



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA - UNISUAM

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

**IMPACTO DO PROGRAMA DE REABILITAÇÃO FÍSICA NA QUALIDADE DE
VIDA DE PACIENTES COM ACROMEGALIA: ENSAIO CLÍNICO NÃO
RANDOMIZADO**

TATIANA RAFAELA DE LEMOS LIMA

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro - RJ

Novembro, 2019

TATIANA RAFAELA DE LEMOS LIMA

**Impacto do programa de reabilitação física na qualidade de vida de pacientes
com acromegalia: ensaio clínico não randomizado**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação. Linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

EXEMPLO DE FICHA CATALOGRÁFICA

**IMPACTO DO PROGRAMA DE REABILITAÇÃO FÍSICA NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM ACROMEGALIA: ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO**

Tatiana Rafaela de Lemos Lima

Orientação: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências da Reabilitação da UNISUAM, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação. Linha de pesquisa: Avaliação Funcional em Reabilitação.

Data da aprovação: 30 de outubro de 2019.

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: _____

Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA (UNISUAM)

Membro: _____

Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA (UNISUAM)

Membro: _____

Prof. Dr. PATRÍCIA DOS SANTOS VIGÁRIO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA (UNISUAM)

Membro: _____

Prof. Dr. LEANDRO KASUKI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ)

Membro: _____

Prof. Dr. VÍVIAN PINTO DE ALMEIDA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (UNIRIO)

DEDICATÓRIA

Dedico este título aos meus amados pais, Elaine Mara Cardoso de Lemos e Odir Andrade Lima, que nunca deixaram que faltasse o essencial na minha vida e me nutriram com o sentimento mais forte do mundo: seu amor, para que eu tivesse forças para chegar aonde cheguei.

Ao meu companheiro na vida, Anderson Ribeiro de Moraes, que batalhou e enfrentou os obstáculos comigo; não mediu esforços para que eu ultrapassasse as dificuldades, me deu a mão nos principais momentos de felicidade e, principalmente, me deu a mão nos momentos de tristeza.

Ao meu irmão, Bruno Rafael de Lemos Lima, que sempre me estimulou à crescer e batalhar com segurança e confiança, que o momento certo iria chegar.

Obrigada por sempre lutarem por mim, acreditarem em mim! Seus conselhos, incentivos e presença constante me forneceram a base para concluir essa grande etapa da minha vida. Tudo que faço, o que almejo e o que conquisto são para vocês. Afirmo que nada disso faria sentido algum sem meus pais perto de mim, sem meu irmão na minha vida e meu amor ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por abençoar-me e iluminar meus caminhos para que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha família pelo apoio e acalanto em vários momentos desta trajetória, me incentivando e vibrando em cada conquista. Eu só tenho a dizer que vivo para amar vocês!

Agradeço ao meu adorado orientador, professor Dr. Agnaldo José Lopes, por acreditar em mim, pelos elogios e incentivos, por transmitir seu conhecimento, talento e dedicação. Sempre serei grata pela inspiração, amizade, confiança e por toda a atenção e carinho oferecido até o último momento.

Agradeço à professora Monica Gadelha e ao professor Leandro Kasuki, pela parceria e disponibilidade em ajudar que foram fundamentais para que esse estudo fosse realizado com sucesso.

Agradeço a todos os professores do Doutorado da UNISUAM, pela atenção e contribuição do seu conhecimento na minha formação.

Aos pacientes participantes da pesquisa, que se esforçaram e se dedicaram para que pudéssemos concluir com êxito esse estudo.

Também sou muito grata aos amigos e àqueles que torceram por essa conquista.

Meu muito obrigada a todos!

RESUMO

Introdução: Acromegalia é uma doença crônica, sistêmica e altamente incapacitante. Acromegálicos apresentam uma significativa redução de força muscular periférica associada a uma resistência deficitária e letargia. Assim, esses pacientes tendem a fadigar com maior facilidade quando comparados com pessoas sem a doença, o que acarreta intolerância ao exercício e incapacidade, resultando em uma qualidade de vida altamente debilitada. Acromegálicos possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho nas atividades do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença. Com base em estudos prévios, acreditamos que os pacientes acromegálicos seriam beneficiados significativamente com um protocolo de tratamento voltado para o desempenho físico e melhora da qualidade de vida. **Objetivo:** Avaliar o efeito da reabilitação domiciliar orientada pelo fisioterapeuta (RDOF) em pacientes com acromegalia. **Métodos:** Neste estudo quase-experimental e longitudinal, 17 participantes foram submetidos a um programa de exercícios por meio de uma cartilha, com duração de 3 meses, 3 vezes por semana com duração de 60 min cada sessão, tendo sido reavaliados em 3 momentos: antes do tratamento, após 8 semanas e após 1 mês de *washout* (mês 0, mês 2, mês 3, respectivamente). Os participantes foram submetidos às seguintes avaliações: qualidade de vida (QV) por meio do questionário *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL), composição corporal através da bioimpedância, avaliação funcional por meio do teste da caminhada de seis minutos (TC6M), força muscular periférica através da força de preensão manual pelo *hand grip* e de membros inferiores usando dinamometria isométrica. Foi utilizado a *Lower Extremity Functional Scale* (LEFS) para avaliação da integridade articular e a escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) para avaliação da fadiga geral. O equilíbrio corporal foi aferido pela estabilometria em plataforma de força. O protocolo de tratamento foi composto por alongamentos, exercícios de aquecimento e desaquecimento, exercícios de fortalecimento e resistência muscular, treino aeróbico, treino de equilíbrio e propriocepção. **Resultados:** Após realização da RDOF, foram observadas melhorias em fadiga geral, força muscular de quadriceps, LEFS, TC6M, controle do balanço e todas as dimensões do AcroQoL. Após 1 mês de *washout*, entretanto, estes ganhos foram perdidos para todos os parâmetros, exceto LEFS e controle do balanço. **Conclusão:** Em acromegálicos, a RDOF mostra melhorias na função muscular, capacidade funcional, fadiga geral, balanço corporal e QV. Assim, deve-se considerar a RDOF como método adjuvante à terapia de controle hormonal, especialmente nos pacientes com doença ao longo prazo.

Palavras-chaves: Acromegalia. Tratamento. Atividade física. Reabilitação. Fisioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is chronic, systemic and highly disabling disease. Patients with Acromegaly patients show a significant reduction in peripheral muscle strength associated with a loss resistance and lethargy. Thus, these patients tend the fatigue more easily when compared to individuals without the disease, which involves exercise intolerance and disability resulting in a quality of life impaired. Acromegaly has important functional limitations that adversely affect the performance in the activities of day-to-day and contribute to the worsening of the disease. Based on previous studies, we believe that acromegaly patients would have benefit from a treatment protocol facing physical performance and improved quality of life. **Objective:** To evaluate the effect of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) in patients with acromegaly **Methods:** In this quasi-experimental and longitudinal study, 17 participants underwent an exercise program with a 3-month booklet, 3 times a week with a duration of 60 min each session, and were re-evaluated in 3 moments: before treatment, after 8 weeks and after 1 month of washout (month 0, month 2, month 3 respectively). Participants were submitted to the following evaluations: Assessment of quality of life through *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL) questionnaires, body composition through bioimpedance, functional assessment using the six-minute walk test (6MWT), peripheral muscle strength through hand grip and lower limbs using isometric dynamometry. The *Lower Extremity Functional Scale* (LEFS) was used and the fatigue was measured by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale, while the balance was measured by force-platform stabilometry. The treatment protocol consisted of warm-up and cool-down, strengthening exercise and muscular endurance, aerobic training, and balance training and proprioception. **Results:** After TOHR, improvements were observed in general fatigue, quadriceps muscle strength, LEFS, 6MWT, balance control and all AcroQoL dimensions. After 1 month of washout, however, these gains were lost for all parameters except LEFS and balance control. **Conclusion:** In acromegalics, the TOHR shows improvements in muscle function, functional capacity, general fatigue, body balance and QoL. Thus, TOHR should be considered as an adjunct to hormonal control therapy, especially in patients with long-term disease.

Keywords: Acromegaly. Treatment. Physical activity. Rehabilitation. Physiotherapy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AcroQoL	<i>Acromegaly Quality of Life Questionnaire</i>
AIP	<i>Aryl hydrocarbon receptor interacting protein</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVD	Atividade de vida diária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de doença
CIVM	Contração isométrica voluntária máxima
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
EBG	Estabilograma
EMG	Eletromiografia
ETS	<i>European Thoracic Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FC	Frequência cardíaca
FFM	Massa livre de gordura
FPM	Força de preensão manual
FR	Frequência respiratória
GH	<i>Growth hormone</i>
GHR	Receptor do hormônio do crescimento
GHRH	<i>Growth-hormone releasing hormone</i>
HFB	Hospital Federal de Bonsucesso
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IGFBP	Proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor type 1</i>
IGF-1R	<i>Insulin-like growth factor-1 receptor</i>
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	<i>The International Physical Activity Questionnaire</i>
LEFS	<i>Lower Extremity Functional Scale</i>
MBSRQ	<i>The Multidimensional Body-Self Relations Questionnaire</i>
MEEN	Miniexame do estado mental

MDF	Frequência mediana do sinal
OABA	Olhos abertos e base aberta
OFBF	Olhos fechados e base fechada
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
POMS	<i>Profile of mood states</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RDOF	Reabilitação domiciliar orientada pelo fisioterapeuta
RMS	Raiz média quadrática
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>
SpO₂	Saturação periférica de O ₂
SRT	<i>Sitting-rising test</i>
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TECP	Teste do exercício cardiopulmonar
TSA	Teste de sentar e alcançar
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
VM	Vasto medial
VO_{2max}	Consumo máximo de oxigênio

LISTA DE ILUTRAÇÕES

Quadro 1. Critérios para a classificação da acromegalia.....	23
Quadro 2. Manifestações clínicas crônicas na acromegalia.....	26
Quadro 3. Métodos de avaliação e variáveis de desfecho.....	63
Quadro 4. Equações de previstos para força de preensão manual.....	76
Figura 1. Etapas de avaliação do estudo.....	59
Figura 2. Paciente com acromegalia realizando as atividades propostas.....	67
Figura 3. Bioimpedância elétrica.....	73
Figura 4. Estabilometria na posição com os olhos abertos e pés afastados....	75
Figura 5. Hand grip para a avaliação da força de preensão manual.....	77
Figura 6. Dinamometria isométrica.....	79
Figura 7. Instrumentos utilizados para realizar o TC6M.....	80

ÍNDICE GERAL

FOLHA DE ROSTO.....	ii
FICHA CATALOGRÁFICA.....	iii
FOLHA DE APROVAÇÃO.....	iv
DEDICATÓRIA.....	v
AGRADECIMENTOS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Doença crônica.....	16
2.2. Acromegalia.....	17
2.3. Fisiopatologia da acromegalia.....	20
2.4. Manifestações clínicas da acromegalia.....	25
2.5. Avaliação da composição corporal na acromegalia.....	32
2.6. Avaliação da função muscular periférica na acromegalia.....	33
2.7. Capacidade funcional na acromegalia.....	39
2.8. Avaliação da postura e equilíbrio na acromegalia.....	43
2.9. Aspectos emocionais e de qualidade de vida na acromegalia.....	44
2.10. Reabilitação funcional.....	48
2.11. Reabilitação domiciliar orientada pelo fisioterapeuta.....	53

3. JUSTIFICATIVA.....	56
4. OBJETIVOS.....	57
4.1. Geral.....	57
4.2. Específicos.....	57
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	58
5.1. Tipo de estudo.....	58
5.2. Local do estudo.....	59
5.3. Caracterização da amostra.....	60
5.3.1. Participantes.....	60
5.3.2. Critérios de elegibilidade.....	60
5.3.3. Critérios de exclusão.....	61
5.4. Exame físico e medidas antropométricas.....	61
5.4.1. Variáveis do estudo.....	62
5.4.3. Protocolo de intervenção – Treino Funcional.....	64
5.5. Instrumentos de avaliação	68
5.5.1. Mini exame do estado mental (MEEN).....	68
5.5.2. Lower Extremity Functional Scale (LEFS).....	69
5.5.3. Questionário de QV em pacientes com Acromegalia (AcroQoL).....	69
5.5.4. Escala de avaliação da fadiga (FACIT-F).....	70
5.5.5. Questionário de avaliação da atividade física (IPAQ).....	71
5.5.6. Bioimpedância elétrica.....	72
5.5.7. Estabilometria (plataforma de força).....	73
5.5.8. Avaliação muscular periférica - <i>Handgrip</i>	75
5.5.9. Avaliação muscular periférica - dinamometria isométrica com eletromiografia de superfície.....	77

5.5.10. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M).....	80
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	81
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	81
7.1. Artigo aceito para publicação na revista <i>Journal of Bodywork and Movement Therapies</i>	81
7.2. Artigo aceito para publicação na revista <i>Endocrine</i>	117
8. CONCLUSÕES.....	149
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	150
10. REFERÊNCIAS.....	152
11. APÊNDICES.....	170
1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	170
2. Ficha Clínica.....	172
3. Trabalhos apresentados em congressos (3).....	174
12. ANEXOS.....	177
1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	177
2. Carta de aprovação para publicação do artigo submetido à <i>Journal of Bodywork and Movement Therapies</i>	178
3. Carta de aprovação para publicação do artigo submetido à <i>Endocrine</i>	180
4. Miniexame do estado mental (MEEN).....	182
5. Lower Extremity Functional Scale (LEFS).....	183
6. Questionário de QV em pacientes com Acromegalia (AcroQoL).....	184
7. Escala de avaliação da fadiga (FACIT-F).....	187
8. Questionário Internacional De Atividade Física (IPAQ).....	188
9. Escala de Borg Modificada.....	190

1. INTRODUÇÃO

Doenças multissistêmicas são responsáveis por complexas alterações que repercutem gravemente na saúde do paciente. A acromegalia é uma doença crônica, lentamente progressiva, que causa diversas disfunções sistêmicas e debilitantes devido à produção excessiva do hormônio de crescimento (GH, do Inglês *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, do Inglês *insulin-like growth factor-1*). Na maioria dos casos, seu desenvolvimento ocorre devido ao surgimento de um tumor localizado na hipófise, na base do cérebro, local denominado sela túrcica, o que resulta em complicações múltiplas e de grandes proporções, inclusive nos aspectos cinético-funcionais.

Nesta Tese, foi realizado um extenso levantamento na literatura a respeito das disfunções funcionais desenvolvidas em pacientes com acromegalia, possíveis repercussões nas ações executadas diariamente e sobre protocolos de intervenção funcional direcionado às limitações desses pacientes. Para tal, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “intervenção funcional”, “atividade física regular”, “protocolos de reabilitação”, “programas de treinamento” e “fisioterapia na acromegalia”. Com base nesta pesquisa, identificamos a necessidade de propor um programa de tratamento para realizar investigações mais abrangentes acerca das condições supracitadas em pacientes com acromegalia.

A dor articular e musculoesquelética é descrita em até 90% dos acromegálicos, podendo persistir mesmo após remissão ao longo prazo da doença e comprometer a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (WASSENAAR et al., 2010). A artropatia ocorre amplamente nestes pacientes,

podendo culminar em fraturas vertebrais, doença articular grave e perda da capacidade de suporte de peso. O agravamento da doença osteoarticular e muscular pode resultar em piora do quadro relacionado às atividades de vida diária (AVD) e distúrbios do balanço corporal (ALDALLAL et al., 2018). Em adição, a prevalência de distúrbios visuais e doença cerebrovascular é elevada na população de acromegálicos, especialmente naqueles com hipertensão ou que foram submetidos à radioterapia (GADELHA et al., 2019), podendo, estas alterações, impactarem no balanço corporal (LOPES et al., 2014; HOMEM et al., 2017). O envolvimento cardíaco também é muito frequente na acromegalia, destacando-se a miocardiopatia acromegálica que é uma entidade caracterizada por um estado hiperdinâmico e que pode culminar em franca insuficiência cardíaca (GADELHA et al., 2019). Tomado tudo junto, uma multiplicidade de mecanismos pode então impactar negativamente sobre a capacidade funcional desses indivíduos.

Após a identificação das disfunções funcionais da acromegalia pelos estudos transversais, ocorre a necessidade de propor um estudo de intervenção para averiguar a eficácia do tratamento direcionado e o grau de recomendação da reabilitação em pacientes acromegálicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Doença crônica

As doenças crônicas são um grave problema existente para a sociedade. As complicações geradas coexistem com determinantes específicos biológicos e multifatoriais, havendo a necessidade de acompanhamento com equipe multidisciplinar afim de gerar uma melhor QVRS ao paciente com doença crônica. Para que isto ocorra, é fundamental que o paciente seja o protagonista durante todo o processo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; BRASIL, 2014).

As disfunções e limitações geradas no longo prazo pela doença crônica acarretam, ao paciente, importantes modificações biopsicológicas que afetam negativamente seus hábitos de vida e, conseqüentemente, sua saúde global. Outra caracterização interessante denominada pelo Ministério da Saúde é a DALY Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (do Inglês *Disability Adjusted Life Years*). Isto significa dizer que, a cada ano do paciente com doença crônica, sua saúde decai de forma que sua incapacidade aumenta. A abordagem adequada do paciente com enfermidade crônica, logo no início do seu diagnóstico, pode acarretar um impacto positivo em relação à sua QVRS (GOULART, 2011).

2.2. Acromegalia

Acromegalia é uma doença crônica debilitante caracterizada pelo excesso de GH e IGF-1, com mais frequência causada por um adenoma hipofisário. As taxas de prevalência e incidência variam entre 2,8-13,7 e entre 0,2-1,1 casos por 100.000 pessoas, respectivamente (LAVRENTAKI et al., 2017). A produção excessiva de GH e IGF-1 gera a condição, cujo termo significa “aumento das estruturas e segmentos do corpo humano” (COLAO et al., 2004). Esses pacientes

desenvolvem um quadro de crescimento exacerbado de vários órgãos e sistemas, que levam a graves modificações e complicações no funcionamento do organismo. De acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID), a acromegalia tem a classificação E22.0 denominada “Acromegalia e Gigantismo Hipofisário”, sendo considerada uma doença rara (SILVA et al., 2013).

A acromegalia leva o paciente a desenvolver limitações em vários aspectos funcionais. A exposição crônica ao GH e IGF-1 é prejudicial aos parâmetros metabólicos, função cardíaca, função pulmonar, capacidade ao exercício, QVRS, dentre outros (COSTENARO et al., 2010; HATIPOGLU et al., 2014). As complicações existentes permanecem mesmo depois de alguns anos do início das manifestações clínicas, pois o diagnóstico da acromegalia costumeiramente é feito de forma tardia (NETO et al., 2011; DANTAS et al., 2013).

Na maioria dos casos (mais de 95%), a origem da doença é primária e está associada a macro ou microadenomas hipofisários puramente secretores de GH (60% dos casos) ou mistos (GH, prolactina, hormônio estimulante da tireoide e/ou corticotrofina). Ocasionalmente, a doença é causada por um carcinoma pituitário (menos de 20 casos publicados) e, ainda mais raramente, por neoplasias hipotalâmicas que secretam *growth-hormone releasing hormone* (GHRH) que estimulam a produção de GH pela glândula pituitária e as subsequentes alterações. No entanto, ocasionalmente pode haver algumas causas secundárias ou fontes ectópicas de GH e/ou GHRF tipicamente liberadas por neoplasias malignas de glândulas adrenais, pulmões e pâncreas ou, raramente, alguns

tumores neuroendócrinos do trato gastrointestinal, como gastrinomas e insulinomas (CHANSON AND SALENAVE, 2008; CHANSON et al., 2009).

Há relatos anedóticos em que a doença foi causada por uma *overdose* de GH durante o tratamento de crianças que não produziam esse hormônio e também de atletas que utilizaram o GH como uma droga para melhorar o desempenho muscular (MACINTYRE, 1987; KARGES et al., 2004). Mais recentemente, a acromegalia familiar relacionada às mutações germinativas do gene *aryl hydrocarbon receptor interacting protein* (AIP) foi descrita (ROSTOMYAN et al., 2017).

A acromegalia é tratada como uma doença insidiosa. Isto porque, do início dos sintomas até o estabelecimento do seu diagnóstico, há um atraso importante. Em geral, quando se faz o diagnóstico da enfermidade, o paciente já demonstra importantes complicações e agravos no quadro clínico (SALA et al., 2014). Os diversos estudos apontam um atraso no diagnóstico em torno de 4 a 12 anos, o que contribui para a elevada morbimortalidade desse grupo de pacientes (FEDRIZZI & CZEPIELEWSKI, 2008; NETO et al., 2011). Alguns investigadores atribuem o retardo no diagnóstico ao não reconhecimento das características da doença por parte dos doentes e, também, por parte dos profissionais da saúde (NETO et al., 2011; DANTAS et al., 2013). Por se tratar de uma doença incomum, recomenda-se atentar ao máximo para a possibilidade desse diagnóstico. O Ministério da Saúde afirma que, após identificar a doença na sua fase inicial, deve-se haver o encaminhamento ágil para o início do tratamento o quanto antes, pois torna-se essencial este procedimento para melhor resultado terapêutico e melhor prognóstico dos pacientes (DANTAS et al., 2013).

2. 3. Fisiopatologia da acromegalia

O principal fator ligado à etiologia da acromegalia são os tumores hipofisários secretores de GH. O mecanismo fisiopatológico se dá por uma junção da proliferação benigna de células produtoras de GH localizadas na hipófise anterior (somatotrofos), estando aí implicados fatores genéticos, hormonais e de sinalização intracelular. A doença se desenvolve em ambos os sexos e sua incidência é mais frequentemente observada entre os 30 e 50 anos de idade (PETERSENN et al., 2014).

O IGF-1 é produzido principalmente pelo fígado (responsável por $\approx 75\%$ do IGF-1 circulante) em resposta aos níveis elevados de GH e, em menor grau, à estimulação endócrina da insulina no fígado (AGUIRRE et al., 2016). Por outro lado, o IGF-1 atua para fornecer um sinal de *feedback* inibitório sobre a secreção de GH no hipotálamo, estimulando a produção de somatostatina na região pituitária (OHLSSON et al., 2009). O IGF-1 também é produzido localmente em vários tecidos corporais, incluindo as células cartilaginosas (AGUIRRE et al., 2016). A disponibilidade de IGF-1 é rigorosamente regulada pelas chamadas proteínas de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP, do Inglês *insulin-like growth factor binding proteins*) (RAJPATHAK et al., 2009).

Níveis elevados de IGF-1 afetam várias vias do metabolismo, incluindo (1) competição com a insulina para o receptor de insulina, resultando em diabetes *mellitus*; (2) hipertrofia somática geral (por exemplo, macroglossia, coração acromegálico, rins grandes e músculos esqueléticos volumosos); e (3) ligação ao

insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) (AGUIRRE et al., 2016). Este último é um receptor de tirosina quinase que provoca a fosforilação e a ativação de várias vias de sinalização intracelular, uma das quais é a ativação da via AKT que resulta em crescimento e proliferação de células somáticas (AGUIRRE et al., 2016).

A adenoipófise é o local onde é produzido e secretado o GH, também conhecido como somatotropina ou hormônio somatotrófico, que é o mais abundante hormônio secretado por esta glândula. Este hormônio é liberado na corrente sanguínea, atuando através da sua associação com receptor do hormônio de crescimento (GHR), que está presente na superfície das células-alvo. A forma de liberação do GH na adenoipófise ocorre por ações que envolvem estimulação e inibição entre dois peptídeos hipotalâmicos que regulam a liberação do GH na adenoipófise, à saber: a somatostatina (SRIF, *growth hormone inhibit hormone*), que inibe a secreção de GH; e o hormônio liberador de GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*). A partir dessa associação do GH com o GHR, diversas ações são iniciadas, sendo que a maioria destas estão relacionadas ao processo de crescimento (PELEKANOS & WATERS, 2006).

