram incluídos o IMC e a variável dicotômica gigantismo para analisarmos quanto estas inclusões contribuem para explicar melhor a distância percorrida no TC6 em acromegálicos. Os resultados da Regressão Linear apontam que o modelo H0 apresenta um R de 0,67 com um R² de 0,46, quanto que o modelo H1 com a inclusão do IMC e da variável “*gigantismo*” no modelo que já continha sexo e idade, apresentou um R de 0,85 com R² de 0,72. Estes dados demonstram que o modelo com sexo e idade explicam a distância percorrida no TC6 em acromegálicos em 45%, enquanto que a inclusão das variáveis IMC e gigantismo ao modelo explica em 72% o que aumenta significativamente em 26% (R² da mudança: 0,26) o ajuste preditivo do modelo com a inclusão destas duas últimas variáveis. (Tabela 7)

TABELA 7: Regressão Linear em dois modelos diferentes H0 (sexo e idade como variáveis dependentes) e modelo H1 (sexo, idade, IMC e gigantismo) para predição da distância percorrida no TC6 em acromegálicos.

Modelo	R	R ²	R ² ajustado	Erro-padrão	R ² da mudança	F	p
H ₀	0,677	0,458	0,426	49,313	0,458	14,362	<.001
H ₁	0,846	0,716	0,681	36,784	0,258	14,553	< .001

H0 incluídos Sexo, Idade, H1: incluídos sexo, idade, IMC e gigantismo

Estes dados quando comparados por análise de variância (ANOVA), com os modelos sem previsores para distância percorrida no TC6 em pacientes acromegálicos, evidenciou que tanto o modelo H0 (sexo e idade como variáveis independentes) e H1(como sexo, idade, IMC e gigantismo), refutam a hipótese nula de que modelos sem preditores são igualmente sensíveis em prever a distância percorrida no TC6 em pacientes acromegálicos e desta forma ambos os modelos reforçam que os preditores aumentam o ajuste preditivo do modelo. Esta afirmativa pode ser demonstrada na análise de regressão e nas análises comparativas apresentadas nas tabelas 7 e 8, respectivamente, onde $[F(4,32) = 20,18; p<.001; R^2= 0,71](p< .001)$ (Tabelas 8 e 9).

Avaliando o peso de cada variável no modelo proposto e se de fato estas variáveis interferem significativamente na predição da distância percorrida no TC6, observamos que no modelo com apenas dois preditores H0 (sexo e idade) apenas o sexo é relevante para prever a

distância percorrida no TC6 na amostra estudada. Entretanto, o modelo H1 que inclui além do sexo e da idade, a variável IMC e a variável dicotômica gigantismo, observamos que a predição da distância percorrida no TC6 em pacientes acromegálicos aumenta significativamente. Esta análise demonstra que o sexo ($\beta = -0,619$; $t = -5,90$; [IC95% = -111,99 - - 54,55]; $p < ,001$), idade ($\beta = -0,411$; $t = -2,77$; [IC95% = -3,66 - - 54,55]; $p = 0,009$); IMC ($\beta = -0,482$; $t = -4,56$; [IC95% = -11,51 - - 4,49]; $p < ,001$) e o gigantismo ($\beta = -0,647$; $t = -4,20$; [IC95% = -180,41 - - 62,69]; $p < ,001$) além de serem capazes de aumentar a sensibilidade preditiva no modelo, são preditores da distância percorrida no TC6 em pacientes acromegálicos. (Tabela 10)

TABELA 8: Análise comparativa dos dois modelos H0(sexo e idade como variáveis dependentes) e modelo H1 (sexo, idade, IMC e gigantismo) para predição da distância percorrida no TC6 em acromegálicos em comparação com a ausência de preditores.

Modelo		Soma dos quadrados	df	Média quadrada	F	p
H ₀	Regressão	69848,46	2	34924,23	14,36	< ,001
	Resíduos	82680,79	34	2431,79		
	Total	152529,24	36			
H ₁	Regressão	109231,26	4	27307,81	20,18	< ,001
	Resíduos	43297,98	32	1353,06		
	Total	152529,24	36			

H₀ incluídos Sexo, Idade; H₁: incluídos sexo, idade, IMC e gigantismo

TABELA 9: Coeficientes e análise comparativa de cada variável nos dois modelos H0(sexo e idade como variáveis dependentes) e modelo H1 (sexo, idade, IMC e gigantismo) para predição da distância percorrida no TC6 em acromegálicos.

		Coeficiente não padronizado	Erro- padrão	Coeficiente padronizado	t	p	95% CI	
Modelo							Inferior	superior
H ₀	(Intercepto)	433,15	32,81		13,2	< ,001	366,47	499,83
	Sexo	-88,69	18,57	-0,659	-4,77	< ,001	-126,43	-50,93
	Idade	-0,21	0,71	-0,040	-0,29	0,773	-1,64	1,23
H ₁	(Intercepto)	770,65	67,22		11,46	< ,001	633,73	907,57
	Sexo	-83,27	14,10	-0,619	-5,90	< ,001	-111,99	-54,55
	Idade	-2,11	0,76	-0,411	-2,77	0,009	-3,66	-0,56
	IMC	-8,10	1,77	-0,482	-4,56	< ,001	-11,71	-4,49
	Gigantismo	-121,55	28,80	-0,647	-4,20	< ,001	-180,41	-62,69

H₀ incluídos Sexo, Idade; H₁: incluídos sexo, idade, IMC e gigantismo

Para elaboração da equação de predição da distância percorrida no TC6 em pacientes acromegálicos, foram utilizados os coeficientes não padronizados, partindo da equação que $y = B_0 + B_1 * X_1 + B_2 * X_2 + B_n * X_n$ e assim temos:

$$\text{DTC6} = 770 + (-83,27 * \text{sexo}) + (-2,11 * \text{idade}) + (-8,10 * \text{IMC}) + (-121,55 * \text{gigantismo})$$

Sendo: (Homens =0; Mulher = 1) e Gigantismo (Sim = 1 e Não = 0)

Para análise diagnóstica do novo modelo, calculamos a distância predita no TC6 na amostra de pacientes acromegálicos estudada, baseado na fórmula acima, que utiliza os preditores sexo, idade, IMC e a variável dicotômica gigantismo, e comparamos com a distância percorrida durante o TC6. Esta análise demonstrou que a equação de predição acima traduz com bastante sensibilidade a distância percorrida no TC6 em pacientes agromegálicos com um $R^2 = 0,72$ [IC95% 0,56 – 0,87, diferença entre as médias da distância percorrida < 1m e um erro-padrão < 10m ; $p < ,001$ (Tabela 10A a 10D e gráfico 1)

TABELA 10A: Análise descritiva entre a distância percorrida predita pelo modelo no TC6 e a distância percorrida pelos pacientes acromegálicos,

Descrição do Modelo

	N	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Distância, m (predito)	37	365,527	55,083	9,056
Distância, m	37	365,514	65,092	10,701

TABELA 10B: Regressão Linear entre a distância percorrida predita pelo modelo no TC6 e a distância percorrida pelos pacientes acromegálicos,

Modelo	R	R ²	R ² ajustado	Erro-padrão
H ₁	0,846	0,716	0,708	29,764

H1: Modelo com a equação estabelecida pelo modelo incluindo sexo, idade, IMC e gigantismo

TABELA 10C: Análise comparativa do modelo de predição da distância percorrida no TC6 em acromegálicos em comparação com a ausência de preditores,

Modelo		Soma dos quadrados	df	Média quadrada	F	p
H ₁	Regressão	78221,402	1	78221,402	88,297	< ,001
	Resíduos	31006,041	35	885,887		
	Total	109227,443	36			

H1: Modelo com a equação estabelecida pelo modelo incluindo sexo, idade, IMC e gigantismo

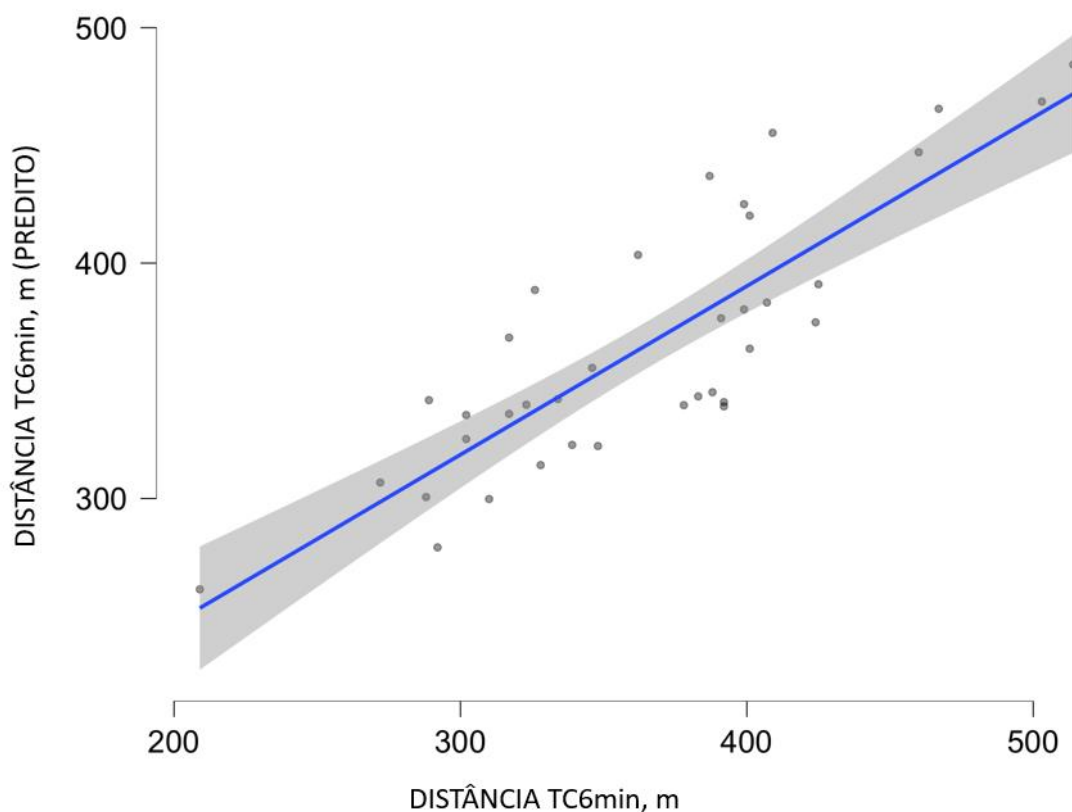
TABELA 10D: Coeficientes e análise comparativa a distância predita no modelo e a distância percorrida no TC6

Coeficientes

		Coeficiente não padronizado	Erro-padrão	Coeficiente padronizado	t	p	95% CI	
Modelo							Inferior	superior
H ₁	(Intercepto)	103,775	28,282		3,669	< ,001	46,36	161,19
	Distancia, m	0,716	0,076	0,846	9,397	< ,001	0,56	0,87

H1: Modelo com a equação estabelecida pelo modelo incluindo sexo, idade, IMC e gigantismo

Gráfico 1: Curva de regressão linear entre a distância predita pela equação de predição do modelo e a distância realizada no TC6



DISCUSSÃO

Pacientes com acromegalia apresentam um conjunto de manifestações clínicas, multissistêmicas que impactam o domínio físico e alteram a tolerância ao exercício. A consequência disso é a redução da capacidade funcional e o prejuízo à QVRS^{1,2,3}. Desta forma, a avaliação da tolerância ao exercício deve ser vista como uma importante etapa avaliativa das limitações funcionais impostas pela acromegalia. Diversos instrumentos são descritos para avaliação da tolerância ao exercício em diferentes populações. Dentre eles, destaca-se o TC6, que é o teste submáximo de campo mais utilizado clinicamente, por sua fácil execução, reprodutibilidade e segurança.