O GHR é uma glicoproteína transmembrana responsável pela ativação de quinases intracelulares. As vias de sinalização mediadas pelo GHR são iniciadas pela ligação do GH com sua porção extracelular. Observações do domínio extracelular do GHR associado ao GH indicam que uma molécula de GH liga-se sequencialmente com duas moléculas de GHR. Esta ligação contribui para a ativação de uma cascata de sinalização intracelular, que culmina com a transcrição de genes específicos envolvidos no processo das respostas biológicas

ao GH (CRUZAT et al., 2008). O GH tem ação anabólica ao estimular o crescimento tecidual e, também, ação metabólica, ao alterar o fluxo, a oxidação e o metabolismo de quase todos os nutrientes da circulação (PELEKANOS & WATERS, 2006). Os mecanismos envolvidos com as ações anabólicas e metabólicas podem ser divididos em ações diretas, que são mediadas pela cascata de sinalizações intracelulares e ações indiretas, que estão relacionadas principalmente pela regulação do IGF-1 e suas proteínas transportadoras plasmáticas (como, por exemplo, as IGFBP). Assim, o GH gera respostas biológicas que são desenvolvidas e controladas principalmente pelo denominado eixo somatotrófico, onde o IGF-1 é o principal mediador da ação fisiológica do GH. O IGF-1 é produzido em muitos tecidos, podendo atuar de forma endócrina, parácrina e autócrina (CRUZAT et al., 2008).

Há também receptores de GH em vários tecidos do corpo, incluindo músculos esqueléticos, fígado, rins, pâncreas, coração, intestino, pulmões e cérebro. No músculo esquelético, o IGF-1 atua na formação, manutenção e regeneração deste tecido. Também é observado que o mesmo atua na proliferação de mioblastos, diferenciação miogênica e no processo de hipertrofia muscular (RABINOVSKY et al., 2003).

Seguindo alguns critérios, a acromegalia pode ser classificada em ativa (quando os níveis de GH estão elevados) ou controlada (quando, através de tratamento cirúrgico, farmacológico ou radioterapêutico, se consegue controlar a liberação excessiva de GH). Esta classificação irá depender do nível randômico de GH (basal) e do nadir de GH, quando há altos níveis de GH que não são

suprimidos para níveis menores que 1 µg/L com relação ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), conforme mostra o **Quadro 1** (KATZNELSON et al., 2014).

Quadro 1: Critérios para classificação da acromegalia.

Doença controlada	Doença ativa
Nível randômico (basal) de GH < 1 ng/mL	Nível randômico (basal) de GH ≥ 1 ng/mL
Nadir de GH < 1 ng/mL após TOTG	Nadir de GH ≥ 1 ng/mL após TOTG

GH: hormônio do crescimento; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Considerada uma doença agressiva e debilitante, a acromegalia comumente está associada a uma baixa expectativa de vida e alta mortalidade, sendo esta decorrente da progressão do quadro clínico do paciente (DANTAS et al., 2013). O comprometimento cardiovascular tem grande influência sobre o desempenho durante o exercício na acromegalia, sendo as alterações mais comuns a hipertensão arterial sistêmica, a miocardite, a miocardiopatia acromegálica, as valvulopatias, a cardiopatia isquêmica e as arritmias. As complicações cardiovasculares contribuem para a redução do desempenho durante a atividade física (FEDRIZZI & CZEPIELEWSKI, 2008).

Atualmente o diagnóstico da acromegalia é feito com base em 3 aspectos: clínico, laboratorial e exames de imagem. Primariamente são identificadas as manifestações clínicas características da doença que são decorrentes do próprio

tumor ou do excesso de GH no organismo. Posteriormente, é imprescindível a dosagem dos níveis séricos basais de GH e IGF-1, e o GH após sobrecarga de glicose através de exames laboratoriais; os valores de referência variam de acordo com a idade e o método de utilização. Com esses dados, é possível confirmar o diagnóstico da doença (KATZNELSON et al., 2014).

Os exames de imagem também auxiliam no diagnóstico da afecção, já que, em alguns casos, permitem determinar a origem do GH. A avaliação do volume e extensão do tumor é baseada no estudo dos exames de imagem. Neste contexto, é importante que todos os pacientes façam o exame de ressonância magnética ou a tomografia computadorizada de sela túrcica. Atualmente o tratamento da acromegalia baseia-se em três opções terapêuticas, que são a cirurgia, a terapia farmacológica e a radioterapia, de acordo com o quadro de cada paciente (LUGO et al., 2012; MELMED et al., 2013).

Com base nos fatores patognomônicos da acromegalia, os pacientes apresentam um quadro estabelecido de limitações e modificações no funcionamento do organismo. Uma das consequências do aumento de GH é a presença de resistência à insulina, onde a concentração fisiológica de insulina não produz uma captação de glicose adequada aos tecidos, levando à alteração no metabolismo glicêmico e diminuição da tolerância à glicose. No sistema musculoesquelético, ocorre o aparecimento de importantes alterações nas fibras musculares decorrentes direta ou indiretamente dos efeitos do GH e IGF-1 (COSTENARO et al., 2010).

2.4. Manifestações clínicas da acromegalia

Acromegalia é caracterizada pelo desenvolvimento de uma síndrome dismórfica com aumento progressivo da calota craniana e acral, acompanhada de várias comorbidades que geralmente persistem ou aparecem mesmo após o controle da doença (ALDALLAL et al., 2018).

As disfunções que ocorrem na acromegalia englobam prioritariamente o sistema osteomioarticular, que é afetado em quase todos os casos. Estudos demonstram que a artropatia atinge 75% dos pacientes, afetando todo sistema osteoarticular e causando alterações biomecânicas, dor e hipomobilidade (MELMED et al., 2013; LUGO et al., 2012). Já as complicações que ocorrem no sistema cardiovascular e respiratório possuem uma frequência estimada entre 60-80%, tornando assim uma complicação preocupante (**Quadro 2**) (HATIPOGLU et al., 2015).

Lopes et al. (2014) também identificaram importantes modificações funcionais nestes pacientes, como as alterações em força muscular periférica, equilíbrio corporal e postura. De forma interessante, quando se investiga a repercussão destas disfunções na QVRS dos pacientes, observa-se a influência significativa nas atividades diárias e habituais, além daquelas que atingem a saúde geral (SILVA et al., 2013).

Quadro 2. Manifestações clínicas crônicas na acromegalia.

Alterações crânio-faciais: aumento do volume do crânio, espessamento do couro cabeludo, protrusão frontal, acentuação dos malaras, aumento da cartilagem do nariz e orelhas, pregas nasolabiais mais acentuadas, lábios espessados, macroglossia, prognatismo, disfunção da articulação têmporo-mandibular e diastema.
Extremidades: aumento das mãos, dedos “em salsicha”, síndrome do túnel do carpo e aumento dos pés com aumento do número dos sapatos.
Pele e fâneros: espessamento da pele com acentuação das pregas e cicatrizes, hiperidrose, hirsutismo, papilomas cutâneos (<i>skin tags</i>) e acantose <i>nigricans</i> .
Sistema articular: espessamento da cartilagem articular, artralguas, crepitação à movimentação e deformidades articulares.
Organomegalia: bócio, hepatomegalia, esplenomegalia e cardiomegalia.
Sistema respiratório: apnéia obstrutiva do sono e aumento de volume pulmonar
Sistema cardiovascular: hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva
Metabólicas: resistência a insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hiperfosfatemia, hipercalcúria
Compressão tumoral: cefaleia, dor facial, déficit visual (quadrantopsia, hemianopsia ou amaurose), hipopituitarismo e hiperprolactinemia não-tumoral.
Outros: fraqueza ou letargia.

Pacientes adultos com acromegalia têm achados característicos de protrusão de fronte, aumento do nariz e lábios, acentuação dos sulcos nasolabiais, prognatismo e aumento de mãos e pés. Podem ocorrer visceromegalias, hipertensão, arritmias, cardiomiopatia, diabetes *mellitus*, disfunção ventilatória, apneia do sono, osteoartrite e neuropatias compressivas (COLAO et al., 2004; SCACCHI AND CAVAGNINI, 2006; PIVONELLO et al., 2017).

Sobre os aspectos que envolvem a diabetes no paciente com acromegalia, em relação ao metabolismo lipolítico e glicolítico, as ações diretas do GH são antagonistas aos efeitos provocados pela insulina. São exatamente esses efeitos que caracterizam o GH como um hormônio que tem relação direta com os fatores que envolvem a diabetes, ou seja, que gera um aumento na concentração de glicose circulante e, conseqüentemente, estimulam a liberação de mais insulina para manter a glicemia adequada. Desta forma, o GH leva a uma redução da oxidação da glicose e de sua captação em vários tecidos, acarretando a um aumento da lipólise e da oxidação de ácidos graxos em diferentes tecidos, incluindo musculatura esquelética, tecido adiposo e musculatura cardíaca. Tomado tudo junto, isto acarreta um estímulo para a produção hepática de glicose, principalmente pela ativação da degradação de glicogênio realizada através da retirada sucessiva de moléculas de glicose (glicogenólise) (GHANAAT & TAYEK, 2005). Pacientes acromegálicos podem ainda apresentar fadiga geral, dor de cabeça, alterações visuais, hiperidrose, acantose *nigricans*, hipopituitarismo, hiperprolactinemia, nefrocalcinose e aumento na incidência de câncer (COLAO et al., 2004).

Em pacientes com acromegalia, ocorrem danos progressivos nos sistemas articular e musculoesquelético, como disfunção da articulação temporomandibular, artropatia hipertrófica, condrocrocinese, articulação articular justa, genu varo, acroparestesias, síndrome do túnel do carpo, cifoescoliose da coluna torácica, claudicação intermitente (espinhal lombar estenose) e miopatia proximal (COLAO et al., 2004; CHANSON AND SALENAVE, 2008; PIVONELLO et al., 2017). A artropatia acromegálica afeta tanto os sítios axiais quanto os periféricos; o joelho é a articulação mais frequentemente envolvida, seguida de ombro, quadril, tornozelo, cotovelo e articulações de mãos (COLAO et al., 2004; SCACCHI AND CAVAGNINI, 2006). Na acromegalia, a artropatia avança inexoravelmente em estádios avançados e imprevisivelmente em formas menores; ela não é influenciada pelo tratamento bem-sucedido da doença, com exceção de sintomas articulares difusos e alguns locais de dor (CHANSON AND SALENAVE, 2008; CHANSON et al., 2009). Em relação ao músculo esquelético, dois estudos recentes mostraram paradoxalmente uma diminuição da massa muscular e um aumento da fadiga muscular proximal em pacientes com obtiveram o controle bioquímico da doença (BREDELLA et al., 2017; FUCHTBAUER et al., 2017). Entretanto, pelo nosso conhecimento, nenhum ensaio controlado investigou os efeitos do tratamento bem-sucedido da doença na função muscular, conforme determinado pelas medidas de desempenho do músculo esquelético. Observando os avanços no tratamento da acromegalia, parece apropriado avaliar o impacto destas intervenções sobre o desempenho físico e as habilidades funcionais em pacientes com diferentes graus de controle do eixo GH/IGF-1.

Os objetivos do manejo nas atuais diretrizes de acromegalia se concentram em atingir alvos bioquímicos de controle da doença e tratamento das comorbidades, visando reduzir sua mortalidade (GADELHA et al., 2019). No entanto, como parte do tratamento desta condição, ênfase também deve ser colocada na QVRS, que muitas vezes permanece prejudicada, apesar da redução dos níveis séricos de GH. Isto aponta na direção de que outras abordagens terapêuticas, além do controle bioquímico da doença, são necessárias para melhorar a QVRS desses indivíduos. Na atualidade, o tratamento da acromegalia é frequentemente multimodal, incluindo cirurgia transesfenoidal, tratamento medicamentoso e radioterapia, que visam basicamente à supressão dos níveis de GH/IGF-1. Entretanto, devido à natureza crônica e debilitante da doença e as inúmeras sequelas que dela advém, poucos estudos têm focado na reabilitação funcional (HATIPOGLU et al., 2014; HATIPOGLU et al., 2015).

Os objetivos do tratamento são a correção (ou prevenção) da compressão do tumor através de sua excisão e a redução dos níveis de GH e IGF-1 para os valores normais. Isso resulta em controle dos sintomas, controle das comorbidades, melhora na QVRS e a redução da mortalidade (LEOPOLDO et al., 2017). A cirurgia transesfenoidal é muitas vezes o tratamento de primeira linha. Quando a cirurgia não consegue corrigir a hipersecreção de GH/IGF-1, pode-se usar um tratamento de supressão hormonal. A radioterapia é hoje proposta como tratamento de terceira linha (CHANSON et al., 2009; LEOPOLDO et al., 2017). O prognóstico da acromegalia melhorou nos últimos anos. No entanto, mesmo que

os pacientes sejam curados ou bem controlados, as sequelas frequentemente permanecem (LEOPOLDO et al., 2017).

Apesar de haver um potencial do eixo GH/IGF-1 em promover a síntese proteica, esses hormônios aumentam a retenção de líquido sem causar nenhum benefício na massa ou força muscular (FREDA et al., 2009). No sistema osteomioarticular, o IGF-1 age na formação, manutenção e regeneração do sistema musculoesquelético, atuando na proliferação de mioblastos, diferenciação miogênica e hipertrofia muscular, culminando assim para as manifestações sistêmicas da doença (CRUZAT et al., 2008). Além do mais, há ainda importantes alterações articulares que impactam negativamente na *performance* do sistema musculoesquelético. São observados alargamentos dos espaços articulares, formação de osteófitos, proliferação óssea nos locais de fixação dos tendões e depósito de cálcio periarticular na superfície do osso; em estágios mais avançados da doença, ocorre o estreitamento dos espaços articulares, osteofitose e formação de cistos ósseos (SCACCHI AND CAVAGNINI, 2006; CHANSON AND SALENAVE, 2008; KILLINGER et al., 2012).

Essas alterações culminam com o espessamento e crescimento excessivo da cartilagem, tornando-as mais propensas ao desenvolvimento de osteoartropatia secundária e instabilidade articular, especialmente nas articulações que suportam um maior peso. Nestes pacientes, a artropatia é sem dúvida a causa mais importante de morbidade e incapacidade funcional, sendo consequência tanto da ação direta do eixo GH/IGF-1 quanto da alteração degenerativa secundária (COLAO et al., 2004; KILLINGER et al., 2012).

Com o progresso no manejo da acromegalia, o prognóstico dos pacientes melhorou e, na maioria dos casos, o controle adequado da doença hormonal tem sido alcançado, resultando em expectativa de vida comparável à da população geral (ALDALLAL et al., 2018; GADELHA et al., 2019). Surge então uma necessidade imperiosa de reduzir as sequelas adversas advindas principalmente do diagnóstico e tratamento tardios, melhorar as consequências para os pacientes e, ainda, reduzir a carga sobre o sistema de saúde (LAVRENTAKI et al., 2017). Uma vez que a artropatia, a doença muscular, o envolvimento cardiovascular, a fadiga geral e o distúrbio do balanço são condições que impactam diretamente na QVRS, torna-se imperativo reabilitar funcionalmente esses pacientes.

Já a taxa de mortalidade diminuiu na última década, possivelmente devido à melhora nas abordagens cirúrgicas, maior uso de terapias medicamentosas e melhor controle das comorbidades (BOLFI et al., 2018; GADELHA et al., 2019). Nas últimas décadas, o aumento na expectativa de vida de pacientes com acromegalia é considerável, o que traz a necessidade de novas abordagens acerca da perda de produtividade já que acomete indivíduos economicamente ativos, das consequências físicas e sociais e da sobrecarga no longo prazo para o sistema de saúde. Desta forma, além da normalização do GH e do tratamento das consequências da doença que ameaçam a vida dos indivíduos acromegálicos, essa nova abordagem também deve ter foco na QVRS e reabilitação funcional desta população de pacientes (SOLOMON et al., 2019).

Indivíduos acromegálicos têm múltiplas deficiências somáticas, incluindo alterações de bioquímica sanguínea, metabolismo, composição corporal e

desempenho muscular e aeróbico que, por sua vez, acarretam limitações funcionais, diminuição da produtividade, isolamento social, fadiga excessiva e pior QVRS. No entanto, o impacto das diversas modalidades de tratamento da acromegalia atualmente empregadas sobre o desempenho físico das atividades funcionais e a QVRS permanece em grande parte desconhecido (WOODHOUSE et al., 2006).

2.5. Avaliação da composição corporal na acromegalia

A composição corporal (gordura corporal, água, músculo e proteína) e o metabolismo corporal (gasto energético total e metabolismo basal) em pacientes com acromegalia apresentam padrões interessantes e únicos. Um dos métodos que tem sido descrito para essa análise é a avaliação da composição corporal por meio da bioimpedância elétrica, que pode avaliar de forma sistemática e abrangente as anormalidades (FUCHTBAUER et al., 2017).

O excesso de GH e IGF-1 pode influenciar o metabolismo de gordura, sendo o GH é um hormônio lipolítico e anabólico que acelera a quebra do tecido adiposo e a síntese proteica e aumenta a massa muscular esquelética, inibindo a miostatina no músculo. A retenção de água e sódio na acromegalia é realizada pela ativação do GH sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo, dessa forma, a ativação do fator natriurético atrial, a síntese de prostaglandinas e a produção de óxido nítrico. O efeito do excesso de GH na aceleração do anabolismo resulta em um aumento da massa magra corporal na

acromegalia. Uma taxa metabólica elevada é correlacionada positivamente com o aumento da massa magra corporal, que pode ser causado pelo aumento da atividade da Na^+/K^+ -ATPase (GUO et al., 2018).

A composição corporal se apresenta alterada na acromegalia, com diminuição da gordura corporal total (mais especificamente a massa gorda do tronco) e aumento da massa muscular esquelética e da água corporal total, principalmente a água extracelular. Essas alterações estão associadas à gravidade da doença e aos níveis séricos de GH e IGF-1, sendo normalizadas após o tratamento bem-sucedido (FUCHTBAUER et al., 2017).

Usando a bioimpedância elétrica, Guo et al. (2018) mais recentemente mostraram que tecido adiposo, índice de gordura visceral e espessura de dobra cutânea foram menores, enquanto proteína, músculo esquelético, água corporal total, água intracelular, água extracelular, gasto energético total e metabolismo basal foram maiores em pacientes com acromegalia quando comparados aos controles. Neste mesmo estudo, os autores observaram que a composição corporal e o metabolismo alteraram após a cirurgia de ressecção do tumor pituitário, e que o gênero e a idade influenciaram estas alterações.

2.6. Avaliação da função muscular periférica na acromegalia

Desde 1959, a acromegalia vem sendo estudada nos aspectos que envolvem o sistema muscular periférico e o efeito da insulina sobre a captação de glicose (HARDWICK et al., 1959). Entretanto, só em 1976 foi feita uma

investigação mais abrangente sobre a fibra muscular esquelética através de biopsias de pacientes acromegálicos, identificando fatores interessantes quanto à força muscular desses pacientes. Neste estudo, observou-se a hipertrofia muscular característica da acromegalia; entretanto, curiosamente, a força muscular era deficitária (NAGULESPAREN et al., 1976).

É bem estabelecido que GH e IGF-1 exerçam ações anabólicas no tecido muscular esquelético, as quais incluem a estimulação da captação de aminoácidos e sua incorporação na síntese de proteína, a captação de glicose, a proliferação celular e a supressão da degradação de proteínas. Entretanto, o impacto do excesso de GH na acromegalia é principalmente na síntese da proteína extracelular (ou seja, colágeno), com pouco efeito no próprio tecido do músculo esquelético. Em adição, IGF-1 tem sido mostrado por estimular a diferenciação miogênica com aumento da creatinoquinase e fusão de mioblastos em miotubos (WOODHOUSE et al., 2006).

As fibras musculares de pacientes acromegálicos possuem alterações funcionais significativas. Observou-se hipertrofia das fibras do tipo I (que são as fibras musculares resistentes à contração lenta que dependem da energia aeróbica) e atrofia das fibras do tipo II (fibras de contração rápida) que, por conseguinte, geram alterações funcionais significativas com diminuição da força. Isto resulta em músculos maiores, mas que funcionalmente são mais fracos (WOODHOUSE et al., 2006; FUCHTBAUER et al., 2017).

A fraqueza muscular está presente em grande parte dos acromegálicos. Isto porque o tamanho da fibra muscular de acromegálicos não repercute em

ganho de força simultaneamente e, com isso, há um déficit importante de funcionalidade (MILLER et al., 2008; SILVA et al., 2013). O GH parece agir no músculo esquelético, tanto por ação direta quanto por ação indireta via IGF-1. As vias moleculares que levam à hipertrofia muscular pelo aumento da síntese proteica sem alterações na proteólise já têm sido previamente bem documentadas (WOODHOUSE et al., 2006).

Apesar do aumento da massa muscular esquelética, a fraqueza (especialmente nos músculos proximais) tem sido descrita nos estudos atuais. Pesquisas recentes mediram a força muscular em pacientes com acromegalia e encontraram diminuição da força pelo *handgrip* e diminuição do pico de torque em extensão e flexão do joelho através da dinamometria isocinética do joelho (WALCHAN et al., 2016; HOMEM et al., 2017).

A *handgrip* reflete a ação combinada dos músculos de braço e mão, e está também associada à massa muscular total em muitas populações de pacientes. A síndrome do túnel do carpo e o inchaço das mãos e dos dedos são comuns na acromegalia “ativa”, podendo levar à compressão nervosa e redução da força de preensão manual registrado pelo *handgrip* (FUCHTBAUER et al., 2017).

Em uma série consecutiva de 17 pacientes acromegálicos que foram avaliados quanto à presença de disfunção neuromuscular antes e 1 ano após a adenomectomia hipofisária, nove pacientes apresentaram miopatia evidenciada por fraqueza proximal e flacidez dos músculos, onde a eletromiografia revelou anormalidades miopáticas típicas. Embora a presença de miopatia não estivesse correlacionada com a magnitude da elevação do GH ou qualquer distúrbio

endócrino secundário, ela foi associada a um maior tempo de doença (PICKETT et al., 1975).

O metabolismo aeróbico é dependente da função cardíaca, do fluxo sanguíneo periférico, da distribuição do fluxo sanguíneo e da capacidade do tecido muscular em absorver e usar oxigênio. Adultos com acromegalia apresentam cardiomiopatia subjacente e comprometimento da função cardíaca que podem contribuir para o comprometimento da função aeróbica. Semelhante ao aumento da musculatura esquelética que é funcionalmente mais fraca, os adultos com acromegalia têm hipertrofia ventricular esquerda, comprometimento da função cardíaca com enchimento diastólico inadequado e fração de ejeção reduzida (WOODHOUSE et al., 2006). Importaneamente, os distúrbios musculoesqueléticos, incluindo a osteoartrite em estágio avançado, são irreversíveis se a acromegalia permanecer sem tratamento por vários anos (WOODHOUSE et al., 2006).

O treinamento de força ou resistência geralmente resulta em aumento do tamanho muscular, que por ser devido a um aumento no tamanho das fibras musculares individuais (hipertrofia) e/ou um aumento no número de fibras musculares (hiperplasia). A maioria das evidências sugere que a hipertrofia é o mecanismo para o aumento do tamanho muscular com o treinamento físico e intervenções anabolizantes. A força muscular intrínseca é maior nos músculos com relativamente mais fibras do tipo II. Assim, exercícios resistidos, esteroides anabólicos e GH poderiam induzir maiores aumentos nas fibras do tipo II do que nas do tipo I. Por outro lado, seria esperado que o treinamento aeróbico ou de

resistência induziria maiores aumentos na capacidade oxidativa das fibras musculares do tipo I (WOODHOUSE et al., 2006).

Mais recentemente, um estudo avaliou o papel dos exercícios regulares na função muscular em 11 acromegálicos, analisando a tolerância ao exercício por meio da ergometria; como resultado, houve aumento no consumo máximo de oxigênio e no tempo necessário para completar o protocolo de Bruce ($P = 0,003$ e $P = 0,004$, respectivamente), além de uma redução na frequência cardíaca (FC) durante o aquecimento para o teste ($P = 0,04$), em relação aos valores da linha de base. Estes autores utilizaram o *handgrip* e o teste de sentar-levantar (SRT, do Inglês *sitting-rising test*) para avaliar a força muscular e a flexibilidade, respectivamente (HATIPOGLU et al. 2015); o grupo de estudo se exercitou 3 vezes por semana durante 3 meses consecutivos, e cada sessão de exercício com uma duração de 75 minutos consistiu em aquecimento, exercícios cardiopulmonares, de força, equilíbrio e alongamentos. Após 3 meses de exercício, Hatipoglu et al. (2015) observaram um aumento no TRS em relação aos valores basais ($P = 0,004$), sendo diretamente supervisionado no hospital (ambulatorial). No entanto, esses autores não investigaram o impacto da reabilitação nas AVD e na funcionalidade dos pacientes, deixando de propor qualquer grau de recomendação sobre o nível de atividade física para essa população (WUYTACK et al., 2017; CLAWSON et al. 2018).

Hatipoglu et al. (2014) investigaram os efeitos dos exercícios físicos regulares (aquecimento, exercícios de reabilitação cardíaca, força, equilíbrio e alongamentos) ao longo de 3 meses. Neste estudo, foram avaliados QVRS,

autoestima, percepção corporal e depressão. Os autores observaram um escore maior no *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL) em sua coorte de 11 pacientes após 3 meses de exercício, cuja mediana subiu de 64 para 74 pontos, apesar da ausência de significância estatística ($P = 0,2$).

O instrumento que tem sido mais utilizado nos estudos para mensurar a força muscular na população de acromegálicos é a dinamometria isométrica. Através dela, utiliza-se a célula de carga acoplada a um sistema computadorizado para captação do sinal, sendo que a avaliação costuma ser feita no músculo quadríceps femoral. Em conjunto para avaliar a fadigabilidade muscular, utiliza-se a eletromiografia de superfície (EMG) (FUKUDA et al., 2010). Neste caso, são posicionados eletrodos no músculo vasto medial do membro dominante que, durante a contração, geram dois parâmetros básicos: 1) a raiz média quadrática (RMS), que determina a amplitude e a quantificação do sinal elétrico na contração muscular; e 2) a frequência mediana do sinal (MDF), que está associada com a taxa de disparo do potencial de ação da fibra. Consequentemente, a fadigabilidade muscular é diretamente proporcional à inclinação da RMS e inversamente proporcional à inclinação do MDF. Estes instrumentos são precisos e traduzem a eficiência da força e da fadigabilidade muscular (RONDELLI et al., 2009).

Outros estudos identificaram que os acromegálicos apresentam uma significativa redução de força muscular periférica associada a uma resistência deficitária e letargia (NETO et al., 2011; SILVA et al., 2013). Assim, esses pacientes tendem à fadigar com maior facilidade quando comparados com pessoas sem a doença, o que acarreta intolerância ao exercício e incapacidade.

2.7. Capacidade funcional na acromegalia

Historicamente o foco do manejo de indivíduos acromegálicos tem sido voltado para o controle bioquímico da doença. Entretanto, a correlação entre a gravidade clínica e o impacto da doença na vida dos pacientes é fraca, tornando importante as medidas precisas de QVRS como uma medida de resultado no seguimento longitudinal desses pacientes (WOODHOUSE et al., 2006). Além do mais, não há relação entre o *status* de GH ou IGF-1 e qualquer medida de QVRS e nenhuma diferença nos escores de QVRS entre aqueles com doença ativa e inativa. Indivíduos acromegálicos comumente se queixam de fadiga excessiva que parece estar mais associada a desempenho aeróbico do que muscular (WOODHOUSE et al., 2006).

Pacientes com acromegalia apresentam diversas disfunções osteomioarticulares, sendo a artropatia uma delas. Ela pode afetar tanto o esqueleto axial como as articulações periféricas, sendo as mais envolvidas o quadril, os ombros, os joelhos, as mãos e os cotovelos. Interessantemente, o maior agravamento da lesão articular ocorre quando a doença se encontra ativa, o que resulta em alterações biomecânicas, dor e hipomobilidade. Assim, a artropatia se tornou uma das principais alterações responsáveis pela morbidade e incapacidade, gerando deficiência física significativa em muitos acromegálicos (BARKAN, 2001; DANTAS et al., 2013).

Como o limiar ventilatório é uma medida fisiológica objetiva e independente do esforço, ele também tem sido usado para validar queixas subjetivas de fadiga em pacientes com acromegalia. O questionário *profile of mood states* (POMS)

avalia o perfil do estado de humor dos pacientes, tendo sido usado para avaliar a natureza e a gravidade da percepção de incapacidade física dos pacientes acromegálicos. Maiores escores de fadiga foram documentados entre os pacientes que tiveram maior comprometimento e limitação funcional. A fadiga foi associada com baixo limiar ventilatório, e a quantidade de oxigênio necessária apenas para andar representou de forma semelhante uma alta proporção do limiar ventilatório (78%). Esses dados são consistentes com a hipótese de que o comprometimento da função aeróbia submáxima determina a sensação de fadiga em adultos com acromegalia (THOMAS et al., 2002). Assim, acredita-se que fadiga e limiar ventilatório estejam intimamente ligados e que existe uma base fisiopatológica para os déficits de função física e fadiga excessiva que são experimentados por adultos com anormalidades de GH (WOODHOUSE et al., 2006).

Dentre os testes disponíveis para mensurar a capacidade funcional dos pacientes com doenças que se manifestam de forma sistêmica, o mais bem tolerado e mais reprodutível que tem sido utilizado em acromegálicos é o teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Devido à redução da capacidade aeróbica máxima dos pacientes acromegálicos, o TC6M surge como uma ferramenta submáxima que representa, através da distância percorrida pelo paciente, seu grau de comprometimento funcional. Ele demonstra a capacidade de exercício realizada durante a caminhada (LOPES et al., 2015).

O TC6M é tecnicamente simples, de baixo custo, facilmente reproduzível e bem padronizado. Associado à verificação da distância percorrida, são medidas a

dispneia em esforço através da escala de *Borg*, a saturação periférica de O₂ (SpO₂, oximetria de pulso) e a FC (ATS, 2002). O TC6M é considerado um bom teste para ser utilizado na prática clínica de forma contínua, pois, além de ser de fácil aplicação e baixo custo, ele reflete bem as limitações do indivíduo em suas AVD. Devido à redução da capacidade aeróbica máxima decorrente da acromegalia, o TC6M surge como uma ferramenta submáxima que representa, através da distância percorrida pelo paciente, seu grau de comprometimento funcional (ATS, 2002; LOPES et al., 2015).

Uma vez que a acromegalia causa uma significativa redução de força muscular periférica e *endurance*, esses pacientes tendem a fadigar com maior facilidade quando comparados com pessoas sem a doença, o que acarreta intolerância ao exercício e incapacidade (GUEDES DA SILVA et al., 2013). Entretanto, é importante ressaltar que outras condições também contribuem para a reduzida capacidade funcional nestes pacientes, incluindo a artropatia, as alterações metabólicas, a cardiomiopatia acromegálica e a disfunção respiratória (COLAO et al., 2004).

Silva et al. (2013) mostraram que, quando os acromegálicos são submetidos ao TC6M, eles apresentam rendimento inferior ao esperado pelos dados previstos de acordo com idade, sexo e altura. Além disso, esses pacientes também apresentam outras manifestações musculoesqueléticas, tais como hipertrofia de tecidos moles e artralguas significativas durante o teste. O TC6M é considerado um bom teste para ser utilizado na prática clínica de forma contínua, pois reflete bem a avaliação das limitações do indivíduo em suas AVD. O fato de

ser um teste de fácil aplicação e baixo custo contribui para a aplicação periódica no acompanhamento do paciente (BLANHIR et al., 2011; FERNANDES et al., 2012).

A atividade física aumenta a demanda energética e as adaptações específicas são necessárias para manutenção da homeostase do sistema cardiorrespiratório durante o exercício. Esse grande sistema é formado pelas atividades integradas dos sistemas cardiovascular e respiratório. No cardiovascular, ocorre aumento do débito cardíaco, por aumento do volume sistólico e/ou da FC; no sistema respiratório, há aumento da ventilação por aumento do volume corrente e/ou da frequência respiratória (GUIMARÃES, 2005).

O sangue contendo oxigênio do resultado da troca pulmonar é bombeado para ofertar oxigênio aos músculos e para que a mitocôndria receba e usufrua o oxigênio disponível na circulação. Neste cenário, o sistema cardiovascular necessita da habilidade do coração em aumentar o débito cardíaco para os músculos em exercício. O débito cardíaco durante o exercício está intimamente relacionado com o consumo de oxigênio (VO_2), visto que ambos se elevam linearmente com a FC (GUIMARÃES, 2005). Em indivíduos saudáveis, o aumento do débito cardíaco durante o exercício, na posição vertical máxima, é tipicamente de quatro a seis vezes. Estes valores são alcançados com um aumento de duas a quatro vezes da FC e um aumento de 20-50% do volume de ejeção sistólica pelo uso do mecanismo de Frank-Starling e pela redução do volume sistólico final durante o exercício (aumento da contratilidade do ventrículo associada à redução

da pós-carga), caracterizando assim benefícios interessantes ao organismo (PIÑA et al., 2003).

2.8. Avaliação da postura e equilíbrio na acromegalia

Pacientes acromegálicos tendem a desenvolver, no longo prazo, disfunções de estabilidade postural. Vários fatores podem contribuir para esta manifestação por se tratar de uma doença sistêmica. Durante a postura ortostática, o homem se apresenta em constante balanço corporal, sendo resultante do processamento de uma série de estímulos e informações. Em pacientes com acromegalia, a idade avançada e o aumento das extremidades, em conjunto com o quadro clínico, são possíveis fatores para esta complicação (ATMACA et al., 2013).

GH e IGF-1 são importantes reguladores do metabolismo e crescimento ósseo, embora os mecanismos exatos da doença óssea na acromegalia sejam pouco compreendidos. Interessantemente, até 60% de prevalência de fraturas vertebrais radiológicas têm sido relatada nesta população, apesar do controle da doença bioquímica, o que pode resultar em pior QVRS e alteração no balanço corporal. Nestes indivíduos, a artropatia é uma condição muito presente, onde as articulações mais comumente afetadas são ombro, joelho e quadril. De forma interessante, níveis excessivos de IGF-1 no cérebro podem causar resistência à insulina com hiperfosforilação e acúmulo de amiloide que, por sua vez, podem resultar em perda sináptica (GADELHA et al., 2019).

Vários outros estudos utilizaram a estabilometria em plataforma de força para mensurar a estabilidade de pacientes com acromegalia. A estabilometria é

usada para a medida do balanço do corpo, onde normalmente se recorre a uma plataforma de força que permite avaliar os deslocamentos do indivíduo através dos pontos de força em relação à velocidade e ao deslocamento ântero-posterior e médio-lateral do corpo e, conseqüentemente, fornece informações precisas sobre a estabilidade. Este instrumento tem sido frequentemente utilizado para avaliação da estabilidade em pacientes com acromegalia. Lopes et al. (2014), após investigarem alterações na postura de 40 pacientes acromegálicos utilizando a avaliação postural por biofotogrametria e a medida do balanço corporal por plataforma de força e escala de Berg, identificaram que esses pacientes apresentam importantes desvios corporais nas posturas ântero-posterior e médio-lateral e presença de instabilidade. Essas alterações foram observadas na avaliação do balanço através da estabilometria e na avaliação da postura pelo *software* para avaliação postural, sendo especialmente notadas em tronco e quadril.

2.9. Aspectos emocionais e de qualidade de vida na acromegalia

A qualidade de vida é definida por Hoesper (2004) como “a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, sendo uma das variáveis mais importantes, sob a ótica do paciente, como medidora de sucesso ou insucesso terapêutico.

De um modo geral, a QVRS nos pacientes com acromegalia sofre grandes modificações ao longo dos anos. Aspectos como a atividade da doença, os

quadros algícos, a redução da força muscular, a depressão e o desequilíbrio emocional são grandes influenciadores do estado geral do paciente acromegálico (WEBB et al., 2002). Sendo assim, estes pacientes possuem grandes restrições nas AVD e isso influencia significativamente na percepção da QVRS, quando avaliados por meio de questionários (MILLER et al., 2008).

Curiosamente, a morbimortalidade possui relação direta com o controle dos níveis hormonais de GH e IGF-1. Assim, quando a doença apresenta-se em atividade, há uma importante piora da QVRS destes indivíduos (MILLER et al., 2008). Vários fatores fazem da acromegalia uma doença com impacto considerável na QVRS e, neste contexto, dimensões como imagem corporal, dor, depressão, labilidade de humor, nível de energia e força, bem como disposição física e mental, têm sido descritos como alguns dos mais importantes domínios pessoais afetados em pacientes com acromegalia (WEBB et al., 2002).

Além de controlar o excesso de GH, tratar suas comorbidades associadas e reduzir a mortalidade, a abordagem da QVRS tem se tornado cada vez mais um objetivo no manejo da acromegalia na medida em que as opções terapêuticas melhoram (GADELHA et al., 2019).

O controle bioquímico da acromegalia não parece impactar diretamente na QVRS desta população. De fato, um estudo transversal comparando a QVRS entre pacientes com acromegalia “controlada” e controles saudáveis, e um estudo longitudinal avaliando mudanças na QVRS em pacientes com doença bioquimicamente estável durante aproximadamente 6 anos de *follow-up* demonstraram que a QVRS prejudicada persistiu, apesar do controle da doença

no longo prazo (KYRIAKAKIS et al., 2017). Outro estudo postulou que as disfunções são provavelmente uma consequência de alterações irreversíveis no sistema nervoso central que ocorrem como resultado de níveis excessivos de GH (PEREIRA et al., 2012).

Disfunção do sistema locomotor e dor articular, limitando o funcionamento físico, contribui para uma percepção da própria QVRS prejudicada, seja nos pacientes com doença ativa ou controlada. Entretanto, acromegálicos com doença controlada no longo prazo (média de 15 anos) apresentam altos escores de dor em coluna, joelho e quadril, o que limita o funcionamento físico e o bem-estar psicológico em comparação aos pacientes sem dor (WASSENAAR et al., 2010).

Aumento da psicopatologia é observado em pacientes com acromegalia, com taxas de transtornos afetivos (predominantemente ansiedade e depressão) relatados para ser significativamente maiores em comparação aos pacientes com distúrbios somáticos crônicos. A má imagem corporal contribui para o prejuízo do bem-estar psicológico, sendo a “aparência” identificada como uma das subescalas mais afetadas nos escores do *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (AcroQoL). A função cognitiva também é prejudicada na acromegalia, e é vista tanto na doença ativa como controlada, com ou sem terapia medicamentosa (GADELHA et al., 2019).

Webb et al. (2002) enfatizaram que a QVRS está associada com variáveis como idade, duração da doença, radioterapia, presença de múltiplos sintomas, atividade de doença e gênero, já que as mulheres aparentemente apresentam menores escores de QVRS.

Os questionários de QVRS são os métodos mais utilizados para avaliar a percepção do indivíduo sobre seu estado geral, por ser um meio de baixo custo e fácil aplicação. Eles ainda fornecem informações relevantes no acompanhamento do paciente no longo prazo, aumentando assim o conhecimento do impacto da doença, bem-estar e funcionalidade, sendo úteis na avaliação dos efeitos de intervenções ou tratamentos (BADIA et al., 2004).

O questionário mais utilizado para avaliar a QVRS do paciente acromegálico é o AcroQoL. Este questionário é específico para pacientes com acromegalia. O AcroQoL avalia o estado do paciente no que diz respeito aos aspectos físicos, emocionais e psicológicos, servindo como uma auto-avaliação. Ele permite identificar quais aspectos da QVRS estão comprometidos para avaliação adicional adequada, devido a sua boa resposta às mudanças. A avaliação longitudinal da QVRS de doentes que sofrem de acromegalia tende a aumentar o conhecimento do impacto da doença na percepção do paciente em relação ao seu bem-estar (BADIA et al., 2004; MILLER et al., 2008).

Sabe-se que a acromegalia determina muitas disfunções físicas e alterações psicológicas que inevitavelmente afetam as pontuações do AcroQoL (CRESPO & WEBB, 2014). Entretanto, o AcroQoL tende a ser mais prejudicado quando a doença encontra-se em atividade. Aspectos como imagem corporal, dor, redução da força muscular, depressão e atividade de doença são grandes influenciadores do estado geral desses pacientes (WEBB et al., 2002). Como consequência, esses pacientes possuem grandes restrições nas AVD, e isso influencia significativamente sua percepção no AcroQoL (MILLER et al., 2008).

Em pacientes com acromegalia, o impacto do estado da doença no AcroQoL tem sido cada vez mais discutido. Alguns estudos mostraram redução na QVRS, apesar da remissão bioquímica de longa duração, sendo grande parte da deterioração da QVRS evidenciada pelo AcroQoL explicada pela deficiência da função física (PEREIRA et al., 2012; KYRIAKAKIS et al., 2017). Isso aponta na direção de que novas formas de abordagens terapêuticas talvez sejam importantes como métodos adjuvantes para a melhoria da QVRS desses pacientes.

2.10. Reabilitação funcional

É uma das necessidades inerentes ao ser humano o movimento corporal. A Fisioterapia é a área da saúde que visa reestabelecer e/ou melhorar o comprometimento em vista do quadro de limitação do indivíduo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Isto se dá através de métodos e técnicas previamente delimitados dos segmentos corporais. Há também o conceito de que “toda atividade física planejada, estruturada e repetitiva tem como objetivo a melhoria e a manutenção dos componentes da aptidão física”. Este conceito tem sido cada vez mais utilizado para o benefício do paciente com quadros clínicos que necessitem de reabilitação (BRASIL, 2015). Estudos em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm demonstrado que protocolos de reabilitação são muito eficazes na melhora de alguns aspectos, tais como dispneia, capacidade ao exercício, fadiga, QVRS, que são fundamentais para a manutenção do estado de saúde (ALISON & MCKEOUGH, 2014).

A reabilitação é o ramo da ciência da saúde que auxilia na capacitação do indivíduo com disfunção, visando a uma melhoria da funcionalidade diante da presença de anormalidades. Após a identificação da limitação funcional, busca-se a terapêutica adequada às necessidades do indivíduo, sendo traçadas as relações dos transtornos físicos limitantes com o ambiente em que o indivíduo vive. Trata-se de um acompanhamento contínuo, juntamente com a assistência médica, a fim de melhorar o estado de saúde geral do paciente (STEINER et al., 2002).

A literatura afirma que a intervenção precoce e os benefícios que um processo de reabilitação, realizado no início do quadro clínico e da incapacidade, produz melhores resultados funcionais para quase todas as condições de saúde (FORSTER et al., 2010). A reabilitação, especialmente quando iniciada de forma precoce, traz resultados significativos e abrangentes para os pacientes, destacando-se a prevenção e a redução do ritmo de perda funcional, recuperação ou melhora da função de determinada estrutura, compensação da função perdida e manutenção da função atual. Além disso, aspectos psicológicos associados ao bem-estar também são afetados em muitos desses pacientes e melhoram com a intervenção precoce (JOLLY et al., 2006; FINCH et al., 2002).

Já estão bem delimitados na literatura os aspectos fisiopatológicos da acromegalia, assim como sua farmacocinética e complicações funcionais. Estudos transversais já levantaram as hipóteses de possíveis benefícios da abordagem de tratamento associado à atividade física regular para auxiliar na melhora do quadro da doença, traçando o perfil do acromegálico quanto às complicações geradas pela doença ao longo da vida e delimitando quais os pontos mais importantes e as

principais deficiências e incômodos auto-relatados pelos pacientes. Entretanto, o tratamento de tais disfunções ou o impacto da terapia sobre o bem-estar desse grupo de indivíduos ainda não foi bem explorado (LOPES et al., 2014; SILVA et al., 2013; DANTAS et al., 2013).

No Brasil, os pacientes com acromegalia não são encaminhados regularmente à fisioterapia para o tratamento das complicações crônicas de origem cinético-funcional. Provavelmente isso resulta em piora do quadro clínico e maiores restrições ao longo da vida, principalmente nas ações básicas cotidianas, tais como caminhar, agachar, estender e flexionar os membros superiores e inferiores (NETO et al., 2011).

Além das alterações intrínsecas que ocorrem na fibra muscular, outros fatores também contribuem para a fraqueza muscular periférica na acromegalia, incluindo o efeito direto do GH no músculo, a instabilidade articular, a inatividade física inerente à enfermidade e as alterações metabólicas associadas à doença como hipotireoidismo, hipoadrenalismo e diabetes. Todas estas condições podem também contribuir para a fraqueza do quadríceps, a instabilidade articular e a inatividade inerente à enfermidade (COLAO et al., 2004; GUEDES DA SILVA et al., 2013; WALCHAN et al., 2016). Os fatores etiológicos mais comuns que poderão surgir no longo prazo são a fraqueza, a redução da resistência muscular, as retrações músculo-tendíneas (que reduzem a flexibilidade e provocam alterações posturais e maior sobrecarga articular), a redução da coordenação motora e a percepção reduzida do posicionamento dos segmentos corporais, que

determinam padrões de movimentos não-harmônicos e de maior impacto (WALCHAN et al., 2016).

Estudos foram desenhados para caracterizar o grau de importância da atividade física regular no comprometimento físico e emocional dos pacientes com diagnóstico de acromegalia. Nesse contexto, Hatipoglu et al. (2015) buscaram avaliar o papel da atividade física regular no desempenho físico e cardiovascular de pacientes com acromegalia. Os autores aplicaram a ergometria para a avaliação da tolerância ao exercício, força de preensão manual (*handgrip*), avaliação da flexibilidade pelo SRT e avaliação de dados antropométricos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos (grupo de atividade física e grupo controle), tendo sido observado que o VO_2 máx, a estabilidade da FC e o tempo de exame foram maior no grupo que fez atividade física. No entanto, os autores não investigaram o impacto da reabilitação nas AVD e na funcionalidade desses doentes e, conseqüentemente, não foi possível propor o grau de recomendação de atividade física que possa beneficiar o paciente acromegálico.

A intolerância ao exercício é definida pela reduzida capacidade de executar as atividades que envolvam movimento dinâmico de grandes músculos esqueléticos, por causa dos sintomas de dispneia ou fadiga (DUSCHA et al., 2008). A capacidade para a realização de exercícios aeróbios (ou capacidade funcional) é representada pela competência do organismo do indivíduo em consumir oxigênio adequadamente, no nível mitocondrial. São dois os mecanismos que estão potencialmente envolvidos na regulação da oferta de oxigênio e, portanto, na capacidade de exercício de um indivíduo: o mecanismo

central (que envolve o sistema cardiorrespiratório e o sistema nervoso autônomo) e o mecanismo periférico (que envolve o fluxo sanguíneo periférico e o músculo esquelético) (DUSCHA et al., 2008).

Os aspectos básicos da estrutura musculoesquelética e o treinamento físico engloba a correta avaliação da condição muscular para a prescrição adequada dos exercícios, pois algumas alterações podem inviabilizar um protocolo de tratamento prévio. Durante a abordagem terapêutica, a orientação é fundamental, pois a ausência de rotinas de aquecimento e de exercícios de flexibilidade, além de restringir os fatores de motivação psicológica, leva às falhas nos protocolos de intervenção (PRYOR & WEBBER 2002; GUIMARÃES, 2005).

Os exercícios devem ser iniciados com baixa intensidade e baixo impacto nas primeiras semanas, para adaptação inicial e prevenção de lesões musculoesqueléticas. Os pacientes devem receber orientação quanto à realização correta dos exercícios, controlando os movimentos respiratórios e evitando a manobra de Valsalva, em conjunto com a monitoração dos sinais vitais. As atividades devem ser de baixo impacto e, na presença de deformidades articulares e redução de amplitude, devem ser adaptados os exercícios de acordo com a capacidade de cada paciente (GUIMARÃES, 2005; WILKINS et al., 2009).

O programa de condicionamento físico tem como objetivo aprimorar a saúde e QVRS. Os principais grupos musculares que devem ser abordados são os responsáveis pela locomoção (membros inferiores), postura, respiração e proteção das vísceras (tronco) e aqueles relacionados com as tarefas básicas do dia-a-dia (membros superiores) devem ser estimulados com exercícios específicos

que remetem as AVD. Os exercícios de alongamento ajudam a reduzir a tensão muscular desnecessária, minimizando as dores lombares, melhorando a postura e resultando em uma melhor capacidade de desempenho das tarefas do dia-a-dia (WILKINS et al., 2009). Considerando os avanços da reabilitação funcional nos dias de hoje, torna-se fundamental identificar sua importância em pacientes com acromegalia e o quanto benéfica ela se tornaria no longo prazo quando associada à terapia farmacológica, radioterapêutica e cirúrgica (HATIPOGLU et al. 2015).