O TC6 foi desenvolvido em 1963 por Balke para avaliar a capacidade funcional em idosos frágeis com 60-90 anos de idade encaminhados a um hospital geriátrico. No entanto, o teste tem sido usado em uma variedade de populações de adultos e crianças com doenças crônicas, bem como em adultos saudáveis¹⁵.

Diferentes variações da caminhada cronometrada foram testadas, sendo a caminhada cronometrada de seis minutos recomendada por sua reprodutibilidade e facilidade de administração em comparação com testes cronometrados mais longos²⁰. Estudos posteriores mostraram que caminhadas cronometradas menores de 4 minutos não eram tão sensíveis para avaliar as diferenças nas distâncias percorridas^{5,21}. No entanto, o teste tem sido usado em uma variedade de populações de adultos e crianças com doenças crônicas, bem como em adultos saudáveis. O TC6 também tem sido usado para detectar mudanças após intervenções para melhorar a tolerância ao exercício em idosos saudáveis^{7,22}, bem como em pessoas com doenças reumáticas, como osteoartrite de joelho ou quadril²³ e fibromialgia²⁴. O TC6 tem sido usado com uma variedade de outras condições, como insuficiência cardíaca¹³, doença pulmonar obstrutiva crônica²⁵ e acidente vascular cerebral¹². Também tem sido usado para prever hospitalização e mortalidade^{5,26}.

Em pacientes com acromegalia, várias complicações podem causar intolerância ao exercício, incluindo disfunções musculoesqueléticas, alterações metabólicas, cardiomiopatia acromegálica e disfunção respiratória^{1,2,3,4}. Neste caso, considerando que a maioria das atividades da vida diária (AVD) são realizadas em níveis submáximos de esforço, testes submáximos refletem de forma confiável o nível de funcionalidade de um indivíduo. A soma das disfunções multissistêmicas presentes nos pacientes com acromegalia reduz sua capacidade funcional e conseqüentemente, compromete fortemente a QVRS, o que justifica a busca contínua por métodos de avaliação que englobem a capacidade funcional desta população^{3,4}. Sabe-se que os testes cardiopulmonares de exercício, realizados em laboratórios especializados são padrão ouro para avaliação da capacidade funcional em condições clínicas que impactem a performance física e funcional, porém não são acessíveis a população em geral.

Entre os exames mais acessíveis e disponíveis para medir a capacidade funcional de pacientes com doenças sistêmicas e um dos testes mais bem tolerados com boa reprodutibilidade usados em pacientes com acromegalia é o TC6^{3,4}.

Este teste vem se consolidando em parte pela padronização de sua execução e parâmetros avaliativos derivados, pela facilidade de execução e pela baixa demanda tecnológica para sua execução. Além disso, a capacidade de exercício é uma medida independente importante para avaliação e estabelecimento do prognóstico na saúde²⁶ e na doença^{5,8}.

As evidências sugerem que existem variações nas propriedades psicométricas, nas mínimas diferenças clinicamente importantes e nas equações de predição, com base no diagnóstico clínico de base e nas características da população dos países onde o teste é realizado²⁸.

Desde 1998, várias equações de referência estão disponíveis para prever a DTC6 por adultos saudáveis e em diversas situações clínicas^{6,7,9-18-23,24}. Entretanto, até o momento não foram encontradas na literatura equações específicas para população de acromegálicos,

A distância média percorrida durante o TC6 no nosso estudo foi de $365,51 \pm 65,9\text{m}$, que quando comparadas com as DTC6 previstas por seis equações distintas, representam em média $62,34 \pm 7,85\%$. Pacientes com acromegalia apresentam características fenotípicas antropométricas próprias e podem apresentar outras alterações como cardiopatia acroméglica, alterações osteoarticulares que impactam sua capacidade funcional. Em um estudo realizado por Lopes e colaboradores em 2015 a função pulmonar, função muscular periférica e composição corporal, foram associadas a uma menor DTC6 na população de acromegálicos⁴.

Sabe-se que características clínicas, antropométricas, idade e sexo, além de características ambientais interferem diretamente na DTC6 e assim influenciam a predição dos respectivos valores de referência¹⁵. Por essa razão, alguns autores recomendam que ao realizar a estimativa da DTC6 deve se dar preferência para as equações elaboradas no mesmo perfil clínico e no mesmo país de origem dos indivíduos submetidos ao TC6²⁸.

Nossos resultados demonstraram haver diferença estatisticamente significativa na DTC6 quando aplicamos diferentes equações para indivíduos saudáveis. Estas diferenças encontram plausibilidade nas diferenças antropométricas entre acromegálicos e indivíduos normais e nas particularidades clínicas de pacientes acromegálicos^{3,4,29,30, 31}.

Da mesma forma, estudos anteriores já demonstram que quando são aplicadas equações de predição para DTC6 desenvolvidas para indivíduos saudáveis^{6,7} em pacientes com doenças crônicas, que sabidamente impactam a capacidade funcional, como a doença obstrutiva crônica⁸, doença de Parkinson³², AVE¹² e insuficiência cardíaca¹³ entre outras, frequentemente encontramos uma medida superestimada ou subestimada e portanto inadequada e incapaz de refletir a real capacidade funcional da população em que está sendo aplicada.