Assim, os pacientes com acromegalia devem ser encorajados a realizar atividades físicas, considerando seus limites sintomáticos. Durante a atividade física, é aceitável considerar um nível de desconforto devido ao sedentarismo; entretanto, recomenda-se interromper o exercício quando este é percebido como intenso e esteja acompanhado de tonteira e/ou dor torácica (GUIMARÃES, 2005). Devem realizar atividades físicas supervisionadas ou monitoradas pelos sintomas (dispneia e fadiga) que aparecem antes de atingirem o esforço físico máximo, funcionando como um ajuste das atividades submáximas recomendadas para reabilitação (HATIPOGLU et al. 2015).

2.11. Reabilitação domiciliar orientada pelo fisioterapeuta

Além dos efeitos da prática regular de exercícios físicos já discutidos, há reinserção dos pacientes em suas atividades cotidianas, laborais e de lazer. Para que estas fases sejam bem desenvolvidas, é preciso que uma equipe multidisciplinar, formada por profissionais de diversas áreas como fisioterapeutas, médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais, estejam

envolvidos e agregando conhecimentos diferenciados para o acompanhamento do paciente (GUIMARÃES, 2005).

Mesmo conhecendo a relevância, são poucos os programas de reabilitação física disponíveis para pacientes com doenças crônicas, que são ausentes até mesmo em centros especializados. E, infelizmente, há razões que inviabilizam o acesso de muitos pacientes a estes centros como, por exemplo, a dificuldade de locomoção por motivos financeiros ou físicos e a localização destes centros, que geralmente se encontram apenas em grandes centros urbanos (GUIMARÃES, 2005; JOLLY et al., 2006).

Uma possibilidade para contornar essa dificuldade seria oferecer um programa de treinamento elaborado por fisioterapeuta especializado, em que instruções seriam dadas aos pacientes para que fizessem os exercícios em casa. Em relação à reabilitação cardíaca, em países de população de alta renda da Europa e da América do Norte, pouco menos de 25% dos pacientes elegíveis para a prática participam de programas de treinamento em centros especializados, pois esta intervenção exige alto custo e a presença de uma equipe multidisciplinar. Entre os que participam, 25 a 50% desistem do treinamento em seis meses e cerca de 90%, em um ano (MILLER et al., 1984; DEBUSK et al., 1985; KING et al., 1988).

Assim, a reabilitação domiciliar supervisionada pode não ser exequível e o acompanhamento não presencial torna-se uma alternativa. Além disso, a abordagem de tratamento através de meios de comunicação e cartilhas informativas tem demonstrado ser segura e de boa adesão por parte dos pacientes (MILLER et al., 1984; DEBUSK et al., 1985; KING et al., 1988).

Há estudos que fizeram comparações entre pacientes que realizavam o programa de exercícios de forma supervisionada e aqueles que realizavam os exercícios no domicílio. Concluíram que não houve diferença significativa em termos de mortalidade, recidiva de eventos ou mudança nos fatores de risco entre os grupos (DEBUSK et al., 1985). Esses estudos sugerem que instrução prévia adequada é a base, seguida de contato telefônico contínuo com a equipe. Esta estratégia pode ser usada para ajudar as pessoas à adotarem um programa de exercícios físicos de intensidade leve a moderada que possa ser mantido por simples auto-monitoramento (MILLER et al., 1984; DEBUSK et al., 1985; KING et al., 1988).

Assim, desde 1985, encontra-se reabilitação não supervisionada com uso de linha telefônica para acompanhamento dos pacientes de baixo risco no domicílio. Mostra-se eficaz, tornando-se uma alternativa segura em substituição à reabilitação padrão e demonstrando boa adesão por parte dos pacientes (DEBUSK et al., 1985). Com atividades sistemáticas e podendo obedecer a um protocolo padronizado, a reabilitação física é potencialmente realizável pelos próprios pacientes no nível domiciliar, após orientação adequada, mesmo sem supervisão direta contínua (MILLER et al., 1984; DEBUSK et al., 1985; KING et al., 1988; JOLLY et al., 2006). As principais vantagens do acompanhamento telefônico são a maior comodidade de disponibilidade e o fácil acesso (o participante e o orientador não são limitados pela distância geográfica e pelo transporte e não são dependentes de centros especializados), aumentando as oportunidades de contato e, conseqüentemente, a economia de tempo. Assim, os elementos mais atraentes da comunicação telefônica são combinados com a habilidade do

orientador para promover a participação dos indivíduos em programas de atividade física, tanto por meio pessoal quanto por cartilhas informativas assimilando a aceitação e monitorização do treinamento (JOLLY et al., 2006).

Os programas de exercícios domiciliares são recomendados aos indivíduos estáveis, que apresentem baixos riscos de complicações e de eventos cardíacos. O objetivo essencial é tratar o indivíduo na sua rotina diária e convencê-lo de que mudanças no estilo de vida têm forte impacto, trazendo benefícios quanto à prevenção da doença e melhoria na QVRS. Recomendam-se atividades aeróbias e dinâmicas, com pequena sobrecarga de peso. Atividades recreativas podem ser utilizadas, tornando os programas mais interessantes e motivadores. A presença de um médico durante as sessões é dispensável, mas o acompanhamento periódico é necessário e fundamental para o sucesso do tratamento (GUIMARÃES, 2005; JOLLY et al., 2006).

3. JUSTIFICATIVA

Acromegálicos possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho de suas AVD e contribuem para a piora da doença. Em relação à QVRS, há um déficit importante nos aspectos referentes à dor, limitação física e desempenho funcional, os quais influenciam não só na percepção do paciente sobre sua QVRS, mas também no aspecto emocional. Estes pacientes são candidatos aos programas de reabilitação, havendo a necessidade de propor um tratamento direcionado para o controle das limitações funcionais (NETO et al., 2011; SILVA et al., 2013).

Após identificar as disfunções biomecânicas desenvolvidas pelos pacientes com acromegalia, se torna fundamental propor um estudo de intervenção para qualificar e quantificar a importância da reabilitação funcional nesses pacientes. Sabe-se que acromegálicos são grandes candidatos a reabilitação, embora não haja propostas de tratamentos funcionais até o momento para acompanhamento do quadro cinético-funcional destes indivíduos. Neste contexto, propor uma estratégia de abordagem global para melhorar e restaurar as disfunções físicas é de fundamental importância, tanto do ponto de vista da relevância clínica como da pesquisa científica, para demonstrar o grau de evidência dos programas de reabilitação funcional na população acromegálica. Assim, a presente Tese busca avaliar a eficácia e recomendação da reabilitação fisioterapêutica domiciliar em pacientes acromegálicos elegíveis para protocolos de condicionamento.

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

- ✓ Avaliar o efeito da reabilitação na QVRS e funcionalidade dos pacientes com acromegalia.

4.2. Específicos

- ✓ Descrever o impacto dos exercícios físicos sobre a fadiga geral e as limitações físicas dos pacientes acromegálicos;

- ✓ Comparar a QVRS relacionada às AVD pré e pós execução do plano de tratamento;
- ✓ Comparar o desempenho do balaço corporal pré e pós execução do plano de tratamento;
- ✓ Comparar a capacidade funcional pré e pós execução do plano de tratamento.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico não randomizado com o delineamento quase-experimental e longitudinal com avaliação pré e pós-programa de intervenção. O período de intervenção consistiu em 8 semanas e a avaliação ocorreu em 3 momentos distintos: *baseline* (momento 1, MO-1), depois de 8 semanas (momento 2, MO-2), e depois de 4 semanas de *washout* (momento 3, MO-3), tendo havido o suporte clínico em todo o período da pesquisa (**Figura 1**).

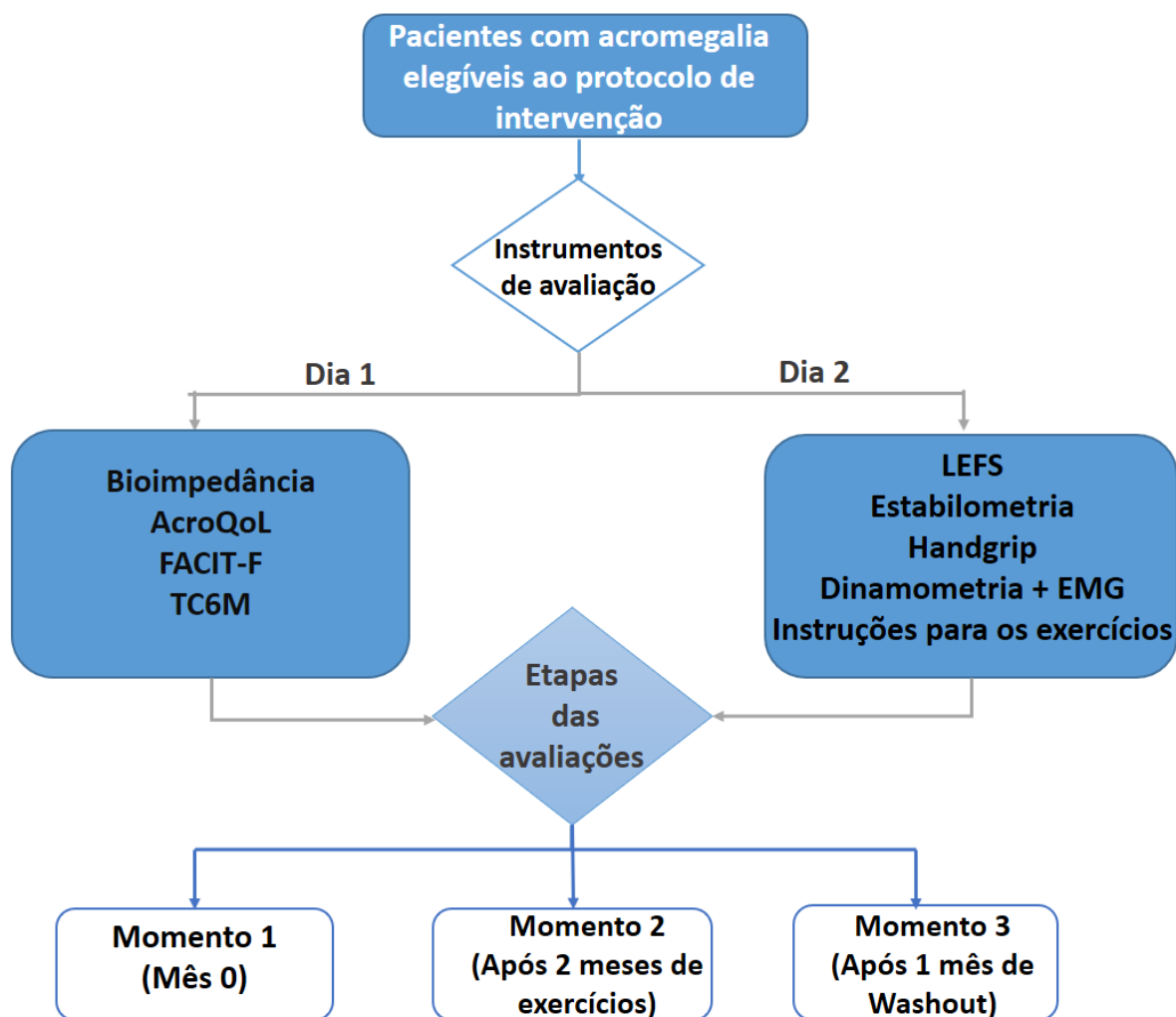


Figura 1. Etapas de avaliação do estudo.

5.2. Local do estudo

Todas as avaliações foram feitas no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro universitário Augusto Motta (UNISUAM). Este local possuiu todos os instrumentos e equipamentos necessários, suporte disponível e infraestrutura adequada para desenvolvimento do estudo. Enquanto as atividades propostas foram realizadas no domicílio dos pacientes.

5.3. Caracterização da amostra

5.3.1. Participantes

Neste estudo, foram selecionados indivíduos com diagnóstico de acromegalia, com classificação tanto “ativa” como “controlada”. A amostra foi por conveniência, formada por pacientes elegíveis ao protocolo de tratamento e sob acompanhamento clínico.

O diagnóstico de acromegalia foi baseado nas características clínicas e confirmado por altos níveis de IGF-1 pareados para idade e altos níveis de GH que não eram suprimidos para níveis $<1 \mu\text{g/L}$ após o realização do TOTG (KATZNELSON et al., 2014).

Os pacientes foram 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.

5.3.2. Critérios de elegibilidade

- ✓ Pacientes com diagnóstico de acromegalia, de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, seja com doença ativa ou controlada.
- ✓ Pacientes que apresentarem estabilidade do quadro clínico e que forem elegíveis ao protocolo de tratamento (os pacientes que possuírem deficiências hormonais continuaram em terapia de reposição - SILVA et al., 2013).

- ✓ Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1).

Na entrada do protocolo de intervenção, os exames reumatológicos e cardiológicos estavam atualizados no intuito de garantir que não havia nenhum obstáculo à realização dos exercícios físicos.

5.3.3. Critérios de exclusão

- ✓ Pacientes com incapacidade para realizar o TC6M, segundo os critérios da ATS.
- ✓ Pacientes que possuam alteração cognitiva pelo miniexame do estado mental (MEEN).
- ✓ Abandono de tratamento durante a aplicação do protocolo.
- ✓ Hipertensão não controlada (>180/100 mmHg com uso de medicamentos).
- ✓ Uso de medicamentos psicotrópicos.
- ✓ Quaisquer limitações significativas devido à osteoartropatia (como, exemplo, a utilização de órtese para auxílio da marcha).
- ✓ História de cirurgia no ano anterior com restrição de exercícios físicos.
- ✓ Hipotireoidismo ou hipocortisolismo não tratados (HUBBLE et al., 2014).
- ✓ *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) com classificação “muito ativo”.

5.4. Exame físico e medidas antropométricas

Os pacientes da pesquisa foram submetidos, após assinarem o TCLE, à três avaliações clínico-funcionais, em três momentos distintos. As avaliações

clínicas incluíram anamnese, exame físico, inventário medicamentoso e medidas antropométricas (peso-kg, altura-cm, índice de massa corporal-IMC, FC, SpO₂ e pressão arterial-PA).

5.4.1. Variáveis do estudo

São descritas a seguir os métodos de avaliação utilizados e os respectivos desfechos relacionados com cada procedimento conforme mostra o **Quadro 3**.

Também foram utilizadas variáveis descritivas para caracterização da amostra, assim como foi levado em consideração as diferentes características dos participantes do protocolo de tratamento.

Quadro 3. Métodos de avaliação e variáveis de desfecho.

Método de Avaliação	Desfecho
Bioimpedância	➤ Reatância ➤ Resistência ➤ % massa gorda ➤ FFM
TC6M	➤ Distância percorrida. ➤ % Predito
<i>Handgrip</i>	➤ Maior força muscular da mão dominante
Dinamometria isométrica com eletromiografia de superfície	➤ Força máxima ➤ RMS ➤ MDF
Estabilometria	➤ Range X ➤ Range Y ➤ Comprimento de X ➤ Comprimento de Y ➤ Velocidade média ➤ Área elíptica
AcroQoL	➤ Avaliação da QV na acromegalia (5 categorias): -Total (22-110) -Físico (8-40) -Psicológico (14-70) -Relações pessoais (7-35) -Aparência (7-35)
FACIT-F	➤ Avaliação da percepção da fadiga (13 questões, com pontuação entre 0-52)
LEFS	➤ Avaliação da integridade articular (20 questões (pontuação entre 0-80))

FFM= Massa livre de gordura; TC6M= teste de caminhada de seis minutos; RMS= Raiz média quadrática; MDF= Frequência mediana do sinal; AcroQoL= *Acromegaly Quality of Life Questionnaire*; QV= Qualidade de vida; FACIT-F= *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*; LEFS= *Lower Extremity Functional Scale*.

5.4.3. Protocolo de intervenção – Treino Funcional

Foi realizada a avaliação inicial através de uma ficha para coleta de dados e anamnese que incluiu informações sócio-demográficas e clínicas (**APÊNDICE 2**). Posteriormente, os pacientes passaram pelas etapas de avaliação que, depois de realizadas, era determinado o início do programa de treinamento. Após esta etapa, cada um dos participantes recebia uma cartilha de orientação para as atividades físicas.

Antes do início de cada protocolo, os pacientes foram instruídos pelo fisioterapeuta sobre como realizar cada exercício/movimento de forma correta, assim como a quantidade de repetições que deveriam ser feitas em cada atividade e as orientações posturais e domiciliares quanto à correta execução das AVD (CIOLAC et al., 2015). Os pacientes foram submetidos a um programa de exercícios por meio de uma cartilha, com duração de dois meses, três vezes por semana. Utilizando-se de um circuito funcional, cada sessão tinha a duração de aproximadamente 60 min e constava das seguintes etapas (**Figura 2**):

- ✓ 1) Os primeiros e os últimos 5 minutos foram compostos de exercícios de alongamento para manutenção e recuperação da elasticidade muscular e garantir um maior desempenho no exercício. Os pacientes eram instruídos à alongar os músculos esternocleidomastoideo, peitoral, dorsal largo, adutor magno, bíceps femoral, deltoides laterais, trapézios, oblíquos externos, superfície posterior das coxas, isquiotibiais, panturrilhas, quadríceps e a região lombar até o limite tolerado confortavelmente, mantendo o alongamento durante 20-30 segundos. Esse processo foi

repetido em todas as sessões do tratamento (MAIA et al., 2012; BALTICH et al., 2014; HATİPOĞLU et al., 2014);

- ✓ 2) 20 min de exercícios de fortalecimento muscular e resistência para membros superiores e inferiores, entre eles: elevação lateral, elevação frontal e exercícios de flexão e extensão, associados com movimentos em diagonais funcionais. Também foram feitos exercícios de agachamento, dorsiflexão e plantiflexão, tendo utilizados objetos do ambiente para auxílio, tais como cadeiras, degraus e as paredes do próprio ambiente, além de pesos leves. A intensidade do exercício foi controlada por meio da FC e através da escala modificada de Borg. Os voluntários foram encorajados a realizarem 20 repetições de cada atividade, com 1 minuto de intervalo entre elas para recuperação, alternando-se os membros (MAIA et al., 2012; BALTICH et al., 2014; ALISON & MCKEOUGH, 2014; CIOLAC et al., 2015);
- ✓ 3) 10 min de treinamento de equilíbrio através de exercícios proprioceptivos no solo, utilizando objetos para serem ultrapassados e outros para serem contornados (BALTICH et al., 2014; ALISON & MCKEOUGH, 2014).;
- ✓ 4) 20 min de treinamento aeróbico por meio de caminhada, totalizando 24 sessões no período de 2 meses. A intensidade do exercício aeróbio foi controlada através dos sinais e sintomas, FC ou, ainda, pela tolerância individual avaliada através da escala de Borg (ALISON & MCKEOUGH, 2014; HATİPOĞLU et al., 2014; BALTICH et al., 2014).

Tratando-se de uma intervenção não supervisionada, a preocupação com a segurança do paciente era ainda maior. O acompanhamento telefônico foi feito semanalmente, instituindo assim um contato mais próximo com o paciente. Além do cunho investigativo da abordagem telefônica quanto à adesão aos exercícios, esses contatos telefônicos também tiveram a finalidade de auxiliar e direcionar os pacientes em relação às condutas e atividades.

Durante todo o protocolo de tratamento fisioterapêutico, o paciente manteve seu acompanhamento médico e seu tratamento farmacológico junto à equipe multidisciplinar da unidade hospitalar que o mesmo estava inserido. O protocolo não gerava influência em qualquer acompanhamento médico recebido pelo paciente. Apenas tinha a orientação quanto ao comprometimento sério com o protocolo, respeitando arduamente as orientações do fisioterapeuta.

Seguindo a avaliação fisioterapêutica inicial e a inserção no protocolo, os pacientes foram reavaliados após 8 semanas, quando então o programa de tratamento foi finalizado. Os pacientes foram novamente reavaliados após quatro semanas do término do programa de tratamento, para avaliar o efeito *washout*.



Figura 2. Paciente com acromegalia realizando as atividades propostas.

(Fonte: Foto do próprio autor).

5.5. Instrumentos de avaliação

Todos os questionários e escalas possuem adaptação transcultural e validação para a Língua Portuguesa. Os instrumentos utilizados para as avaliações são descritos a seguir.

5.5.1. Miniexame do estado mental (MEEN) (ANEXO 3)

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) é o teste de verificação da preservação cognitiva mais utilizado no mundo. Trata-se de um teste de rastreamento e avaliação rápida da função cognitiva (em torno de 10 minutos). É de fácil aplicação e, por isso, se tornou um método muito utilizado como triagem em pesquisas científicas, não requerendo nenhum material específico. Deve ser utilizado como instrumento de triagem para avaliar vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e assimilação ao reproduzir um símbolo/desenho) (BRUCKI et al., 2003).

A pontuação vai até 30 pontos e os pontos de corte são divididos da seguinte forma: 20 pontos para analfabetos; 25 pontos para idosos com 1-4 anos de estudo; 26,5 pontos para idosos com 5-8 anos de estudo; 28 pontos para aqueles com 9-11 anos de estudo; 29 pontos para aqueles com mais de 11 anos de estudo. Na presente pesquisa, o MEEN foi utilizado como um método de triagem para avaliar a cognição dos pacientes com acromegalia (BRUCKI et al., 2003).

5.5.2. *Lower Extremity Functional Scale (LEFS)* (Anexo 4)

Foi utilizada a *Lower Extremity Functional Scale (LEFS)*, que se refere a um questionário auto-aplicado para avaliação da integridade ortopédica dos membros inferiores. Foi desenvolvido de acordo com os conceitos de funcionalidade e incapacidade da Organização Mundial de Saúde (OMS). Essa escala compreende 20 questões e, cada uma delas, apresenta um escore que varia entre o mínimo de zero (extremamente difícil) e o máximo de quatro pontos (sem dificuldade) (ROSS et al., 2008; HOMEM et al., 2017). A soma de todos os itens pode gerar um total máximo de 80 pontos. Nesta escala, quanto maior for o valor obtido, maior é o nível de funcionalidade nos membros inferiores do indivíduo (ROSS et al., 2008; PUA et al., 2009).

A escala LEFS é de fácil aplicação e pode ser usada em diferentes níveis de funcionalidade e incapacidade referentes aos membros inferiores. Normalmente é usada nas avaliações iniciais, durante o tratamento e posteriormente a esse, no intuito de estabelecer novas metas terapêuticas para os pacientes (BINKLEY et al., 1999).

5.5.3. Questionário de qualidade de vida em pacientes com Acromegalia (AcroQoL) (ANEXO 5)

O *Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL)* é um instrumento específico, simples e válido para avaliar a QVRS em pessoas com acromegalia com idades entre 18 e 70 anos. Ele pode ser usado em dois campos diferentes:

em ensaios clínicos de novos medicamentos, bem como no acompanhamento dos pacientes na prática clínica. Isto é particularmente útil na avaliação dos efeitos de intervenção ou tratamento (WEBB et al., 2006).

O AcroQoL é um questionário específico da doença e avalia as dimensões específicas afetadas. É um instrumento uni-dimensional que contém 22 itens divididos em duas escalas: uma que avalia os aspectos físicos (8 itens) e outra que avalia os aspectos psicológicos (14 itens). Este último também é dividido em duas sub-escalas: uma que avalia a aparência física e outra que avalia o impacto da doença sobre as relações pessoais do paciente (sete itens cada), que podem ser analisadas separadamente ou globalmente (WEBB et al., 2006).

No AcroQoL, a pontuação é dada de 1 a 5, onde as perguntas são variadas e remetem às características da doença sobre o paciente. As possíveis respostas são: “Sempre”, “Quase sempre”, “Às vezes”, “Raras vezes” ou “Nunca” (BADIA et al., 2004).

5.5.4. Escala de avaliação da fadiga (FACIT-F) (ANEXO 6)

A escala *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) foi desenvolvida para indivíduos com doenças oncológicas ou outras condições crônicas para avaliar a QVRS, tratando a fadiga como um conceito multidimensional. Esta escala tem sido aplicada em diferentes grupos de pacientes com as mais diversas disfunções (YELLEN et al., 1997).

FACIT-F é uma escala específica de avaliação da fadiga que possui boa representatividade do quadro do indivíduo, considerada como um instrumento de fácil aplicação, sendo sua utilização autorizada pelo autor da mesma. Foi respondida pelo próprio participante da pesquisa. Ela possui 13 perguntas que variam de 0 a 4, onde, quanto maior a pontuação, menor é a fadiga. Seu escore vai de 0 a 52. Este questionário prediz diferenças entre grupos, baseadas nos níveis de hemoglobina dos indivíduos e nos níveis de funcionalidade (MOSHER & DUHAMEL, 2012; LIMA et al., 2019).

5.5.5. Questionário de avaliação da atividade física (IPAQ) (ANEXO 7)

O questionário internacional de atividade física (IPAQ) foi respondido pelo próprio participante da pesquisa, sendo utilizada a versão curta do questionário original. Este instrumento foi utilizado para avaliar o nível de atividade física dos pacientes com acromegalia.

O IPAQ, na sua versão curta, é composto por 8 perguntas que se baseiam em uma semana de atividades cotidianas. Seu resultado é expresso como níveis que variam conforme segue: 1) sedentário, que se trata daquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 min seguidos durante a semana em questão; 2) irregularmente ativo, que se trata do indivíduo que realiza atividade física, mas de forma insuficiente; 3) ativo, que é a classificação para os que cumpriram as recomendações de atividades moderadas ou vigorosas por pelo menos 20 min; e 4) muito ativo, que cumpriu as recomendações para as

atividades vigorosas estipuladas pela OMS (VESPASIANO et al., 2012). Suas vantagens é a fácil aplicabilidade e o baixo custo (MATSUDO et al., 2001; CRAIG et al., 2003).

5.5.6. Bioimpedância elétrica

A composição corporal foi medida através da bioimpedância elétrica tetrapolar (BIA 310e, Biodynamics, Seattle, WA, EUA) (**Figura 3**), localizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano da UNISUAM. A bioimpedância elétrica mensura a gordura, massa magra e água intra e extracelular e, conseqüentemente, água corporal total. Isso ocorre através da passagem de corrente elétrica de baixa intensidade com uma frequência de 50 kHz (DOS SANTOS et al., 2014).

Os pacientes foram orientados a retirar acessórios metálicos e ingerir no mínimo dois litros de água um dia antes do exame. Foram orientados a não ingerir café e bebidas alcoólicas no mínimo 12 horas antes da execução do exame, não realizar exercícios físicos 12 horas antes e evitar a ingestão de fármacos com ações diuréticas um dia antes do exame. O posicionamento do indivíduo foi em supino, em uma superfície não condutora, permanecendo por um período de descanso de no mínimo 5 min antes de iniciar o exame. Durante todo o exame, os pacientes permaneciam descalços, sem nenhum objeto metálico próximo a eles, com os pés afastados entre 15-30 cm. Foi realizada a higienização da pele com algodão e álcool no local onde foram colocados os eletrodos de superfície 3M (material *pre-gelled* Ag/AgCl). O posicionamento dos eletrodos foram aos pares,

sendo dois no dorso da mão e dois no dorso do pé, todos do lado do mesmo hemicorpo (RODRIGUES et al., 2001; DOS SANTOS et al., 2014).

A resistência e reatância foram calculadas e usadas para estimar massa livre de gordura (FFM), a partir da seguinte equação: $FFM = -4,104 + (0,518 \times \text{altura}^{(2)}/\text{resistência}) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,130 \times \text{reatância}) + (4,229 \times \text{gênero})$: homem = 1, mulher = 0) (RODRIGUES et al., 2001).



Figura 3: Bioimpedância elétrica.
(Fonte: Foto do próprio autor).

5.5.7. Estabilometria (plataforma de força)

No presente estudo, foi utilizada a plataforma de força AccuSway Plus (AMTI, Watertown, MA, EUA), acoplada à um sistema computadorizado para captação do sinal e posterior análise. Os pacientes foram orientados a permanecer na postura ortostática, confortável, alinhados, imóveis, fixando os olhos em um alvo na parede por 30 s. Todos os participantes foram posicionados

em duas condições: 1) olhos abertos e base aberta (OABA), onde os calcanhares foram afastados em 30 cm; e 2) olhos fechados e base fechada (OFBF), onde os pés foram posicionados com menos de 1 cm de distância. Estas condições possuem a finalidade de avaliar o equilíbrio com e sem a participação do campo visual e com e sem a participação da base de sustentação corporal. Com isso, compara-se os extremos, desde a postura considerada mais tranquila à postura mais perturbadora. A ordem de avaliação das posturas para estimar o equilíbrio corporal foi feita por meio de um processo de randomização em blocos, considerando as três visitas de cada paciente; além do mais, de forma aleatória um novo participante tinha igual chance de ser posicionado para uma das posturas de avaliação, independentemente das posturas dos pacientes anteriores (MAINENTI et al., 2011) (**Figura 4**).

Foram mensuradas as seguintes variáveis: amplitude médio-lateral (range X em cm), amplitude ântero-posterior (range Y em cm), área elíptica (área retangular em cm), comprimento (representado pelo DP de X e Y em cm) e velocidade média (cm). Estas medidas foram analisadas no *software* Suite EBG, versão 1.0, localizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano – UNISUAM (LOPES et al., 2014; LIMA et al., 2015).



Figura 4: Estabilometria na posição com os olhos abertos e pés afastados.
(Fonte: Foto do próprio autor).

5.5.8. Avaliação muscular periférica - *Handgrip*

A dinamometria foi utilizada para avaliação da força muscular de preensão palmar ou força de preensão manual (FPM). O equipamento utilizado no procedimento foi o dinamômetro hidráulico isométrico (SH5001, Saehan Corporation, Coreia), devidamente posicionado na mão do lado dominante do corpo (**Figura 5**). Ele é formado por um sistema de aferidores de tensão, constituído por duas barras de aço interligadas. Quando o indivíduo comprime o equipamento através da preensão palmar, promovendo alteração na resistência dos aferidores, conseqüentemente altera-se a voltagem que é diretamente proporcional à força exercida pela preensão (REIS & ARANTES, 2011).

Para padronização, os participantes ficaram sentados com o cotovelo fletido a 90° e o antebraço em posição neutra. Durante o procedimento, feito de forma individual, o examinador antes do início do teste explicava objetivamente a finalidade e o método de realização do mesmo. Os participantes foram orientados a permanecerem sentados em um banco regulável de acordo com a altura, assim como sobre a posição de manutenção do equipamento durante a aferição. Então, seguiu-se a orientação verbal para que realizassem o movimento de preensão com a maior força possível. Foram realizadas três contrações voluntárias máximas, com duração de 5 s e tempo de no mínimo 1 min entre as medidas, evitando a interferência da fadiga durante o teste, sendo o maior valor utilizado para análise. A medida de força obtida é expressa em kg/f. As equações que determinaram os valores de referência estão contidas na **Tabela 3** (REIS & ARANTES, 2011):

Quadro 4: Equações de previstos para força de preensão manual.

Equações para FPM em homens		
Dominante	$39,996 - (0,382 \times \text{Idade}) + (0,174 \times \text{Peso}) + 13,628$	$R^2 = 0,67$
Equações para FPM em mulheres		
Dominante	$39,996 - (0,382 \times \text{Idade}) + (0,174 \times \text{Peso})$	$R^2 = 0,67$

FPM = força de preensão palmar.



Figura 5: Handgrip para a avaliação da força de preensão manual.

(Fonte: Foto do próprio autor).

5.5.9. Avaliação muscular periférica - dinamometria isométrica com eletromiografia de superfície

A força muscular periférica e a resistência à fadiga foram avaliadas através de um equipamento composto pelos seguintes componentes: uma estação de fitness EMK 1500 (Kenkorp, São Paulo, Brasil), um eletromiógrafo de superfície EMG -810 (sistema de EMG do Brasil LTDA, São Paulo, Brasil) e um dinamômetro de tração DIN_TRO (EMG System do Brasil LTDA, São Paulo, Brasil) com conversor analógico digital 14 bits, faixa de 0-200 kg, localizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano (**Figura 6**).

Para o teste de força, o músculo avaliado foi o quadríceps femoral, seguindo as recomendações do grupo SENIAM para o correto posicionamento dos eletrodos no músculo do membro dominante (HERMENS et al., 2000), sendo

realizado o protocolo de carga máxima. O dinamômetro foi posicionado em um ângulo de 90° em relação ao eixo longitudinal da tíbia, sendo fixado na articulação do tornozelo. O protocolo foi constituído de três contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM) com duração de 5 s cada, com intervalo de 30 s entre elas em um período total de 80 s (DOS SANTOS et al., 2014).

O paciente foi orientado a realizar a extensão de joelho, com a maior força isométrica possível. Seu posicionamento foi sentado com as mãos cruzadas sobre o tórax, com o tronco ereto ajustado pelo encosto a fim de permitir o ângulo de 90° para a flexão de quadril. A célula de carga foi acoplada a um sistema computadorizado, onde foi transferido o sinal. Foram utilizados dois monitores, no qual um ficou voltado para o paciente para ele obter o *feedback* visual do seu desempenho. Para análise da resistência à fadiga, foi utilizada a eletromiografia de superfície do músculo vasto medial (VM) do membro inferior dominante através do eletromiógrafo de superfície com 8 canais a partir do sinal bruto. Posteriormente à higienização da pele com algodão e álcool, foram posicionados eletrodos de superfície monopolares (circulares, material *pre-gelled* Ag/AgCl). Estes ficaram em pares na direção das fibras musculares com distância de 1 cm, havendo um eletrodo de referência no maléolo lateral do membro contralateral (SILVA et al., 2012). O teste de *endurance* consistiu de uma contração sustentada por 60 s usando 50% da maior CIVM obtida no teste de força.

Foi aplicada a frequência de aquisição de 1000 Hz, filtro passa alta de 20 Hz, filtro passa baixa de 500 Hz e um filtro de 60 Hz para impedir as interferências da rede elétrica. Os processamentos e armazenamentos foram feitas no programa

Suite MYO (PhD² Consultoria e Sistemas Ltda, RJ, Brasil) para Windows XP[®] (Microsoft[®] Corporation) (DOS SANTOS et al., 2014).

A raiz média quadrática (RMS) e a frequência mediana do sinal (MDF) do eletromiográfico foram registradas em função do tempo durante o teste de *endurance*. Os ângulos das retas de regressão dos valores de RMS e MDF foram utilizados para representar a tolerância à fadiga dos pacientes. A RMS está relacionada com o número de unidades motoras ativadas (amplitude do sinal), enquanto a MDF está relacionada com o velocidade de condução dos potenciais de ação. Consequentemente, a fatigabilidade muscular é precisamente proporcional à inclinação da RMS e inversamente proporcional à inclinação da MDF. Foram utilizadas, para as análises, a força máxima, a RMS e a MDF (FERREIRA et al., 2010).



Figura 6: Dinamometria isométrica.

(Fonte: Foto do próprio autor).

5.5.10. Teste de caminhada de seis minutos (TC6M) (ANEXO 8 – Escala de Borg Modificada)

Para a execução do TC6M, neste estudo, o paciente foi orientado previamente a usar tênis e roupa confortável. Posteriormente foi utilizado um corredor de 30 m, demarcado a cada 3 m e o paciente foi orientado a caminhar o mais rápido possível, mas sem correr, durante um período total de 6 min. Foram verificadas a SpO₂, FC, escala modificada de Borg e PA no repouso e ao final do teste. Foram realizados dois testes com intervalo de 30 min entre eles. A distância selecionada foi a que o paciente apresentasse melhor desempenho. Isto se fundamenta na redução do efeito aprendizagem. Posteriormente, os dados encontrados foram associados ao previsto de Britto et al. (2013), de acordo com idade, sexo, altura e peso corporal de cada indivíduo (ATS, 2002).

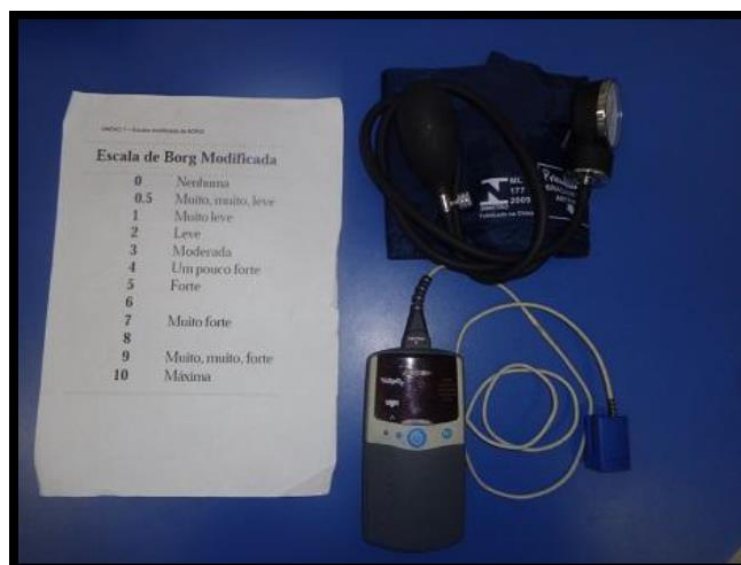


Figura 7: Instrumentos utilizados para realizar o TC6M.

(Fonte: Foto do próprio autor).

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi encaminhado e aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNISUAM, seguindo as recomendações da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece os preceitos éticos para a pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012), sob o número CAAE 53384316.6.0000.5235 (**ANEXO 1**).

Antes da realização de qualquer procedimento, todos os voluntários foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o TCLE. As informações obtidas serão mantidas em sigilo absoluto. Foi garantido o anonimato, a privacidade do paciente e a não utilização das informações em prejuízo dos indivíduos.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1. Artigo aceito para publicação na revista *Journal of Bodywork and Movement Therapies*

Journal of Bodywork & Movement Therapies
THE EFFECTIVENESS OF A THERAPIST-ORIENTED HOME REHABILITATION
PROGRAM FOR A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE STUDY
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	THE EFFECTIVENESS OF A THERAPIST-ORIENTED HOME REHABILITATION PROGRAM FOR A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE STUDY
Article Type:	Case Report
Section/Category:	Prevention and Rehabilitation
Keywords:	Acromegaly; Muscle dysfunction; Rehabilitation; Exercise
Corresponding Author:	Aginaldo Lopes BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Aginaldo Lopes, MD, Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Aginaldo Lopes, MD, Ph.D. Tatiana Rafaela Lemos Lima, PT, MSc. Leandro Kasuki, MD, Ph.D. Monica Roberto Gadelha, MD, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	SUMMARY Background Acromegaly causes numerous functional limitations that negatively impact patients' performance of activities of daily living (ADLs) and contribute to the deterioration of health-related quality of life (HRQoL). Thus, the purpose of the present case study was to evaluate the effect of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) for a patient with acromegaly. Case description We report the case of a 53-year-old man who was diagnosed with primary acromegaly 17 years ago. He complained of difficulties performing tasks that involved his hands, pain in the lower limbs, and fatigue when he climbed a few flights of stairs. Although he performed ADLs independently, he reported some difficulties or discomfort when performing them. Intervention and outcome The patient underwent a booklet-guided physical exercise program that lasted two months (three times per week, 60 minutes per session). The activities included overall stretching and muscle strengthening and endurance exercises, along with aerobic conditioning through functional circuit training. After two months of exercise, he reported improved HRQoL as assessed with the Acromegaly Quality of Life Questionnaire, with increases in quadriceps muscle strength and 6-minute walking distance. However, none of these benefits remained when the patient was assessed

	after a 1-month washout period. Conclusion This study showed that patients with acromegaly may benefit markedly from TOHR, which could provide a novel therapeutic approach as an adjunct to hormone control therapy.
--	--

**THE EFFECTIVENESS OF A THERAPIST-ORIENTED HOME REHABILITATION
PROGRAM FOR A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE STUDY**

Tatiana Rafaela Lemos Lima, PT, MSc. ^a; Leandro Kasuki, MD, Ph.D. ^{b, c}; Monica Roberto Gadelha, MD, Ph.D. ^{b, c}; Agnaldo José Lopes, MD, Ph.D. ^{d, *}

^a) *Rehabilitation Sciences Post-graduate Program, Centro Universitário Augusto Motta (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil*

^b) *Neuroendocrinology Research Center/Endocrinology Section, Medical School and Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil*

^c) *Neuroendocrine Unit, Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil*

^d) *Post-graduate Program in Medical Sciences, School of Medical Sciences, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil*

*** Corresponding author:** Agnaldo José Lopes. Rua Araguaia, 1266, Block 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Phone and fax numbers: +55 21 21 2576 2030. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

SUMMARY

Background: Acromegaly causes numerous functional limitations that negatively impact patients' performance of activities of daily living (ADLs) and contribute to the deterioration of health-related quality of life (HRQoL). Thus, the purpose of the present case study was to evaluate the effect of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) for a patient with acromegaly.

Case description: We report the case of a 53-year-old man who was diagnosed with primary acromegaly 17 years ago. He complained of difficulties performing tasks that involved his hands, pain in the lower limbs, and fatigue when he climbed a few flights of stairs. Although he performed ADLs independently, he reported some difficulties or discomfort when performing them.

Intervention and outcome: The patient underwent a booklet-guided physical exercise program that lasted two months (three times per week, 60 minutes per session). The activities included overall stretching and muscle strengthening and endurance exercises, along with aerobic conditioning through functional circuit training. After two months of exercise, he reported improved HRQoL as assessed with the Acromegaly Quality of Life Questionnaire, with increases in quadriceps muscle strength and 6-minute walking distance. However, none of these benefits remained when the patient was assessed after a 1-month washout period.

Conclusion: This study showed that patients with acromegaly may benefit markedly from TOHR, which could provide a novel therapeutic approach as an adjunct to hormone control therapy.

KEYWORDS: Acromegaly; Muscle dysfunction; Rehabilitation; Exercise

INTRODUCTION

Acromegaly is a rare, chronic, disabling disease of endocrine origin that causes several debilitating systemic dysfunctions due to the excessive production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) (Gadelha et al., 2017).

In 98% of cases, the disease is caused by a sporadic somatotropinoma. Sporadic somatotropinomas are tumors of monoclonal origin. A mutation that activates the alpha subunit of stimulatory G protein (sgp) is the most common genetic alteration, and it is found in approximately 40% of patients. Somatotropinomas include macro- (≥ 1 cm) and microadenomas (< 1 cm); purely GH-secreting tumors (60% of cases), mixed tumors (GH, prolactin, thyroid-stimulating hormone and/or corticotrophin) and occasionally pituitary carcinomas (fewer than 20 published cases); and, even more rarely, hypothalamic neoplasms secreting growth hormone-releasing hormone (GHRH), which stimulates the pituitary gland's production of GH. However, there may occasionally be secondary causes or ectopic sources of excessive GHRH. Typical secondary sources include malignant neoplasms of the adrenals, lungs and pancreas; more rarely, GHRH is secreted by neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract, such as gastrinomas and insulinomas. GH-secreting ectopic tumors (pancreatic islet tumors and non-Hodgkin's lymphoma) occur very rarely (Chanson and Salenave, 2008; Chanson et al., 2009).

In a smaller percentage of cases (5%), the disease may be inherited, as is the case with multiple endocrine neoplasia syndromes type 1 and type 4, Carney complex, and familial isolated pituitary adenoma (FIPA), including its subtype, isolated familial somatotropinoma (IFS) (Gadelha et al., 2017; Marques et al., 2017). There are anecdotal reports of the disease being caused by an overdose of GH during treatment for children who do not produce this

hormone and in athletes who use GH as a drug to improve muscle performance (Macintyre 1987; Karges et al. 2004).

Chronic exposure to GH and IGF-I has multisystemic repercussions, with changes in metabolic parameters, body composition, cardiac function, pulmonary function, muscle function and exercise capacity, among other effects (Dantas et al., 2013; Hatipoglu et al., 2014; Volschan et al., 2017). IGF-I is produced primarily by the liver (which is responsible for $\approx 75\%$ of circulating IGF-I) in response to elevated GH levels and, to a lesser extent, to endocrine stimulation of insulin in the liver (Aguirre et al., 2016). Additionally, IGF-I provides an inhibitory feedback signal for GH secretion in the hypothalamus, stimulating the production of somatostatin in the pituitary (Ohlsson et al., 2009). IGF-I is also produced locally in various body tissues, including cartilaginous cells (Aguirre et al., 2016). The availability of IGF-I is tightly regulated by insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) (Rajpathak et al., 2009). Elevated levels of IGF-I affect several metabolic pathways, via (1) competition with insulin for the insulin receptor, resulting in diabetes mellitus; (2) general somatic hypertrophy (e.g., macroglossia, cardiomegaly, large kidneys and bulky skeletal muscles); and (3) binding to insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), which is a tyrosine kinase receptor that causes the phosphorylation and activation of various intracellular signaling pathways, including the activation of the AKT pathway, resulting in the growth and proliferation of somatic cells (Cruzat et al., 2008; Aguirre et al., 2016; Adigun and Mesfin, 2017).

Many of the clinical manifestations of acromegaly are common to other, more prevalent diseases, and diagnosis is often delayed by approximately 8 to 10 years after the onset of the first signs and symptoms (Brue and Castinetti, 2016). Adult patients with acromegaly display characteristic features of forehead protrusion, nose and lip augmentation,

nasolabial sulcus accentuation, prognathism, and enlarged hands and feet (Adigun and Mesfin, 2017). Acromegaly can lead to visceromegaly, hypertension, arrhythmias, cardiomyopathy, diabetes mellitus, ventilatory dysfunction, sleep apnea, osteoarthritis and compressive neuropathies (Colaco et al., 2004; Pivonello et al., 2017). These patients may also present with general fatigue, headache, visual changes, hyperhidrosis, acanthosis nigricans, hypopituitarism, hyperprolactinemia, nephrocalcinosis and an increased incidence of colon and thyroid cancer (Table 1) (Colao et al., 2004). The clinical diagnosis is confirmed biochemically by an elevated IGF-I level for age and a nadir serum GH concentration higher than 1.0 µg/L following an oral glucose tolerance test (Katznelson et al., 2014). The assessment of tumor volume and extent is based on imaging studies using magnetic resonance imaging or computed tomography of the sella turcica (Melmed et al., 2005). The goals of treatment are to correct (or prevent) tumor compression by excision, reduce GH and IGF-I levels to normal, control symptoms, improve quality of life and reduce mortality (Cordido et al., 2013, Leopoldo et al., 2017). Transsphenoidal surgery is the treatment of choice, with exceptions for patients who have a clinical contraindication or who decline the procedure or for cases of almost entirely unresectable tumors (e.g., those with an epicenter within the cavernous sinus) (Katznelson et al., 2014). When surgery fails to correct GH/IGF-I hypersecretion, adjuvant drug treatment is indicated. At present, there are three classes of drugs available for the treatment of acromegaly: somatostatin receptor ligands, dopaminergic agonists, and GH receptor antagonists (Giustina et al., 2014, Katznelson et al., 2014). Radiation therapy is currently proposed as a third-line treatment (Chanson et al., 2009; Leopoldo et al., 2017). The prognosis of acromegaly has improved in recent years. However, even when patients are cured or their disease is well controlled, sequelae often remain (Leopoldo et al., 2017).