Um estudo realizado por Andrianopoulos e colaboradores em 2015, com 2.775 pacientes com DPOC, foram aplicadas 22 equações de referência para pessoas saudáveis de diversos países, com diferentes faixas etárias e concluiu-se que grande parte dessas equações superestimavam ou subestimavam a DTC6, o que corrobora o fato de equações desenvolvidas para pessoas saudáveis não serem capazes de expressar em realidade condições patológicas que sabidamente afetam a capacidade funcional como é o caso da acromegalia^{3,4}. Nossos resultados, corroboram estes resultados prévios, uma vez que ao comparar seis equações distintas de predição da DTC6, todas superestimavam a real capacidade funcional de pacientes acromegálicos.

Fato semelhante foi observado por Falvo & Earhart em 2009, ao observar que a DTC6 era superestimada quando indivíduos com doença de Parkinson realizavam o TC6 e eram analisados com equações de predição elaboradas para idosos saudáveis, o que culminou no desenvolvimento de uma equação de predição da DTC6 específica para pacientes com doença de Parkinson³².

Nosso modelo de regressão linear logística, multivariada, analisou a influência de diversas variáveis que por plausibilidades fisiológicas pudessem interferir na DTC6. Dentre as variáveis incluídas, as que mais se relacionavam a DTC6 e mais explicaram o desempenho no teste foram as variáveis sexo, IMC, idade e a variável dicotômica “*gigantismo*”. Esta análise demonstrou que a equação de predição derivada do modelo de regressão linear logística com entrada hierárquica, traduz com bastante sensibilidade a distância percorrida no TC6min em pacientes acromegálicos com um $R^2 = 0,72$ [IC95% 0,56 – 0,87, diferença entre as médias da distância percorrida < 1m e um erro-padrão < 10m; $p < ,001$ (Tabela 10A a 10D e gráfico 1)

A inclusão da variável dicotômica “*gigantismo*” ao modelo aumentou significativamente a sensibilidade preditiva da equação em virtude das características antropométricas típicas dos pacientes com gigantismo. Os pacientes com gigantismo apresentam de forma similar ao encontrado na acromegalia, um excesso de secreção anormal do hormônio do crescimento (GH), porém isso ocorre precocemente ainda durante a adolescência, antes que haja a fusão das epífises dos ossos longo, gerando a apresentação fenotípica clássica da acromegalia³⁴. Portanto, a proposição e validação de uma equação de referência para predição da DTC6 específica para acromegálicos é muito relevante clinicamente, com o propósito de avaliar e acompanhar a capacidade funcional de forma assertiva e que leve em consideração suas especificidades clínicas. Desta forma, sendo a acromegalia uma condição crônica que exige acompanhamento contínuo, permitirá aos clínicos, o estabelecimento paradigmas funcionais capazes de fornecer informações sobre eventuais declínios funcionais, respostas terapêuticas ou mesmo como marcador prognóstico nesta população, como amplamente utilizado em outras populações como DPOC⁸, hipertensão pulmonar⁹, Insuficiência cardíaca¹³, fibrose pulmonar idiopática¹⁴, Esclerodermia¹⁰, doença de Parkinson³², pós- operatório de cirurgia cardíaca³⁵, esclerose múltipla¹¹, fibromialgia²⁴, dentre outras.

Embora a acromegalia seja uma doença considerada rara, a amostra utilizada foi uma amostra de conveniência de pacientes que são acompanhados clinicamente com regularidade em um grande centro de referência no Brasil, o que pode limitar a amplitude dos resultados iniciais apresentados.

Considerações finais

Pacientes com acromegalia sabidamente apresentam redução da capacidade funcional, de origem multidimensional, face às múltiplas disfunções cardiovasculares, osteoarticulares, musculares e mesmo pulmonares. Desta forma, ferramentas diagnósticas capazes avaliar a capacidade funcional destes indivíduos, levando em conta estas especificidades clínicas são fundamentais. Assim, o desenvolvimento desta equação de predição para DTC6 para pacientes acromegálicos poderá futuramente permitir o estabelecimento de marcadores prognósticos úteis, capazes inclusive, de nortear o suporte clínico e o escalonamento do cuidado nesta população,

Declaração de divulgação

Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelo(s) autor(es),

Disponibilidade de dados e materiais

O conjunto de dados usado e analisado durante o estudo atual está disponível junto ao autor correspondente, mediante solicitação razoável.

REFERÊNCIAS

1. Badia X, Valassi E, Roset M, & Webb S M, (2014). Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? Pituitary, 17(2), 187-195.
2. Jawiarczyk-Przybyłowska A, Szcześniak D, Ciułkiewicz M, Bolanowski M, Rymaszewska J. Importance of Illness Acceptance Among Other Factors Affecting Quality of Life in Acromegaly. Front Endocrinol (Lausanne), 2019;10:899.
3. 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, novembro de 2013;25(11):1497–501.
4. Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira A de S, Kasuki L, Gadelha MR, Guimarães FS. What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body

- composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *J Phys Ther Sci*, março de 2015;27(3):719–24.
5. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: Its implication as a self-administered assessment tool. *Eur J Cardiovasc Nurs*, Published online 9 Aug 2008, 10,1016/j.ejcnurse,2008,07,001.
 6. Enright P, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1384–7. [PubMed: 9817683]
 7. Troosters T, Gosselink R, Decramer M, Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;14:270–4. [PubMed: 10515400]
 8. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*, 2014;44(6):1428–46.
 9. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol*, 2015 Mar;15(3):249-54, doi: 10,5152/akd,2015,5834, PMID: 25880178; PMCID: PMC5337064.
 10. Villalba W de O. Six minute walk test evaluation of pulmonary involvement in scleroderma patients [Internet], 2006 [citado 21 de setembro de 2021]; Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/309671>.
 11. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JÁ. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler*, abril de 2008;14(3):383–90.
 12. Pohl P, S Duncan PW, Perera S, Liu W, Lai S M, Studenski S & Long J (2002). Influence of stroke-related impairments on performance in 6-minute walk test. *Journal of rehabilitation research and development*, 39(4), 439-444.
 13. Morais ER de, Rassi S. Determinants of the Distance Covered During a Six-Minute Walk Test in Patients with Chronic Heart Failure, *Int J Cardiovasc Sci*, 2018;32:134–42.
 14. Mancuzo EV, Soares MR, Pereira CAC. Six-minute walk test distance and survival in idiopathic pulmonary fibrosis in Brazil. *J Bras Pneumol*, 2018;44(4):267-272, 15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, (2002).
 15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-117.

16. Soares MR & Pereira, C A D C (2011). Teste de caminhada de seis minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *Jornal brasileiro de pneumologia*, 37, 576-583.
17. Britto, RR, Probst, VS, Andrade, A F, Samora, GA, Hernandes, NA, Marinho, PE & Parreira, VF (2013). Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Brazilian journal of physical therapy*, 17, 556-563.
18. Dourado V Z, Vidotto MC & Guerra RLF, (2011). Equações de referência para os testes de caminhada de campo em adultos saudáveis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 37, 607-614.
19. Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado VZ. The six-minute walk test and body weightwalk distance product in healthy Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*, 2009;42(11):1080-5.
20. Butland RJ, Pang JA K, Gross ER, Woodcock AA & Geddes DM, (1982). Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease, *British medical journal (Clinical research ed,)*, 284(6329), 1607.
21. Strijbos JH, Postma DS Van Altena R, Gimeno F & Koëter GH, (1996). A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD: a follow-up of 18 months. *Chest*, 109(2), 366-372.
22. Harada ND, Chiu V & Stewart AL, (1999). Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 80(7), 837-841.
23. Focht BC, Rejeski WJ, Ambrosius, WT, Katula, JA, & Messier, SP, (2005). Exercise, self-efficacy, and mobility performance in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis, *Arthritis Care & Research*, 53(5), 659-665.
24. King, SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D & Maksymowych W, (2002). The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 29(12), 2620-2627.
25. Reis LF, Guimarães FS, Lopes, AJ, Menezes SL, Pacheco, AG, & Mello FC. Long-term pulmonary rehabilitation progressively reduces hospitalizations and mortality in a cohort of patients with severe and very severe copd: a 5-year follow up. *European journal of physical and rehabilitation medicine*.

26. Lord S R & Menz H B (2002). Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 83(7), 907-911.
27. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres J P & Aguirre-Jaime A, (2011). The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *European Respiratory Journal*, 37(1), 150-156.
28. Ingle L, Cleland J G, & Clark A L (2014). The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 57(4), 244-253.
29. Gadelha MR, Kasuki L, Lim D S & Fleseriu M, (2019). Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocrine reviews*, 40(1), 268-332.
30. Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grossi V, & Giustina G(1995). Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *The American journal of cardiology*, 75(15), 1042-1047.
31. de Alegria SG, Kasuki L, Gadelha M, & Lopes AJ, (2021). The Glittre Activities of Daily Living Test in patients with acromegaly: Associations with hand function and health-related quality of life. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, (Preprint), 1-11.
32. Falvo MJ & Earhart GM, (2009). Reference equation for the six-minute walk in individuals with Parkinson disease. *Journal of rehabilitation research and development*, 46(9), 1121.
33. Andrianopoulos V, Holland AE, Singh SJ, Franssen FM, Pennings HJ, Michels AJ & Spruit MA (2015). Six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Which reference equations should we use? *Chronic respiratory disease*, 12(2), 111-119.
34. Bello MO, Garla VV. Gigantism And Acromegaly, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 19 de setembro de 2021], Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538261/>.
35. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. *Rehabil Res Pract*, 2013: 965494, doi: 10.1155/2013/965494, Epub 2013 Jul 24, PMID: 23984074; PMCID: PMC3741961.

3.1.1. Metadados do artigo #1,

Journal:	
Two-year Impact Factor (YEAR)⁵:	
Classificação Qualis (ANO)⁶:	
Submissão em:	Outubro 2021

3.1.2. Contribuição dos autores do artigo #1 de acordo com a proposta *Contributor Roles Taxonomy (CRediT)*,

Iniciais dos autores, em ordem:	ZCAL	AJL	ASF	LK	MG	LFFR
Concepção	X					X
Métodos	X	X		X		X
Programação	X			X		X
Validação	X	X				X
Análise formal	X	X				X
Investigação	X	X		X		X
Recursos	X					X
Manejo dos dados	X	X				X
Redação do rascunho	X					X
Revisão e edição	X	X		X	X	X
Visualização	X			X		X
Supervisão	X			X	X	X
Administração do projeto	X					X
Obtenção de financiamento						

3.3 Participação em Eventos Científicos

⁵ Disponível para consulta em: www.scimagojr.com

⁶ Disponível para consulta em: www.sucupira.capes.gov.br

3.3.1 Metadados da participação em evento científico,

Natureza do trabalho	Resumo
Título	Avaliação da capacidade funcional de pacientes acromegálicos pelo teste de caminhada de 6 minutos,
Ano	2021
País	Brasil
Classificação do evento	Nacional
Nome do evento:	23º Congresso Brasileiro de fisioterapia,
Cidade do evento:	Rio de Janeiro
Título dos anais do evento	-
Volume, Fascículo, Série	-
Página inicial-final	-
Nome da editora:	-
Cidade da editora:	-

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS PELO TESTE DE CAMINHADA DOS 6 MINUTOS

LACERDA, Zilza Carolina; LOPES, Agnaldo José; ALEGRIA, Samantha Gomes; REIS, Luis Felipe da Fonseca, Centro Universitário Augusto Mota, zcarol_87@hotmail.com.

Eixo temático: Ciências e reabilitação.