PLACE TABLE 1 HERE

There are innumerable functional limitations that negatively affect the ability of patients with acromegaly to perform activities of daily living (ADLs) and contribute to the deterioration of their health-related quality of life (HRQoL). The dysfunctions that occur in acromegaly mainly involve the bones, joints and muscles, and these structures are affected in almost all cases (Lopes et al., 2014; Lopes et al., 2014; Mazziotti et al., 2018). In patients with acromegaly, progressive damage to the articular and musculoskeletal systems occurs, causing temporomandibular joint dysfunction, hypertrophic arthropathy, chondrocalcinosis, limitations of joint mobility, genu varum, acroparesthesias, carpal tunnel syndrome, thoracic spine kyphoscoliosis, intermittent claudication (lumbar spinal stenosis) and proximal myopathy (Colao et al., 2004; Chanson and Salenave, 2008; Pivonello et al., 2017). Acromegaly is associated with significant alterations in both peripheral muscle strength and endurance; these patients have reduced muscle strength despite the marked muscular hypertrophy described in previous skeletal muscle biopsy studies (Nagulesparen et al., 1976; Guedes da Silva et al., 2013; Lopes et al., 2015). Acromegalic arthropathy affects both the axial and peripheral joints; the knee is the joint most often involved, followed by the shoulder, hip, ankle, elbow and hand joints (Colao et al., 2004; Scacchi and Cavagnini, 2006). Consequently, joint pain had been described in up to 90% of acromegalic patients and negatively impacts their HRQoL (Crespo et al., 2017).

In acromegaly, arthropathy progresses inexorably and unpredictably to advanced stages in smaller ways; it is not influenced by effective treatment of the disease, except in the case of diffuse joint symptoms and pain at some sites (Chanson and Salenave, 2008; Chanson

et al., 2009). In terms of skeletal muscle, two recent studies showed a paradoxical reduction in muscle mass and an increase in proximal muscle fatigue in patients who achieved biochemical control of acromegaly (Bredella et al., 2017; Füchtbauer et al., 2017). However, to the best of our knowledge, no controlled trial has investigated the effects of effective treatment of the disease on muscle function, as determined by measures of skeletal muscle performance. Given the advances in the treatment of acromegaly, it seems appropriate to assess the impact of these costly interventions on physical performance and functional abilities in patients with varying degrees of GH/IGF-I control. Despite the important functional limitations resulting from the involvement of the osteomyoarticular system, rehabilitation programs are not currently recommended for this patient population.

In recent years, HRQoL has been considered as an important factor in the clinical management of acromegaly (Crespo et al., 2017). In these patients, HRQoL is impaired even after clinical treatment and the normalization of the target biochemical values, i.e., GH and IGF-I, which suggests that new therapeutic approaches should be sought to improve functionality (Geraedts et al., 2017, Kyriakakis et al., 2017, Webb et al., 2017). Several investigators have hypothesized the possible benefits of ADL rehabilitation for patients with acromegaly, tracing the profile of changes that occur in this population throughout life and identifying the most important points and the main deficiencies and discomforts reported. However, only two studies have objectively evaluated the contributions of regular physical exercise to the physical and cardiovascular performance of acromegalic patients with the aim of characterizing the importance of physical activity in cases of physical and emotional impairments (Hatipoglu et al., 2014; Hatipoglu et al., 2015). Despite these studies, data on physical performance in acromegaly are limited, and physiotherapeutic approaches to such dysfunctions and with their impacts on patient well-being are still poorly established (Dantas

et al., 2013, Guedes da Silva et al., 2013, Lopes et al., 2015). We believe that individuals with acromegaly may benefit from a protocol of physiotherapeutic treatment directed towards controlling functional limitations. Thus, the purpose of this case study was to evaluate the effect of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) for a patient with acromegaly.

METHODS

CASE DESCRIPTION

A 53-year-old male with a body mass index of 25.7 kg/m² was enrolled in TOHR. He had been diagnosed with primary acromegaly 17 years prior, when he started experiencing severe headaches, arthralgia and enlargement of the hands, feet and face. At that time, the patient underwent computerized tomography of the skull and magnetic resonance imaging of the sella turcica, which revealed a GH-secreting pituitary macroadenoma measuring 1.3 x 1.7 x 1.5 cm, with no evidence of invasion or compression of neighboring structures. The diagnosis of active acromegaly was confirmed based on high levels of IGF-I in the blood (224% above the upper limit of the normal range) and high levels of GH (61.1 µg/L) that were not suppressed to <1 ng/mL following documented hyperglycemia during an oral glucose tolerance test (Katznelson et al., 2014). The patient had enlarged lips, an enlarged nose and forehead, excessive sweating and periarticular edema. He also had a diagnosis of difficult-to-control diabetes mellitus. His personal history included dyslipidemia, degenerative disc disease (DDD) of the lumbosacral spine and amputation of the right 5th toe due to peripheral neuropathy. He had no carpal tunnel syndrome. A transthoracic echocardiogram showed minimal mitral regurgitation, thyroid ultrasonography showed hypoechoic nodules, and colonoscopy showed no alterations.

He underwent transsphenoidal surgery as the primary treatment but was not cured. He was then treated with short-acting octreotide followed by octreotide LAR to a dose of 30 mg every four weeks without achieving disease control. He then underwent radiotherapy (total dose 50 Gy), restarted octreotide LAR afterwards, and achieved disease control (serum levels of GH and IGF-I of 0.39 $\mu\text{g/L}$ and 66% below the upper limit of normal, respectively). Currently, the patient is using octreotide LAR 30 mg every four weeks, in addition to metformin, repaglinide and NPH insulin. The patient was right-handed and complained of difficulty performing tasks involving the hands. He reported pain in his lower limbs and fatigue when he climbed a few flights of stairs. Although he was able to perform ADLs independently, he reported some difficulty or discomfort when performing them. During the physiotherapeutic evaluation, the patient had the following vital signs: blood pressure of 120/80 mmHg, heart rate of 80 beats per minute, respiratory rate of 13 breaths per minute, peripheral oxygen saturation of 98%, and modified Borg scale score of 0. On physical examination, bilateral pain was identified in the upper limbs (specifically in the shoulders) and in the lower limbs (specifically in the legs). The patient presented with thoracic hyperkinesia. The range of motion evaluation showed that the joints were preserved.

INTERVENTION AND OUTCOME

To define the patient's physical activity level, the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was applied (Matsudo et al., 2001); he was classified as sedentary. To screen for cognitive function, the patient underwent the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Brucki et al., 2003), which evaluates spatio-temporal orientation, attention, memory, language, calculation and coordination; the total score for between five and eight years of schooling is 26, and our patient reached the maximum score. The patient was

assessed to determine the presence of the following criteria that would exclude him from participating in the intervention protocol: significant limitations due to osteoarthropathy that would prevent him from performing the proposed activities; any orthopedic surgery in the previous year; inability to perform the 6-minute walk test (6MWT); significant cognitive alteration; uncontrolled hypertension; use of psychotropic drugs; and the presence of untreated hypothyroidism or hypocortisolism (Hubble et al., 2014). Upon entering the intervention protocol, the patient was evaluated by a cardiologist, a neurologist, a rheumatologist and an endocrinologist to ensure that he did not have any contraindications to exercise.

After a physical therapy evaluation, the patient underwent a booklet-guided physical exercise program that lasted two months (3 times per week with a duration of 60 minutes per session). Activities included overall stretching and strengthening (flexion, extension, adduction and abduction movements) and muscular endurance exercises (exercises involving open and closed kinetic chains), along with aerobic conditioning using a functional circuit (Figures 1–7). The patient was evaluated at 3 different timepoints (baseline, after 8 weeks of training, and after a 4-week washout period with no treatment); thus, he served as his own control. The physiotherapist contacted the patient by phone weekly to follow the progression of the treatment. Throughout the implementation of the protocol, the patient regularly attended his follow-up visits with the multidisciplinary team. Moreover, there was no change in pharmacological treatment throughout this period.

PLACE FIGURES 1, 2, 3, 4, 5, 6 AND 7 HERE

To measure the results, the patient underwent HRQoL, general fatigue, peripheral muscle strength and functional capacity assessments. HRQoL was evaluated using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL), a simple and validated disease-specific instrument for acromegaly that contains 22 items divided into two scales: one that evaluates physical aspects (eight items) and another that evaluates psychological aspects (14 items) (Badia et al., 2004). Each item on the AcroQoL has five possible answers, and the maximum score of 110 reflects the best possible HRQoL, while the minimum score of 22 reflects the worst HRQoL possible. Overall fatigue was assessed using the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) questionnaire, a specific scale for evaluating fatigue in chronic disease. It comprises 13 questions with responses ranging from 0 to 4; the higher the score, the less general fatigue is present (Randazzo et al., 2017). Hand grip strength was assessed using an isometric hydraulic dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea); the patient was instructed to perform three maximum voluntary contractions with an interval of 60 seconds between them; the highest value was then used for the isometric handgrip strength (iHGS) analysis (Neves et al., 2017). Lower limb functionality was assessed using the Lower Extremity Functional Scale (LEFS), a self-administered questionnaire with 20 questions, each of which is scored on a range from 0 (extremely difficult) to 4 points (no difficulty); the sum of all items generates a maximum total of 80 points, and the higher the score is, the better the integrity of the lower limbs (Pua et al., 2009). Quadriceps muscle function was evaluated using an isometric dynamometer (model DIN-TRO, EMG Systems of Brazil LTDA, Brazil); the patient was instructed to cross his arms over his thorax while the seat was adjusted to allow 90 degrees of flexion at the hip joint (Dos Santos et al., 2014). The 6MWT was performed in duplicate with at least 30 minutes of rest between evaluations, using a 30-meter corridor with a smooth surface that was

marked every 3 meters; the step-by-step approach to the 6MWT was recommended in a previous publication (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002).

After the physical therapy follow-up, improvements were observed in several physical and psychological aspects. The results at baseline, after two months of exercise and after 1 month of washout are shown in Table 2. After 2 months of exercise, the patient's HRQoL improved, as shown on the AcroQoL; the patient presented a higher total score and higher scores on the physical, psychological and appearance components, despite the absence of increases in the scores related to interpersonal relationships. There was a considerable increase in quadriceps muscle strength and an increased score on the LEFS scale, which also assesses lower limb functionality. The 6-minute walking distance (6MWD) increased considerably after 8 weeks of exercise (90 meters), despite only slight improvements in general fatigue as assessed by the FACIT-F. The iHGS showed no differences after the rehabilitation period in either the dominant or the non-dominant hand.

PLACE TABLE 2 HERE

DISCUSSION

Functional rehabilitation is the branch of health science that assists in the empowerment of the individual with dysfunction by improving functionality in the presence of abnormalities (Steiner et al., 2002). Despite its importance, functional rehabilitation is still minimally used in cases of acromegaly, where there are usually many limitations, and the treatment is mostly limited to the hormonal control of disease activity (Hatipoglu et al., 2015). In terms of musculoskeletal and neurological symptoms, our patient suffered intense headaches and

arthralgias at the time of diagnosis, having developed DDD of the lumbosacral spine and muscular dysfunction. Thus, we think that early treatment in the form of resection of the hypophysis tumor and biochemical control at least minimized the effects of tumoral compression in the skull and extracranial symptoms of the illness (Chanson and Salenave, 2008). Our patient had good adherence to the rehabilitation program; he performed all the exercises specified by the physiotherapist and completed all the scheduled exercise sessions. It is worth noting that we evaluated the impact of TOHR as an adjunctive measure; we did not make any changes to either the medical treatment that the patient was receiving or to his lifestyle beyond the exercises.

Muscle dysfunction is present in many acromegalic patients (Colao et al., 2004; Lopes et al., 2015). Our patient showed a baseline quadriceps muscle strength value that was slightly above the median described in the sample evaluated by Guedes da Silva et al. (2013), suggesting that he did not have a severely disabling muscular disease. After 2 months of exercise, quadriceps muscle strength increased by 30%; however, a 20% drop was detected during the washout period, showing the importance of maintaining rehabilitation in this patient population. More recently, a study evaluated the role of regular exercise in muscle function in a population of patients with acromegaly using handgrip and the sit and reach test (SRT) to assess muscle strength and flexibility, respectively (Hatipoglu et al. 2015). The study group exercised 3 days a week for 3 consecutive months, and each 75-minute exercise session consisted of warm-up, cardio, strength, balance, and stretching exercises. After 3 months of exercise, Hatipoglu et al. (2015) observed an increase in SRT compared with baseline values ($P = 0.004$), although they did not notice any significant changes in handgrip, as seen in our study. It is worth noting that despite similarities in the protocols of the two studies, our study used TOHR, while the study by Hatipoglu et al. (2015) used a regimen that

was directly supervised in the hospital (outpatient). Several studies have shown that hospital (outpatient) and TOHR exercise training programs are equally effective at improving exercise capacity and HRQoL in several clinical conditions, although TOHR offers the advantages of better adherence and a shorter period (Clawson et al., 2017; Su et al., 2017; Wuytack et al., 2017).

In our study, the differences in the observed results among the muscle groups targeted by the physiotherapeutic approach can be explained by the fact that the musculature of the hands and arms is subject to complications of acromegaly (such as carpal tunnel syndrome and swelling of the hands and fingers), which compromises the results of rehabilitation (Füchtbauer et al., 2017). Interestingly, in acromegaly, there is hypertrophy of the type I fibers and atrophy of the type II fibers, which generates significant functional alterations and reductions in muscle strength and endurance (Nagulesparen et al., 1976; Miller et al., 2008; Guedes da Silva et al., 2013). This is because the size of the muscle fibers does not translate into strength gain, and as a result, there is a significant deficit in muscle function (Miller et al., 2008; Guedes da Silva et al., 2013). In addition to the intrinsic changes in muscle fibers, other factors also contribute to peripheral muscle weakness in this condition, including the direct effect of GH and IGF-I on the muscles, the physical inactivity inherent to the disease and the metabolic changes associated with the disease, such as hypothyroidism, hypoadrenalism and diabetes (Colao et al., 2004; Guedes da Silva et al., 2013; Walchan et al., 2015). Although GH promotes protein synthesis, it increases fluid retention without any improvement in muscle mass or strength; however, IGF-I participates in the formation, maintenance and regeneration of the musculoskeletal system and contributes to the proliferation of myoblasts, myogenic differentiation and muscular hypertrophy (Fernandez and Roith, 2005; Freda et al., 2008). Moreover, there are still significant joint alterations that

negatively impact the performance of the musculoskeletal system. Enlargement of the joint spaces, the formation of osteophytes, bone proliferation at the sites of tendon fixation and deposits of periarticular calcium on the surface of the bone have been reported; in the more advanced stages of acromegaly, there is narrowing of the joint spaces, osteophytosis and bone cyst formation (Scacchi and Cavagnini, 2006; Chanson and Salenave, 2008; Killinger et al., 2012). These changes culminate with the thickening and overgrowth of cartilage, making patients more prone to the development of secondary osteoarthropathy and joint instability, especially in joints that support more weight.

More than 50% of patients with acromegaly exhibit altered glucose metabolism at diagnosis, which may persist if acromegaly is not controlled (Alexopoulou et al., 2014; González et al., 2018). GH-induced insulin resistance, impairment of β -cell function and increased gluconeogenesis are considered to be the major mechanisms accounting for glucose intolerance in patients with acromegaly (Alexopoulou et al., 2014; Hannon et al., 2017). Our patient had difficult-to-control diabetes mellitus prior to rehabilitation, which may have contributed to his osteomyoarticular dysfunction (Colao et al., 2004; Guedes da Silva et al., 2013). Upon entering the intervention protocol, however, his acromegaly was controlled, and he had normal glucose levels. Since rigorous glycemic control was maintained throughout the duration of the physical therapy program (data not shown), we attributed the improvements only to physical therapy.

The 6MWT is considered a good test to use with acromegaly patients in clinical practice; in addition to being easy to administer and inexpensive, it provides a submaximal measure that satisfactorily reflects the individual's limitations in ADLs (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002; Lopes et al., 2015). After 2 months of physical exercise, our patient showed a 90-meter increase in

6MWD, which was well above the minimal clinically important difference (MCID) reported in healthy older adults, which is approximately 50 meters (Pereira et al. 2006). As with quadriceps muscle strength, it is important to note that the values that our patient achieved did not persist after the 1-month washout, which highlights the importance of maintaining regular physical activity in this patient population. Interestingly, when Hatipoglu et al. (2015) examined the effects of 3 months of regular physical exercise in 11 patients with acromegaly and evaluated exercise tolerance using ergometry, they found increases in maximal oxygen uptake and in the time taken to complete the Bruce protocol ($P = 0.003$ and $P = 0.004$, respectively), in addition to a reduction in heart rate during warm-up for the test ($P = 0.04$), relative to baseline values. However, the authors did not investigate the impact of rehabilitation on ADLs and patients' functionality and thus failed to propose any recommendations regarding appropriate levels of physical activity for this population. These results point to an improvement in functional capacity after a period of exercise, whether evaluated through a submaximal test (which is the case for our patient) or a maximal test as evaluated by Hatipoglu et al. (2015). In acromegaly, several changes may be involved in reduced functional capacity beyond decreased peripheral muscle strength and endurance, including other conditions, such as arthropathy, metabolic abnormalities, cardiovascular disease and respiratory dysfunction (Colao et al., 2004). In these patients, arthropathy is undoubtedly the most important cause of morbidity and functional disability, caused by both direct action of the GH/IGF-I axis and secondary degenerative changes (Colao et al., 2004; Killinger et al., 2012). Another aspect that should be considered involves the acromegaly related changes in general fatigue and the integrity of lower limbs. Homem et al. (2017) and Lopes et al. (2015) investigated fatigability and functionality and observed a propensity for general fatigue among these individuals. Our patient presented slightly better FACIT-F and

LEFS scores soon after the end of the exercise program, although these values may be below the MCID expected for patients with acromegaly. A possible explanation for the discrete changes in the FACIT-F and LEFS scales may be the subjective nature of these measures, in contrast with the isometric dynamometer and the 6MWT, which provide objective measures.

The impact of acromegaly on HRQoL has been increasingly discussed. Acromegaly causes many physical dysfunctions and psychological changes that inevitably affect HRQoL (Crespo et al., 2017). Although acromegaly patients show a more impaired HRQoL when the disease is active, some studies have detected losses in HRQoL despite long-term biochemical remission, and much of the HRQoL deterioration was explained by impaired physical function (Biernasz et al., 2004, Tiemensma et al., 2011, Kyriakakis et al., 2017). Aspects such as pain, reduced muscle strength, altered body image and depression strongly influence the perception of HRQoL, and consequently, these patients have great restrictions in ADLs (Webb et al., 2002; Miller et al., 2008). More recently, Chin et al. (2017) found that medical treatment with octreotide over a 24-week period in 58 patients with acromegaly had a limited impact on HRQoL, as assessed with the AcroQoL. Taken together, these findings indicate that new therapeutic approaches may be important as adjuvant methods for improving the HRQoL of patients with acromegaly.

In our case study, the patient showed a 6.9-points improvement in the total AcroQoL score after 2 months of physical exercise; this value was above the MCID reported by Caron et al. (2016), who determined the MCID in a cohort of acromegalics based on a change in the total AcroQoL score (improvement) of $> 50\%$ of the baseline standard deviation. Interestingly, Hatipoglu et al. (2014) investigated the effects of 3 months of regular physical exercise (warming up, cardio, strength, balance and stretching) on HRQoL, self-esteem, body perception and depression. Similar to our findings, they observed a higher total AcroQoL

score in their cohort of 11 patients after 3 months of exercise; the patients' median score increased from 64 to 74 points, although the change was not statistically significant ($P = 0.2$). In addition, Hatipoglu et al. (2014) observed improvements in specific aspects of the AcroQoL. When we evaluated the specific domains of the AcroQoL in our patient, we observed that the physical and mental components demonstrated increased scores after the therapeutic approach but returned to baseline after the 1-month washout period.

A critical analysis of the limitations of this case study is warranted. First, case studies are particularly weak within the hierarchy of research because the information they provide has not been tested using rigorous scientific means; however, case studies are informative and relevant to the area of clinical practice from which they originate (Bolton, 2014). Second, case studies are characterized by a single-study design, anecdotal data collection and lack of statistical analysis. Third, we did not perform knee isokinetic dynamometry, which is the gold standard for the assessment of peripheral muscle function (Neil et al., 2013). Finally, the evaluation of exercise tolerance with a cardiopulmonary exercise test could provide more reliable measurements of the benefits of TOHR (American Thoracic Society and American College of Chest Physicians, 2003). Despite these limitations, this case study can serve as a starting point for the design of longitudinal studies to establish the strength of recommendations for physiotherapeutic rehabilitation in a large number of patients with acromegaly, whether active or controlled.

CONCLUSION

The present case study shows that patients with acromegaly may benefit significantly from TOHR. Considering the current advances in functional rehabilitation, it is critical to identify

its importance in this group of patients and its long-term benefit as an adjuvant to hormonal control therapy.

Conflict of interest

The authors would like to disclose that there is no conflict of interest associated with producing this case report.

Ethical guidelines

The entire protocol followed the recommendations for human research provided in the Declaration of Helsinki. The patient signed an informed consent form, which was previously approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center under number CAAE-53384316.6.0000.5235.

REFERENCES

- Adigun, OO, Mesfin, FB, 2017. Acromegaly. StatPearls Publishing, Treasure Island. StatPearls [Internet].
- Aguirre, A.G., Rodríguez De Ita, J., de la Garza, R.G., Castilla-Cortazar, I., 2016. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J. Transl. Med.* 14, 3.
- Alexopoulou, O., Bex, M., Kamenicky, P., Mvoula, A.B., Chanson, P., Maiter, D., 2014. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: a study in 148 patients. *Pituitary* 17 (1), 81–89.
- American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing, 2003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167 (2), 211–277.

- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002. ATS statement: guidelines for the six minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 166 (1), 111–117.
- Badia, X., Webb, S.M., Prieto, L., Lara, N., 2004. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual. Life Outcomes* 2, 13.
- Biermasz, N.R., van Thiel, S.W., Pereira, A.M., Hoftijzer, H.C., van Hemert, A.M., Smit, J.W., et al., 2004. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (11), 5369–5376.
- Bolton, J., 2014. Evidence-based case reports. *J. Can. Chiropr. Assoc.* 58 (1), 6–7.
- Bredella, M.A., Schorr, M., Dichtel, L.E., Gerweck, A.V., Young, B.J., Woodmansee, W.W., et al., 2017. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102 (11), 4218–4225.
- Brucki, S.M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H., 2003. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq. Neuropsiquiatr.* 61 (3-B), 777–781.
- Brue, T., Castinetti, F., 2016. The risks of overlooking the diagnosis of secreting pituitary adenomas. *Orphanet. J. Rare Dis.* 11 (1), 135.
- Caron, P.J., Bevan, J.S., Peterseim, S., Houchard, A., Sert, C., Webb, S.M.; et al., 2016. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study. *Pituitary* 19 (2), 149–157.
- Chanson, P., Salenave, S., 2008. Acromegaly. *Orphanet J. Rare Dis.* 3, 17.
- Chanson, P., Salenave, S., Kamenicky, P., Cazabat, L., Young, J., 2009. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23 (5), 555–574.

- Chin, S.O., Chung, C.H., Chung, Y.S., Kim, B.J., Kim, H.Y., Kim, I.J., et al., 2017. Change in quality of life in patients with acromegaly after treatment with octreotide LAR: first application of AcroQoL in Korea. *BMJ Open* 5 (6): e006898.
- Clawson, L.L., Cudkowicz, M., Krivickas, L., Brooks, B.R., Sanjak, M., Allred, P., et al., 2017. A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* [Epub ahead of print]
- Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Lombardi, G., 2004. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* 25 (1), 102–152.
- Cordido, F., García Arnés, JA, Marazuela Aspiroz, M., Torres Vela, E .; Neuroendocrinology group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition, 2013. Practical guide to diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinol Nutr.* 60 (8): 1-457.
- Crespo, I., Valassi, E., Webb, S.M., 2017. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary* 20 (1), 185–188.
- Cruzat, V.F., Donato, J.J., Tirapegui, J., Schneider, C.D., 2008. Growth hormone and physical exercise: current considerations. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 44 (4), 549–562.
- Dantas, R.A., Passos, K.E., Porto, L.B., Zakir, J.C., Reis, M.C., Naves, L.A., 2013. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 57 (7), 550–557.
- Dos Santos, W.T., Rodrigues, E.C., Mainenti, M.R.M., 2014. Muscle performance, body fat, pain and function in the elderly with arthritis. *Acta Ortop. Bras.* 22 (8), 54–58.
- Fernandez, A.M., LeRoith, D., 2005. Skeletal muscle. *Adv. Exp. Med. Biol.* 567, 117–147.