INTRODUÇÃO: A acromegalia é caracterizada por alterações sistêmicas em consequências do aumento da produção do hormônio GH. Dentre as alterações causadas pela acromegalia estão as osteoarticulares, musculares, respiratórias e cardiovasculares, levando ao indivíduo a apresentar dores articulares, redução da força muscular e menor tolerância ao exercício, levando ao um prejuízo da sua capacidade funcional. A avaliação da capacidade funcional por ser realizada através do teste de caminhada de seis minutos. Por ser um teste de fácil aplicação e baixo custo e melhor tolerância para os pacientes, vem sendo amplamente estudado nos últimos anos. A distância do percurso é o principal fator avaliado no teste de caminhada de seis minutos e reflete a capacidade funcional e atividades de vida diária do indivíduo. **OBJETIVOS:** Esse trabalho tem como objetivo principal avaliar a capacidade funcional dos pacientes com acromegalia. **METODOLOGIA:** Estudo transversal, que analisou a capacidade funcional de um grupo de pacientes acromegálicos, recrutados do ambulatório de neuroendocrinologia do Hospital Clementino Fraga Filho. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNISUAM, sob número CAAE: 53384316.6.0000.5235. Os critérios de inclusão foram diagnóstico de acromegalia, ser maior de 18 anos e ter assinado o TCLE. Os critérios de exclusão foram: alterações musculoesqueléticas ou outras enfermidades que impossibilitem a realização do teste, doenças pulmonares ou cerebrovasculares associadas, hipertensão (PAS>180 e PAD >100mmHg) e angina instável. Antes da realização do teste variáveis antropométricas foram determinadas. As variáveis frequência cardíaca, pressão arterial e escala de Borg foram avaliadas antes e após a realização do teste. O teste foi realizado de acordo com padronização sugerida pela American Thoracic Society (ATS). **RESULTADOS:** Foram avaliados 16 pacientes, sendo 9 participantes sexo feminino (56,25%), com idade média de 48,19 ±11,7 anos. Quanto a distância média percorrida no teste foi de 464,31m ±103,8. Sendo que participantes do sexo masculino percorreram uma maior distância (468m±145,38). A média da distância estimada para indivíduos saudáveis com as mesmas características antropométricas do grupo é de 560,4 metros portanto os participantes com acromegalia caminharam 18% a menos. Houve poucas variações em PAS inicial (139,75±19,81) PAS final (143,81±27,13) e a PAD inicial (94,56±12,67) PAD final (91,50). Observou-se um aumento da FC cardíaca antes e após o teste FC inicial(68,06±8,54) e FC final (75,50±10,58). **CONCLUSÃO:** Os participantes com acromegalia caminharam cerca de 18% a menos em relação a estimativa para indivíduos brasileiros saudáveis.

Palavras-chaves: ACROMEGALIA, CAPACIDADE DE EXERCÍCIO, TESTE DE CAMINHADA DOS 6 MINUTOS

Capítulo 4 Considerações Finais

Pacientes com acromegalia sabidamente apresentam redução da capacidade funcional, de origem multidimensional, face às múltiplas disfunções cardiovasculares, osteoarticulares, musculares e mesmo pulmonares. Desta forma, ferramentas diagnósticas capazes avaliar a capacidade funcional destes indivíduos, levando em conta estas especificidades clínicas são fundamentais. Assim a equação de predição para DTC6 para pacientes acromegálicos permitirá o estabelecimento de marcadores prognósticos úteis, capazes inclusive, de nortear o suporte clínico e o escalonamento do cuidado nesta população.

Referências

ADELMAN, D, T, et al. Acromegaly: The Disease, Its Impact on Patients, and Managing the Burden of Long-Term Treatment. *International Journal of General Medicine*, v, 6, p, 31–38, 2013.

ANDRIANOPOULOS, V, et al. Six-Minute Walk Distance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Which Reference Equations Should We Use? *Chronic Respiratory Disease*, v, 12, n, 2, p, 111–119, maio 2015.

ATS COMMITTEE ON PROFICIENCY STANDARDS FOR CLINICAL PULMONARY FUNCTION LABORATORIES. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v, 166, n, 1, p, 111–117, 1 jul, 2002.

BALKE, B, A SIMPLE FIELD TEST FOR THE ASSESSMENT OF PHYSICAL FITNESS, REP 63-6, [Report], Civil Aeromedical Research Institute (U,S,), p, 1–8, abr, 1963.

BELLO, M, O,; GARLA, V, V. Gigantism And Acromegaly, In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

BERNARD, P, et al. Six Minutes Walk Test for Individuals with Schizophrenia, Disability and Rehabilitation, v, 37, n, 11, p, 921–927, 2015.

BRITTO, R, R, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study, *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v, 17, n, 6, p, 556–563, 2013.

BRITTO, R, R,; SOUSA, L, A, P, de, TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS UMA NORMATIZAÇÃO BRASILEIRA. *Fisioterapia em Movimento (Physical Therapy in Movement)*, v, 19, n, 4, 31 ago, 2017, Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/fisio/article/view/18789>>, Acesso em: 22 set, 2021.

BRONSTEIN, M,R, et al. Manual de neuroendocrinologia, 1ª edição, São Paulo: editora Ateneu, 2015.

BUTLAND, R, J, et al, Two-, Six-, and 12-Minute Walking Tests in Respiratory Disease. British Medical Journal (Clinical Research Ed.), v, 284, n, 6329, p, 1607–1608, 29 maio 1982.

CAMARA, F, M, et al. Capacidade funcional do idoso: formas de avaliação e tendências. Acta Fisiátrica, v, 15, n, 4, p, 249–256, 9 dez, 2008.

CASANOVA, C, et al. The 6-Min Walk Distance in Healthy Subjects: Reference Standards from Seven Countries. The European Respiratory Journal, v, 37, n, 1, p, 150–156, jan, 2011.

CASPERSEN, C, J, POWELL, K, E,; CHRISTENSON, G, M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research, Public Health Reports, v, 100, n, 2, p, 126–131, 1985.

CHANSON, P,; SALENAVE, S. Acromegaly, Orphanet Journal of Rare Diseases, v, 3, p, 17, 25 jun, 2008.

CHENG, D, K, et al. Validation of Stroke-Specific Protocols for the 10-Meter Walk Test and 6-Minute Walk Test Conducted Using 15-Meter and 30-Meter Walkways, Topics in Stroke Rehabilitation, v, 27, n, 4, p, 251–261, maio 2020.

CLAYTON, R, N. Cardiovascular Function in Acromegaly, Endocrine Reviews, v, 24, n, 3, p, 272–277, jun, 2003.

COLAO, A, et al. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, Endocrine Reviews, v, 25, n, 1, p, 102–152, fev, 2004.

COTE, C, G, et al, Validation and Comparison of Reference Equations for the 6-Min Walk Distance Test. The European Respiratory Journal, v, 31, n, 3, p, 571–578, mar, 2008.

DE ALEGRIA, S, G, et al. The Glittre Activities of Daily Living Test in Patients with Acromegaly: Associations with Hand Function and Health-Related Quality of Life. Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation, v, 34, n, 3, p, 441–451, 2021,.

DOURADO, V, Z,; VIDOTTO, M, C,; GUERRA, R, L, F. Reference Equations for the Performance of Healthy Adults on Field Walking Tests. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v, 37, p, 607–614, out, 2011.

DU, H, et al. A Review of the Six-Minute Walk Test: Its Implication as a Self-Administered Assessment Tool, *European Journal of Cardiovascular Nursing: Journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*, v, 8, n, 1, p, 2–8, mar, 2009.

ENRIGHT, P, L. The Six-Minute Walk Test, *Respiratory Care*, v, 48, n, 8, p, 783–785, ago, 2003.

FALVO, M, J,; EARHART, G, M. Reference Equation for 6-Minute Walk in Individuals with Parkinson Disease, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, v, 46, n, 9, p, 1121–1126, 2009.

FOCHT, B, C, et al. Exercise, Self-Efficacy, and Mobility Performance in Overweight and Obese Older Adults with Knee Osteoarthritis, *Arthritis and Rheumatism*, v, 53, n, 5, p, 659–665, 15 out, 2005.

FULK, G, D,; HE, Y. Minimal Clinically Important Difference of the 6-Minute Walk Test in People With Stroke. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*, v, 42, n, 4, p, 235–240, out, 2018.

GADELHA, M, R, et al. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocrine Reviews*, v, 40, n, 1, p, 268–332, 1 fev, 2019.

GIUSTINA, A, et al. Cardiopulmonary Performance during Exercise in Acromegaly, and the Effects of Acute Suppression of Growth Hormone Hypersecretion with Octreotide. *The American Journal of Cardiology*, v, 75, n, 15, p, 1042–1047, 15 maio 1995.

GOLDMAN, M, D,; MARRIE, R, A,; COHEN, J, A. Evaluation of the Six-Minute Walk in Multiple Sclerosis Subjects and Healthy Controls, *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, v, 14, n, 3, p, 383–390, abr, 2008.

GUEDES DA SILVA, D, P, 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*, v, 25, n, 11, p, 1497–1501, nov, 2013.

HARADA, N, D,; CHIU, V,; STEWART, A, L. Mobility-Related Function in Older Adults: Assessment with a 6-Minute Walk Test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v, 80, n, 7, p, 837–841, jul, 1999.

HOLDAWAY, I, M,; RAJASOORYA, C. Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary*, v, 2, n, 1, p, 29–41, jun, 1999.

HOLLAND, A, E, et al. An Official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease. *The European Respiratory Journal*, v, 44, n, 6, p, 1428–1446, dez, 2014.

INGLE, L,; CLELAND, J, G,; CLARK, A, L. The Relation between Repeated 6-Minute Walk Test Performance and Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, v, 57, n, 4, p, 244–253, jun, 2014.

IWAMA, A, M, et al. The Six-Minute Walk Test and Body Weight-Walk Distance Product in Healthy Brazilian Subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, v, 42, n, 11, p, 1080–1085, nov, 2009.

JAWIARCZYK-PRZYBYŁOWSKA, A, et al. Importance of Illness Acceptance Among Other Factors Affecting Quality of Life in Acromegaly, *Frontiers in Endocrinology*, v, 10, p, 899, 2019.

KATZNELSON, L, et al,. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v, 99, n, 11, p, 3933–3951, nov, 2014.

KILLINGER, Z, et al. Osteoarticular Changes in Acromegaly, *International Journal of Endocrinology*, v, 2012, p, 839282, 2012.

KING, S, J, et al. The Effects of Exercise and Education, Individually or Combined, in Women with Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, v, 29, n, 12, p, 2620–2627, dez, 2002.

LAVRENTAKI, A, et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*, v, 20, n, 1, p, 4–9, 2017.

LOPES, A, J, et al. 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*, v, 27, n, 3, p, 719–724, mar, 2015.

LORD, S, R,; MENZ, H, B. Physiologic, Psychologic, and Health Predictors of 6-Minute Walk Performance in Older People, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v, 83, n, 7, p, 907–911, jul, 2002.

MACHADO, F, V, C, et al. Agreement of Different Reference Equations to Classify Patients with COPD as Having Reduced or Preserved 6MWD. *Pulmonology*, p, S2173- 5115(17)30151–3, 27 nov, 2017.

MORAIS, E, R, de; RASSI, S. Determinants of the Distance Covered During a Six-Minute Walk Test in Patients with Chronic Heart Failure. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v, 32, p, 134–142, 1 nov, 2018.

MUDGE, S, BARBER, P, A,; STOTT, N, S. Circuit-Based Rehabilitation Improves Gait Endurance but Not Usual Walking Activity in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, v, 90, n, 12, p, 1989–1996, dez, 2009.