- Freda, P.U., Shen, W., Reyes-Vidal, C.M., Geer, E.B., Arias-Mendoza, F., Gallagher, D., et al., 2009. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon X-ray absorptiometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (8), 2880–2886.
- Füchtbauer, L., Olsson, D.S., Bengtsson, B.Å., Norman, L.L., Sunnerhagen, K.S., Johansson, G., 2017. Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol.* 177 (2), 217–226.
- Gadelha, M.R., Kasuki, L., Korbonits, M., 2017. The genetic background of acromegaly. *Pituitary* 20 (1), 10–21.
- Geraedts, V.J., Andela, C.D., Stalla, G.K., Pereira, A.M., van Furth, W.R., Sievers, C., et al., 2017. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front. Endocrinol.* 8, 40.
- Giustina, A., Chanson, P., Kleinberg, D., Bronstein, M.D., Clemmons, D.R., Klibanski, A., et al., 2014. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10 (4), 243–248.
- González, B., Vargas, G., de Los Monteros, A.L.E., Mendoza, V., Mercado, M., 2018. Persistence of diabetes and hypertension after multimodal treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103 (6), 2369–2375.
- Guedes da Silva, D.P., Guimarães, F.S., Dias, C.M., Guimarães, S.A., Kasuki, L., Gadelha, M.R., et al., 2013. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J. Phys. Ther. Sci.* 25 (11), 1497–1501.
- Hannon, A.M., Thompson, C.J., Sherlock, M., 2017. Diabetes in patients with acromegaly. *Curr. Diab. Rep.* 17 (2), 8.

- Hatipoglu, E., Topsakal, N., Atilgan, O.E., Alcalar, N., Camliguney, A.F., Niyazoglu, M., 2014. Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary* 17 (1), 38–43.
- Hatipoglu, E., Topsakal, N., Erkut Atilgan, O., Camliguney, A.F., Ikitimur, B., Ugurlu, S., et al., 2015. Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin. Endocrinol.* 83 (1), 91–97.
- Homem, T.S., Guimarães, F.S., Soares, M.S., Kasuki, L., Gadelha, M.R., Lopes, A.J., 2017. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J. Aging Phys. Act.* 25 (2), 218–227.
- Hubble, R.P., Naughton, G.A., Silburn, P.A., Cole, M.H., 2014. Trunk muscle exercises as a means of improving postural stability in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 4(12):e006095.
- Karges, B., Pfäffle, R., Boehm, B.O., Karges, W., 2004. Acromegaly induced by growth hormone replacement therapy. *Horm. Res.* 61 (4), 165–169.
- Katznelson, L., Laws, E.R.Jr., Melmed, S., Molitch, M.E., Murad, M.H., Utz, A., et al., 2014. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (11), 3933–3951.
- Killinger, Z., Kuzma, M., Sterančáková, L., Payer, J., 2012. Osteoarticular changes in acromegaly. *Int. J. Endocrinol.* 2012: 839282.
- Kyriakakis, N., Lynch, J., Gilbey, S.G., Webb, S.M., Murray, R.D., 2017. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: results from a 5-years prospective study. *Clin. Endocrinol.* 86 (6), 806–815.

- Leopoldo, C.M.D.S., Leopoldo, F.M.D.S., Santos, A.R.L.D., Veiga, J.C.E., Lima Junior, J.V., Scalissi, N.M., et al., 2017. Long term follow-up of growth hormone-secreting pituitary adenomas submitted to endoscopic endonasal surgery. *Arq. Neuropsiquiatr.* 75 (5), 301–306.
- Lopes, A.J., da Silva, D.P., Kasuki, L., Gadelha, M.R., Camilo, G.B., Guimarães, F.S., 2014. Posture and balance control in patients with acromegaly: results of a cross-sectional study. *Gait Posture* 40 (1), 154–159.
- Lopes, A.J., Guedes da Silva, D.P., Ferreira, A.S., Kasuki, L., Gadelha, M.R., Guimarães, F.S., 2015. What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function, and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *J. Phys. Ther. Sci.* 27 (3), 719–724.
- Lugo, G., Pena, L., Cordido, F., 2012. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int. J. Endocrinol.* 2012:540398.
- Macintyre, J.G., 1987. Growth hormone and athletes. *Sports Med.* 4 (2), 129–142.
- Marques, N.V., Kasuki, L., Coelho, M.C., Lima, C.H., Wildemberg, L.E., Gadelha, M.R., 2017. Frequency of familial pituitary adenoma syndromes among patients with functioning pituitary adenomas in a reference outpatient clinic. *J. Endocrinol. Invest.* 40 (12), 1381–1387.
- Matsudo, S., Araújo, T., Matsudo, V., Andrade, D., Andrade, E., Oliveira, LC, et al., 2001. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Physical Activity Health* 6 (2), 5-18.
- Mazziotti, G., Frara, S., Giustina, A., 2018. Pituitary diseases and bone. *Endocr. Rev.* [Epub ahead of print]

- Melmed, S., Casanueva, F., Cavagnini, F., Chanson, P., Frohman, L.A., Gaillard, R., et al., 2005. Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 153 (6), 737–740.
- Miller, A., Doll, H., David, J., Wass, J., 2008. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 158 (5), 587–593.
- Nagulesparen, M., Trickey, R., Davies, M.J., Jenkins, J.S., 1976. Muscle changes in acromegaly. *Br. Med. J.* 2 (6041), 914–915.
- Neil, S.E., Myring, A., Peeters, M.J., Pirie, I., Jacobs, R., Hunt, M.A., et al., 2013. Reliability and validity of the Performance Recorder 1 for measuring isometric knee flexor and extensor strength. *Physiother Theory Pract.* 29 (8), 639–647.
- Neves, R.S., Lopes, A.J., Menezes, S.L.S., Lima, T.R.L., Ferreira, A.S., Guimaraes, F.S., 2017. Hand grip strength in healthy young and older Brazilian adults: development of a linear prediction model using simple anthropometric variables. *Kinesiology* 49 (2), 208–216.
- Ohlsson, C., Mohan, S., Sjögren, K., Tivesten, Å., Isgaard, J., Isaksson, O., Jansson, J.O., et al., 2009. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr. Rev.* 30 (5), 494–535.
- Perera, S., Mody, S.H., Woodman, R.C., Studenski, S.A., 2006. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54 (5), 743–749.
- Pivonello, R., Auriemma, R.S., Grasso, L.F., Pivonello, C., Simeoli, C., Patalano, R., et al., 2017. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 20 (1), 46–62.

- Pua, Y.H., Cowan, S.M., Wrigley, T.V., Bennell, K.L., 2009. The Lower Extremity Functional Scale could be an alternative to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index physical function scale. *J. Clin. Epidemiol.* 62 (10), 1103–1111.
- Rajpathak, S.N., Gunter, M.J., Wylie-Rosett, J., Ho, G.Y.F., Kaplan, R.C., Muzumdar, R., et al., 2009. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 25 (1), 3–12.
- Randazzo, D.M., McSherry, F., Herndon, J.E., Affronti, M.L., Lipp, E.S., Flahiff, C., Miller, E., et al., 2017. A cross sectional analysis from a single institution's experience of psychosocial distress and health-related quality of life in the primary brain tumor population. *J. Neurooncol.* 134 (2): 363–369.
- Scacchi, M., Cavagnini, F., 2006. Acromegaly. *Pituitary* 9 (4): 297–303.
- Steiner, W.A., Ryser, L., Huber, E., Uebelhart, D., Aeschlimann, A., Stucki, G., 2002. Use of the ICF model as a clinical problem-solving tool in physical therapy and rehabilitation medicine. *Phys. Ther.* 82 (11), 1098–1107.
- Su, T.L., Chen, A.N., Leong, C.P., Huang, Y.C., Chiang, C.W., Chen, I.H., et al., 2017. The effect of home-based program and outpatient physical therapy in patients with head and neck cancer: a randomized, controlled trial. *Oral Oncol.* 74: 130–134.
- Tiemensma, J., Kaptein, A.A., Pereira, A.M., Smit, J.W., Romijn, J.A., Biermasz, N.R., 2011. Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96 (11), 3550–3558.

- Volschan, I.C.M., Kasuki, L., Silva, C.M.S., Alcantara, M.L., Saraiva, R.M., Xavier, S.S., et al., 2017. Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. *Pituitary* 20 (3), 349–357.
- Walchan, E.M., Guimarães, F.S., Soares M.S., Kasuki, L., Gadelha, M.R., Lopes, A.J., 2016. Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. *Isokinet. Exerc. Sci.* 24 (4), 331–340.
- Webb, S.M., Prieto, L., Badia, X., Albareda, M., Catalá, M., Gaztambide, S., et al., 2002. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin. Endocrinol.* 57 (2), 251–258.
- Webb, S.M., Crespo, I., Santos, A., Resmini, E., Aulinas, A., Valassi, E., 2017. Management of endocrine disease: quality of life tools for the management of pituitary disease. *Eur. J. Endocrinol.* 177 (1), R13–R26.
- Wuytack, F., Devane, D., Stovold, E., McDonnell, M., Casey, M., McDonnell, T.J., et al., 2017. Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 23 (3), 272–283.

Table 1. Clinical manifestations and chronic complications of acromegaly.

Craniofacial	Increased skull volume; thickening of the scalp; forehead protrusion; accentuation of the malar bone; enlargement of the nose and ears; pronounced nasolabial folds; thickening of the lips; macroglossia; prognathism; jaw thickening; teeth separation
Upper and lower extremities	Enlarged hands with sausage-like fingers; enlarged feet with increased shoe size
Skin and appendages	Thickening of the skin with accentuated folds and scars; hyperhidrosis; hirsutism; skin tags; acanthosis nigricans
Osteomyoarticular and nervous systems	Temporomandibular joint dysfunction; thickening of articular cartilage; arthralgias; osteoarthritis; hypertrophic arthropathy; chondrocalcinosis; joint deformity; crackling upon movement; compressive neuropathy; carpal tunnel syndrome; kyphoscoliosis; intermittent claudication; muscle weakness; proximal myopathy
Organomegaly	Cardiomegaly; hepatomegaly; splenomegaly; goiter
Respiratory system	Upper airway obstruction; increased lung volume; ventilatory dysfunction; sleep apnea
Cardiovascular system	Hypertension; left ventricular hypertrophy; arrhythmias; congestive heart failure
Metabolism	Insulin resistance; diabetes mellitus; hypertriglyceridemia; hyperphosphatemia; hypercalciuria; hyperprolactinemia
Tumor compression	Headache; facial pain; visual deficits (quadrantanopsia, hemianopsia and amaurosis); hypopituitarism; non-tumoral hyperprolactinemia
Other	General fatigue; lethargy; nephrocalcinosis; increased risk of colon and thyroid cancer

Adapted from Colao et al. (2004); Melmed et al. (2005); Scacchi and Cavagnini (2006); Adigun and Mesfin (2017); Pivonello et al. (2017).

Table 2. Parameters assessed during therapist-oriented home rehabilitation.

Variable	Baseline	After 2 months of exercises	After 1 month of washout
AcroQoL			
Total score (points)	55.6	62.5	54.5
Physical performance (points)	62.5	65.6	59.3
Psychological well-being (points)	51.7	55.4	51.8
Appearance (points)	39.2	50.0	35.7
Personal relationships (points)	64.2	60.7	67.9
FACIT-F (points)	30	31	29
iHGS			
Right hand (kgf)	37	37.1	37
Left hand (kgf)	30.8	30.6	30.3
LEFS (points)	73	75	72
Quadriceps muscle strength (kg)	48.7	62.9	50.7
Six-minute walking distance (m)	332	422	380

AcroQoL, Acromegaly Quality of Life Questionnaire; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; iHGS, isometric handgrip strength; LEFS, Lower Extremity Functional Scale.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Strengthening exercises for the arms. The following instructions were given: "Begin in a seated position. Rise from the chair, raising your arms as high as you can, and then sit down slowly, bringing your arms to the starting position. Repeat this exercise 20 times."

Figure 2. Strengthening exercises for the arms. The following instructions were given: "Sitting, placing your right hand on your left thigh. Raise your arm diagonally and return to the starting point 20 times. Repeat this exercise with the other arm."

Figure 3. Strengthening exercises for the arms. The following instructions were given: "Facing the wall, lean forward (as if you are about to fall). Rest your hands on the wall, and bend your elbows. Then, use force to return to the starting position. Repeat this exercise 10 times."

Figure 4. Strengthening exercises for the legs. The following instructions were given: "Stand behind the chair. Fill your lungs through your nose. Release the air slowly through your mouth as you descend and rise again. Repeat this exercise 20 times."

Figure 5. Strengthening exercises for the legs. The following instructions were given: "Standing up and using the back of a chair to balance, raise your knee as high as you can and then lower it. Repeat this exercise 20 times and then repeat with the other leg."

Figure 6. Strengthening exercises for the legs. The following instructions were given: "Stand on your tiptoes and descend slowly. Try to do so without support. If it gets difficult, you can

support yourself with one finger, one hand or both hands, but use the least support necessary. Perform 3 sets of 15 repetitions each."

Figure 7. Strengthening exercises for the arms. The following instructions were given: "Stand facing a step where you have support for your safety. Go up and down this step 20 times, starting with the right leg. Then, repeat, starting with the left leg."

Figure 1 - YJBMT1324 - ACCEPTED

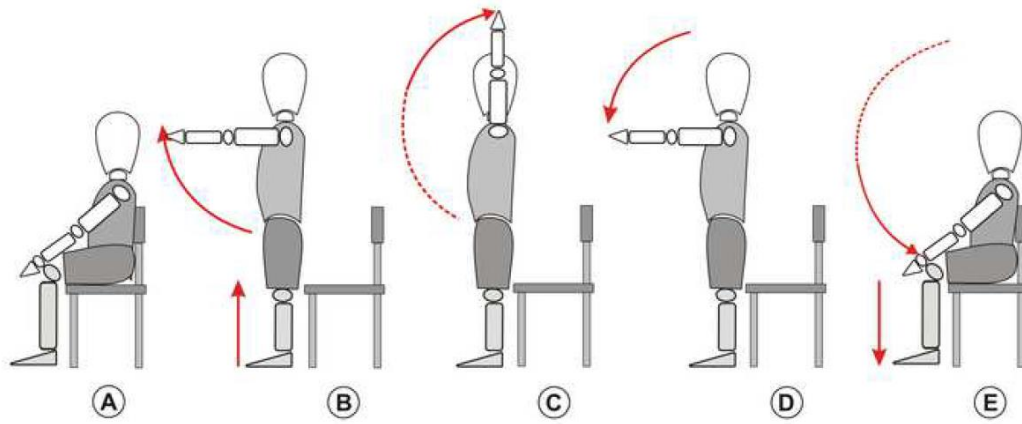
[Click here to access/download;Figure;Figure 1 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jpg](#)

Figure 2 - YJBMT1324 - ACCEPTED

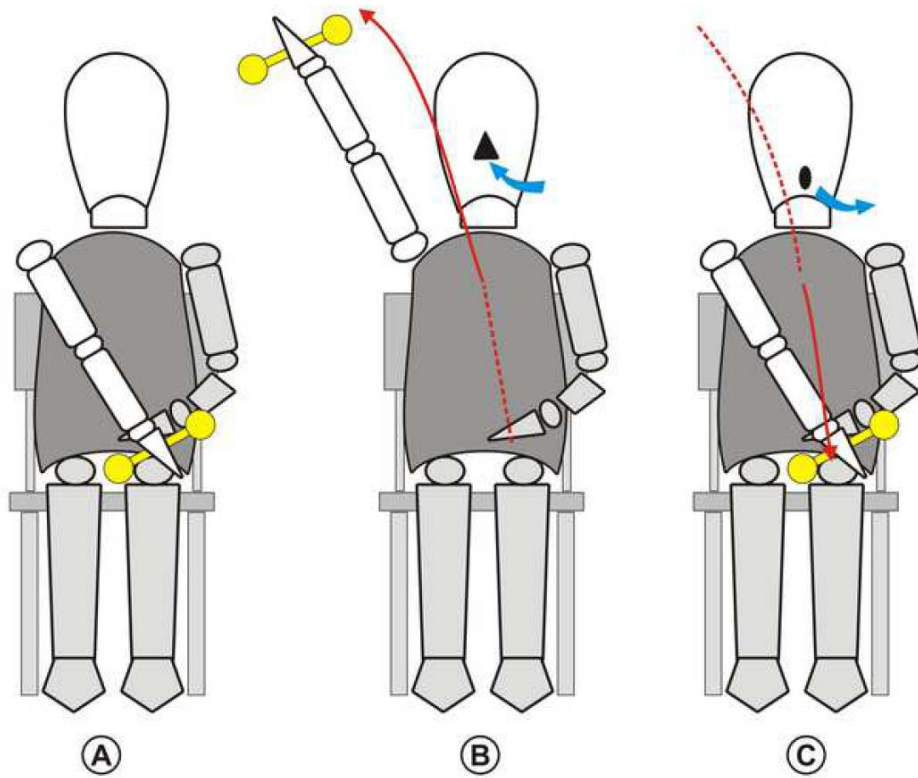
[Click here to access/download;Figure;Figure 2 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jp](#)

Figure 3 - YJBMT1324 - ACCEPTED

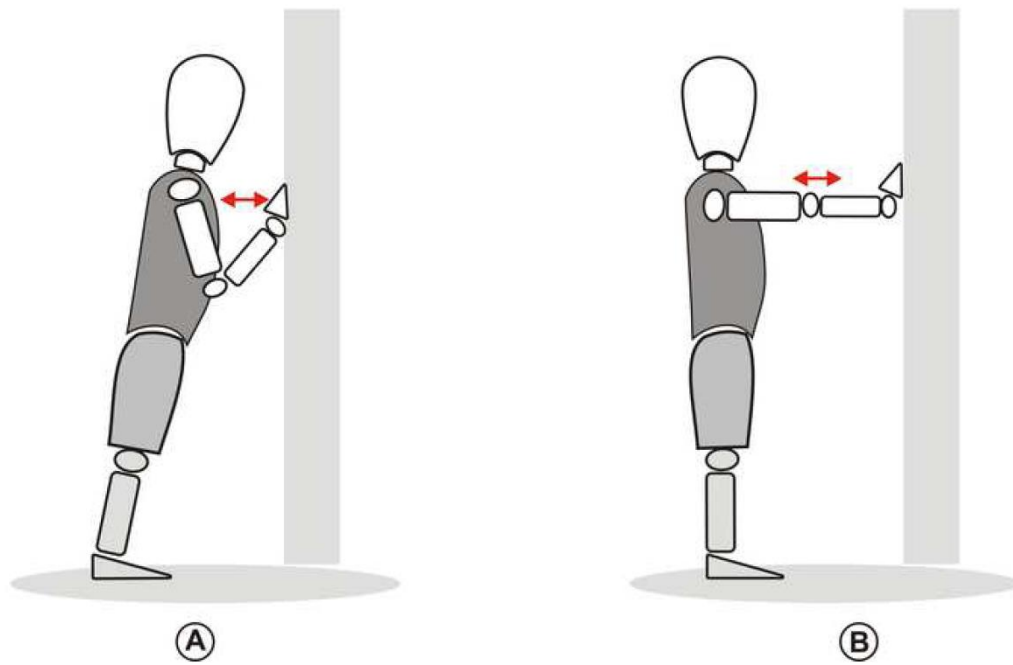
[Click here to access/download;Figure;Figure 3 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jpg](#)

Figure 4 - YJBMT1324 - ACCEPTED

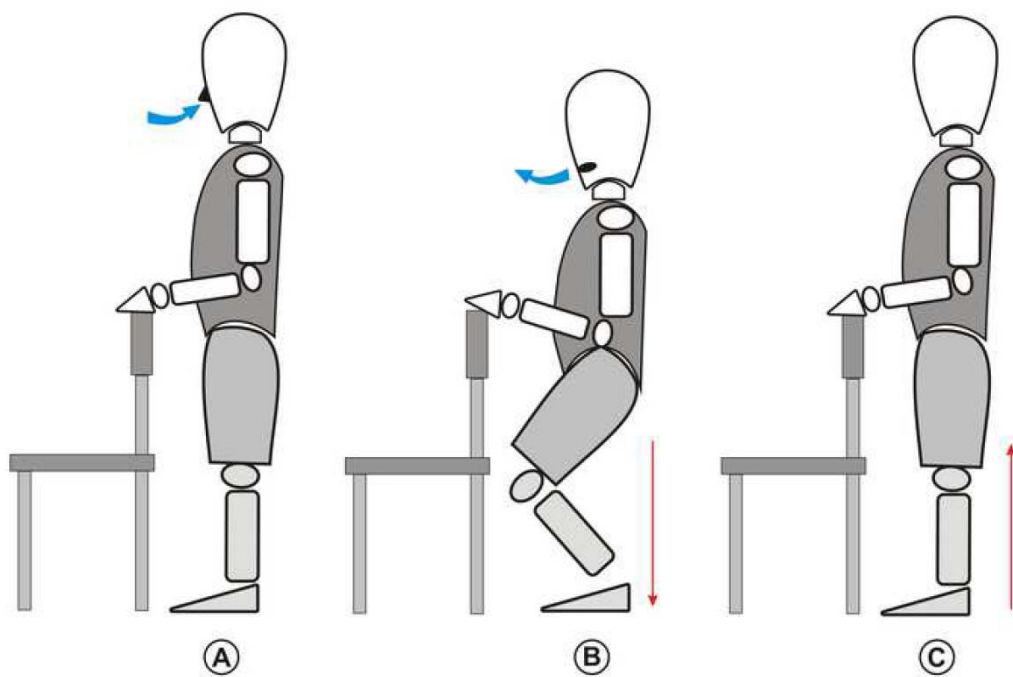
[Click here to access/download;Figure;Figure 4 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jpg](#)