PINTO-PLATA, V, M, et al. The 6-Min Walk Distance: Change over Time and Value as a Predictor of Survival in Severe COPD. *The European Respiratory Journal*, v, 23, n, 1, p, 28–33, jan, 2004.

ROSTAGNO, C,; GENSINI, G, F. Six Minute Walk Test: A Simple and Useful Test to Evaluate Functional Capacity in Patients with Heart Failure, *Internal and Emergency Medicine*, v, 3, n, 3, p, 205–212, set, 2008.

ROUL, G,; GERMAIN, P,; BAREISS, P. Does the 6-Minute Walk Test Predict the Prognosis in Patients with NYHA Class II or III Chronic Heart Failure? *American Heart Journal*, v, 136, n, 3, p, 449–457, set, 1998.

RUBIM, V, S, M, et al. [Prognostic value of the Six-Minute Walk Test in heart failure]. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, v, 86, n, 2, p, 120–125, fev, 2006.

SPRUIT, M, A, et al. Predicting Outcomes from 6-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, v, 13, n, 3, p, 291–297, mar, 2012.

STRIJBOS, J, H, *et al.*, A Comparison between an Outpatient Hospital-Based Pulmonary Rehabilitation Program and a Home-Care Pulmonary Rehabilitation Program in Patients with COPD, A Follow-up of 18 Months. *Chest*, v, 109, n, 2, p, 366–372, fev, 1996.

TROOSTERS, T,; GOSSELINK, R,; DECRAMER, M. Six Minute Walking Distance in Healthy Elderly Subjects. *The European Respiratory Journal*, v, 14, n, 2, p, 270–274, ago, 1999.

VILLALBA, W, de O. Avaliação do comprometimento pulmonar em pacientes com esclerodermia por meio do teste da caminhada de seis minutos, 2006, Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/309671>>, Acesso em: 21 set, 2021.

X, BADIA, et al. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? *Pituitary*, v, 17, n, 2, abr, 2014, Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564339/>>, Acesso em: 22 set, 2021.

ZIELIŃSKA, D, *et al.* Prognostic Value of the Six-Minute Walk Test in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review, *Rehabilitation Research and Practice*, v, 2013, p, 965494, 2013.

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

Projeto: Equação de referência para o teste de caminhada de seis minutos na acromegalia

Breve justificativa e objetivos da pesquisa:

Procedimentos desta pesquisa: Será realizado um teste de caminhada de seis minutos, dinamometria e avaliação da circunferência da coxa e avaliação de sinais vitais,

Potenciais riscos e benefícios: Durante o procedimento o paciente poderá apresentar, cansaço, falta de ar, palpitação, fadiga muscular, e aumento da pressão arterial, Porém no fim do teste o paciente será informado sobre sua tolerância ao exercício físico,

Garantia de sigilo, privacidade, anonimato e acesso: 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 senhor (a) terá acesso aos resultados do estudo,

Garantia de esclarecimento: 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,

Garantia de responsabilidade e divulgação: 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,

Garantia de ressarcimento de despesas: 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,

Sobre a recusa em participar: 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,

Contato do pesquisador responsável e do comitê de ética: Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável, Zilza Carolina de Arruda Lacerda, que pode ser encontrada no telefone (21) 9 7542-3366, 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,

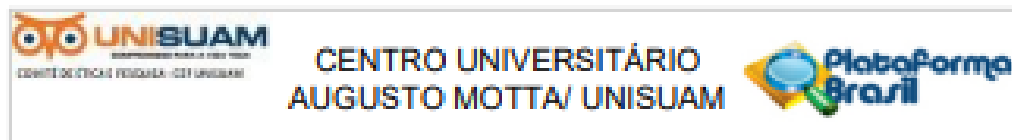
Se este termo for suficientemente claro para lhe passar todas as informações sobre o estudo e se o senhor (a) compreender os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, Você poderá declarar seu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

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Nome e assinatura do participante ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Anexo 1 – Carta de aprovação 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

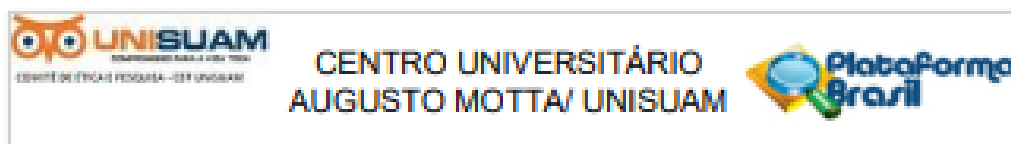
DADOS DO PARECER

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:** comitedetica@unisiam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.444.730

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.

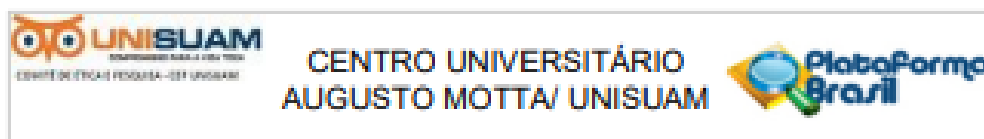
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE atende a Resolução 466/12, porém é necessário retificar 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:** comitedetica@unisiam.edu.br



Continuação do Parecer: 1.644.730

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:

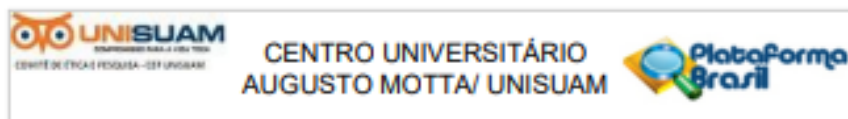
O projeto está aprovado.

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_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_660906.pdf	17/02/2018 23:30:46		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoCEP.pdf	17/02/2018 23:23:08	Tatiana Rafaela de Lemos Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLETatiana.pdf	11/02/2018 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: 1.446.720

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: 5015)
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 21.041-010
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3882-9797 **E-mail:** comitedeetica@unisum.edu.br