Figure 5 - YJBMT1324 - ACCEPTED

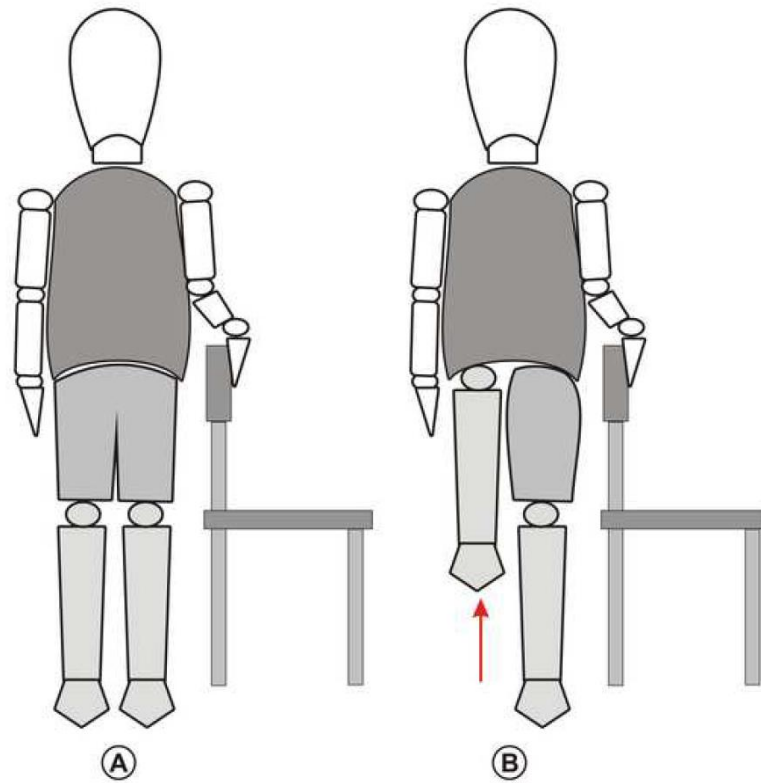
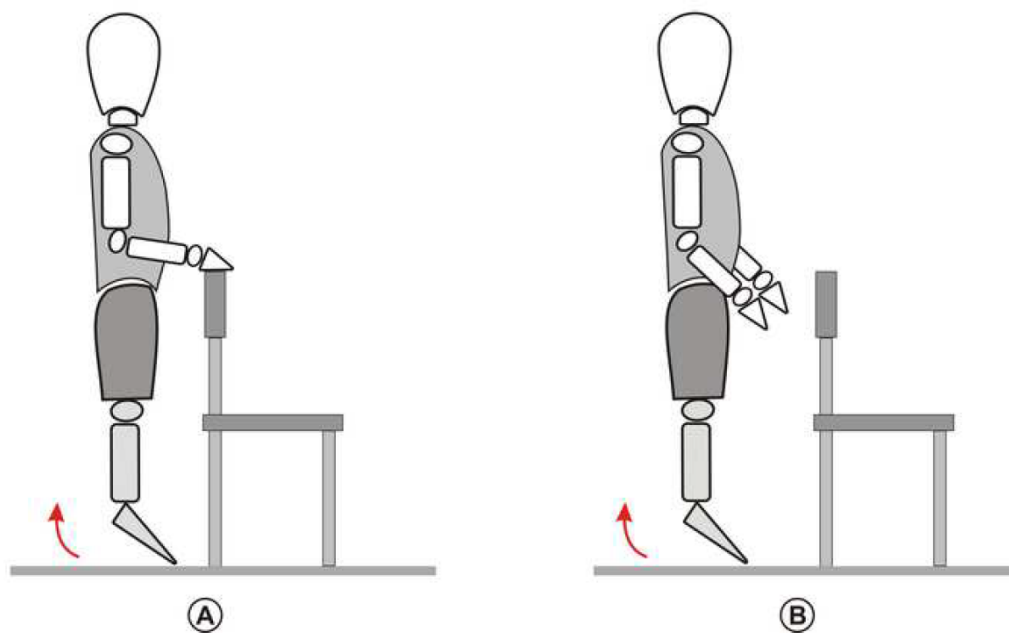
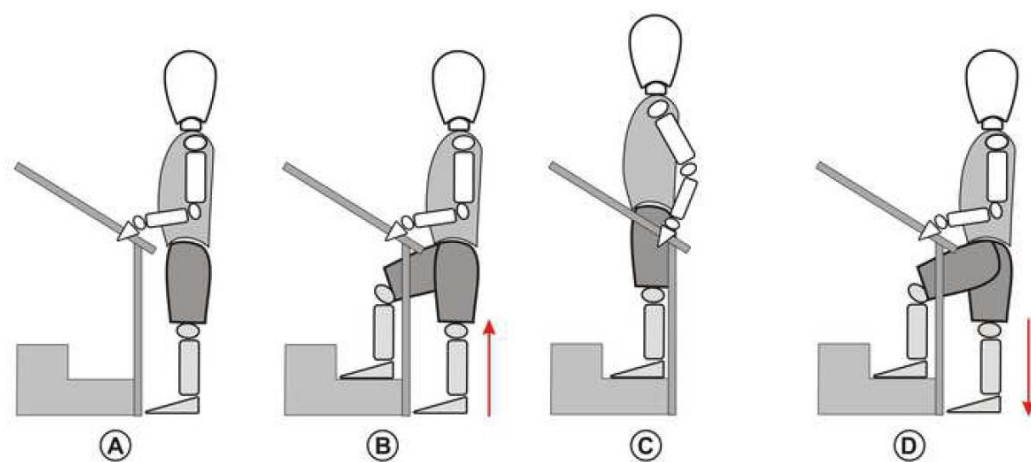
[Click here to access/download;Figure;Figure 5 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jpg](#)

Figure 6 - YJBMT1324 - ACCEPTED

[Click here to access/download;Figure;Figure 6 - YJBMT1324 - ACCEPTED.jpg](#)



7.2. Artigo aceito para publicação na revista *Endocrine*

Endocrine

PHYSICAL EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A 12-WEEK FOLLOW-UP STUDY

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	ENDO-D-19-00363R1	
Full Title:	PHYSICAL EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A 12-WEEK FOLLOW-UP STUDY	
Article Type:	Original Article	
Corresponding Author:	Agnaldo José Lopes, Ph.D. Augusto Motta University Centre BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Augusto Motta University Centre	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Tatiana Rafaela Lemos Lima, Ph.D.	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Tatiana Rafaela Lemos Lima, Ph.D. Leandro Kasuki, Ph.D. Monica Gadelha, Ph.D. Agnaldo José Lopes, Ph.D.	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (304625/2016-7)	Dr. Agnaldo José Lopes
	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (E-26/202.679/2018)	Dr. Agnaldo José Lopes
	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance Code 001)	Dr. Agnaldo José Lopes
Abstract:	Objective Although the focus of acromegaly treatment is hormonal control of the disease, a new perspective must be given to the functional rehabilitation of these patients, especially when considering the recent increase in survival. The aim of this study was to evaluate the effects of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) on patients with acromegaly. Patients and methods Seventeen adults with acromegaly followed an exercise programme from a booklet with instructions for each exercise prescribed, for 2 months, and were reassessed after 1 month of washout. At each of the 3 timepoints (before and after the intervention and at the 1-month follow-up), the participants were subjected to the following assessments: body composition through bioimpedance, health-related quality of life (HRQoL) using the Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) questionnaire, general fatigue through the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, handgrip strength, lower extremity functionality using isometric dynamometry and the Lower Extremity Functional Scale (LEFS), body balance through stabilometry, and functional capacity through 6-minute walking distance (6MWD). Results After performing TOHR, improvements in general fatigue, quadriceps muscle strength, LEFS, 6MWD, balance control and all AcroQoL dimensions were observed (all $P < 0.05$). After 1 month of washout, however, these gains were lost for all parameters, except the LEFS and balance control. Conclusions In acromegaly, TOHR results in improvements in muscle function,	

	functional capacity, general fatigue, body balance, and HRQoL. Large randomized controlled trials are needed to replicate these benefits and to recommend rehabilitation, especially for those with long-term illness.
Response to Reviewers:	Reviewer #1: First, we would like to thank you for your time and comments, which have indeed helped us to improve the manuscript. We agree that some points in the initial version of the manuscript needed more details. We have replied to each of your comments below. The modifications that have been made in the text are highlighted. The authors offer a paper proposing an interest tool for a home rehabilitation in acromegaly patients. The study design was well conducted. The manuscript is well done and accurately detailed, particularly in material and methods section. Unfortunately, the study population is small, with a total of 17 patients that concluded the study. The small sample size of the study population did not allow to provide conclusive evidence. AUTHORS: Thank you for pointing out the clinical relevance and importance of our study. We appreciate the opportunity to discuss the sample size of the study population. 1) Two major factors limited the sample size of our study, namely the prevalence of the acromegaly and the challenge of implementing a long-term functional rehabilitation program in this population. One of the major difficulties for including acromegalic patients in exercise programmes is their acceptance to participate. Only two previous studies evaluated the benefits of an exercise programme in acromegalic patients, both with 11 participants. According to our findings, these studies also showed rates of refusal of patients to participate in the intervention protocol of over 70%. [1- E. Hatipoglu, N. Topsakal, O.E. Atilgan, N. Alcalar, A.F. Camliguney, M. Niyazoglu, Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. Pituitary 17, 38–43 (2014). 2- E. Hatipoglu, N. Topsakal, O. Erkut Atilgan, A.F. Camliguney, B. Ikitimur, S. Ugurlu, M. Niyazoglu, H.B. Cotuk, P. Kadioglu, Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. Clin. Endocrinol. 83, 91–97 (2015)] 2) Although our study evaluated a small number of patients, we used a comprehensive exercise programme (therapist-oriented home rehabilitation, TOHR) and several tools to evaluate the outcomes. In addition, the patients were followed for 12 weeks (8 weeks of exercises and 4 weeks of washout). Thus, we believe that our study design may serve as a basis for larger randomized controlled trials; 3) Compared to face-to-face rehabilitation, TOHR can be easier to perform when patients live far from outpatient clinics or are unable to attend regular appointments. However, the chronic physical complications of acromegaly along with the prolonged duration of functional rehabilitation reduce the motivation of the patient to enter into a TOHR protocol. In addition, joint deformities, arthralgia, muscle dysfunction, bone disease, cardiopulmonary involvement and metabolic complications can make it difficult for the patient to adhere to an exercise programme for long periods required to allow functional improvement if any; 4) Regarding the statistical analysis, non-parametric methods were applied because the variables did not present a Gaussian distribution. Thus, the inferential analysis of the results was adequate for the sample size. Moreover, the evaluation of the clinical data in 3 different moments (baseline, after 2 months of exercises and after 1 month of washout) increases the statistical power of the analysis. Considering the above-cited comment, we made the following modifications in the manuscript: 1) In the Discussion, we acknowledge the small sample size and added the following sentences: "The study used a small number of participants. However, the chronic physical complications due to acromegaly along with the prolonged duration of functional rehabilitation reduced the patients' motivation to enter into a TOHR protocol. In addition, joint deformities, arthralgia, muscle dysfunction, bone disease, cardiopulmonary involvement and metabolic complications can make it difficult for the patient to adhere to an exercise programme for long periods." 2) In the Discussion, we further acknowledge the need for further studies to replicate the efficacy of TOHR as follows: "In spite of these limitations, we believe that the results of this study may serve as a basis for new studies aiming at replicating the efficacy of functional rehabilitation programmes in this patient population, especially because TOHR has been shown to improve adherence rates, increase patient

	satisfaction, reduce costs for the health system and increase long-term efficacy [39,40]." 3) In the Conclusions section, the sentences were modified as follows: "Considering the recent advances in functional rehabilitation, multicentre trials may be important to identify its importance in patients with acromegaly and how beneficial it would become in the long term as an adjunctive method to hormonal control therapy. In this context, the present study may be a starting point for large randomized controlled trials aiming at the recommendation of functional rehabilitation, especially for those with long-term illness." 4) In the Abstract, the conclusion was modified as follows: "In acromegaly, TOHR results in improvements in muscle function, functional capacity, general fatigue, body balance, and HRQoL. Large randomized controlled trials are needed to replicate these benefits and to recommend rehabilitation, especially for those with long-term illness." Reviewer #2: First, we would like to thank you for your time and comments, which have indeed helped us to improve the manuscript. We agree that some points in the initial version of the manuscript needed more details. We have replied to each of your comments below. The modifications that have been made in the text are highlighted. The theme is extremely relevant, little discussed in the literature and have important clinical application for patients with acromegaly. The manuscript is well written, ideas are well connect, however I have some points that may contribute to a better quality of the manuscript. AUTHORS: Thank you for your positive comment regarding our study. - Objective (page 5, line 28): to present in the objective in which outcomes the study aims to evaluate the effects of therapist-oriented home rehabilitation. AUTHORS: As requested, we modified the objective of the paper to show which outcomes of the study focused on evaluating the effects of therapist-oriented home rehabilitation as follows: "Thus, the objective of this study was to evaluate the effects of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) on body composition, HRQoL, general fatigue, peripheral muscle performance, body balance, and functional capacity in patients with acromegaly." - Methods (page 5, line 50): The study was performed with seventeen patients, not 30 (as it is posteriorly described in results). Actually, considering inclusion and exclusion criteria, 9 patients were excluded. The other 4 were considered as loss of follow-up. AUTHORS: Thank you for your comment. In addition to correcting the number of patients in the Methods, we have reviewed and clarified the number of patients excluded in the Results as follows: "We asked 81 patients with acromegaly who were regularly followed in our hospital to participate in the study. Among the 25 patients who accepted to participate in the protocol, 4 were excluded for the following reasons: considered "very active" by IPAQ (n=2); used orthosis for locomotion (n=1); and history of recent orthopaedic surgery (n=1). In addition, 4 patients discontinued the physical exercises during protocol application and therefore were withdrawn from the study. The reasons for the discontinuation of the TOHR programme by these patients were the presence of arthralgia and/or myalgia. Among the 17 patients who completed the TOHR protocol..." - Methods (page 6, line 36): It is not clear is the exercise intervention program was specifically developed for the study participants. The intervention could be described in detail, with some exercise examples. For instance, what do authors mean by "5 min of warm-up exercises"? - aerobic exercises, stretching exercises, functional exercises, etc?; "muscle strengthening and resistance exercises, having done light weight exercises with functional diagonal movements" - it is not clear how these exercises were performed. How many repetitions and sessions were set, as well as resting interval? Did the patients were instructed by the physiotherapist about how to perform the physical exercises? Please, insert what did the authors considered as withdrawal.
--	---

	AUTHORS: As requested, we have detailed the intervention programme and the exercises in the Methods as follows: "Before starting the protocol, the patients were instructed by the physiotherapist about how to perform the physical exercises. Patients followed an exercise programme from a booklet with instructions for each exercise prescribed for 2 months, 3 times a week, for a total of 24 sessions. With a focus on muscle training, aerobic resistance, and flexibility exercises, each session lasted approximately 60 min and consisted of the following steps: 1) 5 min of warm-up exercises, where the patient was instructed to stretch the muscles (sternocleidomastoid, pectoral, broad dorsal, adductor magnus, biceps femoris, lateral deltoids, trapezius, external oblique, posterior surface of the thighs, hamstrings, calves, quadriceps and lumbar region) to the limit tolerated comfortably while maintaining each elongation for 20 to 30 seconds; 2) 20 min of muscle strengthening and resistance exercises for the upper and lower limbs, including lateral elevation, frontal elevation, and flexion and extension exercises associated with functional diagonal movements; squatting, dorsiflexion and plantiflexion exercises were also performed, using objects such as light weights, chairs, steps and the walls of the environment itself; the participants were instructed to perform 20 repetitions of each activity with a 1 min interval between exercises for recovery; 3) 10 min of balance training through proprioceptive exercises on the floor, using objects to be overcome and others to be circumvented; 4) 20 min of aerobic training by means of walking and functional circuits, taking into account the muscle groups that are usually used in their daily lives; and 5) 5 min of global stretching and relaxation exercises, using calisthenic exercises for upper and lower limbs [8,12,13]. Following the initial physical therapy assessment and inclusion in the protocol, the patients were re-evaluated after 8 weeks, when the TOHR was completed; these patients were reassessed 4 weeks after completing the TOHR. The physiotherapist contacted the patients by phone weekly to monitor treatment progression. The exercise intensity at the household level was monitored using the Borg <4 perceived exertion scale; if this signal was not within the given range, the patient was instructed to decrease the repetitions [14]." In addition, we have described the reasons that the 4 patients withdrew from the exercise programme in the Results as follows: "In addition, 4 patients discontinued the physical exercises during protocol application and therefore were withdrawn from the study. The reasons for the discontinuation of the TOHR programme by these patients were the presence of arthralgia and/or myalgia." - Methods (page 7, line 16): I suggest to use "Outcomes" instead of "methods" AUTHORS: As suggested, we changed the word "Methods" to "Outcomes." - Methods (page 7, line 17): It would be interesting to create a flow chart with the days on which the evaluations were carried out. Were they performed at the same day? AUTHORS: As suggested, we created a flowchart showing the days on which the evaluations were carried out as well as the sequences of the measurements. - Methods (page 8; line 16): please, reverse the order of the instruments used to measure strength and fatigue resistance (traction dynamometer and electromyograph, respectively). AUTHORS: As requested, the order of the instruments used to measure strength and resistance fatigue was reversed. - Methods (page 8; line 50): were the body balance evaluated using a randomized entry for the two conditions adopted (i. e., feet apart, eyes open and feet together, eyes closed)? AUTHORS: As requested, we have added the following sentence on the assessment of body balance: "Block randomization with six participants in each block was used."
--	---

	Considering the three visits of each patient, each block contained the six possible sequences as follows: FAEO-FTEC-FAEO; FAEO-FAEO-FTEC; FAEO-FTEC-FTEC; FTEC-FAEO-FTEC; FTEC-FTEC-FAEO; and FTEC-FAEO-FAEO [21]." - Tables 2 and 3 (pages 26 and 27): In the title, I suggest to use "Body composition, functional parameters, and quality of life at baseline, after 2 months of exercises and after 1 month of washout of therapist-oriented home rehabilitation" instead of "during therapist-oriented home rehabilitation". The same for Table 3. AUTHORS: As suggested, we have modified the titles for Tables 2 and 3 accordingly. - Figures 1- 3 and 4 (a and b): Contents are also presented in Table 2 (or Table 3), with more details (dispersion measures). Therefore, I think these figures are unnecessary. AUTHORS: As suggested, Figures 1-3 and 4 ('a' and 'b') were deleted in the new version of the manuscript.
--	---

PHYSICAL EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A 12-WEEK FOLLOW-UP STUDY

Short title: Physical exercise and functional capacity in acromegaly

Tatiana Rafaela Lemos Lima¹, Leandro Kasuki^{1,2}, Monica Gadelha^{1,2}, Agnaldo José Lopes^{1,4}

¹ Rehabilitation Sciences Post-graduate Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rio de Janeiro, Brazil

² Neuroendocrinology Research Centre/Endocrinology Section, Medical School and Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of the Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

³ Neuroendocrine Unit, Paulo Niemeyer State Brain Institute, Secretary of State for Health of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

⁴ Post-graduate Programme in Medical Sciences, School of Medical Sciences, State University of the Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence address: Agnaldo José Lopes. Rehabilitation Sciences Post-graduate Programme, Augusto Motta University Centre (UNISUAM), Rua Dona Isabel, 94, Bonsucesso, 21032-060, Rio de Janeiro, Brazil. Tel.: +55 21 21 25762030. E-mail: agnaldolopes.uerj@gmail.com

ORCIDs of the authors:

Leandro Kasuki: 0000-0003-1339-3192

Monica Gadelha: 0000-0002-9250-3558

Agnaldo José Lopes: 0000-0001-8598-4878

ABSTRACT

Objective Although the focus of acromegaly treatment is hormonal control of the disease, a new perspective must be given to the functional rehabilitation of these patients, especially when considering the recent increase in survival. The aim of this study was to evaluate the effects of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) on patients with acromegaly.

Patients and methods Seventeen adults with acromegaly followed an exercise programme from a booklet with instructions for each exercise prescribed, for 2 months, and were reassessed after 1 month of washout. At each of the 3 timepoints (before and after the intervention and at the 1-month follow-up), the participants were subjected to the following assessments: body composition through bioimpedance, health-related quality of life (HRQoL) using the Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) questionnaire, general fatigue through the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, handgrip strength, lower extremity functionality using isometric dynamometry and the Lower Extremity Functional Scale (LEFS), body balance through stabilometry, and functional capacity through 6-minute walking distance (6MWD).

Results After performing TOHR, improvements in general fatigue, quadriceps muscle strength, LEFS, 6MWD, balance control and all AcroQoL dimensions were observed (all $P<0.05$). After 1 month of washout, however, these gains were lost for all parameters, except the LEFS and balance control.

Conclusions In acromegaly, TOHR results in improvements in muscle function, functional capacity, general fatigue, body balance, and HRQoL. Large randomized controlled trials are needed to replicate these benefits and to recommend rehabilitation, especially for those with long-term illness.

Keywords Acromegaly; Muscles; Rehabilitation; Exercise; Quality of life

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Introduction

Acromegaly is a chronic debilitating disease characterized by excess growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1), most frequently caused by a pituitary adenoma. The prevalence and incidence rates vary between 2.8-13.7 and between 0.2-1.1 cases per 100,000 people, respectively [1]. The mortality rate has decreased in the past decade, possibly due to the improvement in surgical approaches, greater use of drug therapies, and better control of comorbidities [2,3]. Acromegaly is characterized by the development of a dysmorphic syndrome with progressive cranial cap and acral growth, accompanied by several comorbidities, such as musculoskeletal disease, heart and respiratory failure, cerebrovascular disease, neurological involvement, diabetes mellitus, hypertension and neoplasms, which usually persist or even appear after hormonal control of the disease [4].

Joint and musculoskeletal pain is described in up to 90% of acromegalic patients and may persist even after long-term remission of the disease and compromise the health-related quality of life (HRQoL) [5]. The worsening of osteoarticular and muscular disease can result in worsening HRQoL and a body balance disorder [4]. In addition, the prevalence of visual disorders and cerebrovascular disease (including stroke) is high in patients with acromegaly, especially in those with hypertension or who underwent radiotherapy [3]; these alterations may also impact body imbalance [6,7]. Cardiac involvement is very frequent in acromegaly, with acromegalic cardiomyopathy being an entity characterized by a hyperdynamic state that can lead to sudden heart failure [3]. Taken together, a multiplicity of mechanisms can then negatively impact the functional capacity of these individuals.

Management objectives in current acromegaly guidelines are focused on achieving biochemical targets for disease control and the treatment of comorbidities, aiming to reduce their mortality rate [3]. However, as part of the treatment of this condition, emphasis should

also be placed on HRQoL, which often remains impaired despite the reduction in serum GH levels. This finding suggests that other therapeutic approaches, in addition to the biochemical control of the disease, are necessary to improve the HRQoL of these individuals. At present, acromegaly treatment is often multimodal, including transsphenoidal surgery, drug therapy, and radiotherapy, which basically aim to suppress the levels of GH/IGF-1. However, due to the chronic and debilitating nature of the disease and the numerous sequelae that result from it, few studies have focused on functional rehabilitation [8,9].

With progress in acromegaly management, the prognosis of patients has improved, and in most cases, adequate control of the levels of GH/IGF-1 has been achieved, resulting in life expectancy comparable to that of the general population [3,4]. Therefore, there is an urgent need to reduce the adverse consequences arising mainly from late diagnosis and treatment, improve patient outcomes and reduce the burden on the health system [1]. Because arthropathy, muscle disease, cardiovascular involvement, general fatigue, and balance disorders are conditions that directly affect HRQoL, it becomes imperative to functionally rehabilitate these patients. Thus, the objective of this study was to evaluate the effects of therapist-oriented home rehabilitation (TOHR) on body composition, HRQoL, general fatigue, peripheral muscle performance, body balance, and functional capacity in patients with acromegaly.

Material and methods

Participants

Between March 2017 and December 2018, a quasi-experimental and longitudinal study was performed with 17 patients with acromegaly aged ≥ 18 years who were recruited at the Clementino Fraga Filho University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro,

Brazil. The diagnosis of acromegaly was based on clinical characteristics and confirmed by high levels of age-matched IGF-1 and high levels of GH that were not suppressed to levels $< 1 \mu\text{g/L}$ in an oral glucose tolerance test [10]; in this condition, the participant was considered to have active disease, unlike if the excessive release of GH/IGF-1 was obtained through pharmacological, surgical or radiotherapy treatment (controlled disease). The following exclusion criteria were applied: presence of comorbidities unrelated to acromegaly; stroke; cognitive alteration; uncontrolled hypertension; use of psychotropic drugs; untreated hypothyroidism or Addison's disease; any significant limitations due to osteoarthropathy; history of any orthopaedic surgery in the previous year; inability to perform functional tests; subjects considered 'very active' by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [11]; and treatment abandonment during protocol application. All subjects signed a consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Augusto Motta University Center under number CAAE-53384316.6.0000.5235. The trial was registered at ClinicalTrials.gov, reference number NCT03710499.

Intervention

Before starting the protocol, the patients were instructed by the physiotherapist about how to perform the physical exercises. Patients followed an exercise programme from a booklet with instructions for each exercise prescribed for 2 months, 3 times a week, for a total of 24 sessions. With a focus on muscle training, aerobic resistance, and flexibility exercises, each session lasted approximately 60 min and consisted of the following steps: 1) 5 min of warm-up exercises, where the patient was instructed to stretch the muscles (sternocleidomastoid, pectoral, broad dorsal, adductor magnus, biceps femoris, lateral deltoids, trapezius, external oblique, posterior surface of the thighs, hamstrings, calves, quadriceps and lumbar region) to

the limit tolerated comfortably while maintaining each elongation for 20 to 30 seconds; 2) 20 min of muscle strengthening and resistance exercises for the upper and lower limbs, including lateral elevation, frontal elevation, and flexion and extension exercises associated with functional diagonal movements; squatting, dorsiflexion and plantiflexion exercises were also performed, using objects such as light weights, chairs, steps and the walls of the environment itself; the participants were instructed to perform 20 repetitions of each activity with a 1 min interval between exercises for recovery; 3) 10 min of balance training through proprioceptive exercises on the floor, using objects to be overcome and others to be circumvented; 4) 20 min of aerobic training by means of walking and functional circuits, taking into account the muscle groups that are usually used in their daily lives; and 5) 5 min of global stretching and relaxation exercises, using calisthenic exercises for upper and lower limbs [8,12,13]. Following the initial physical therapy assessment and inclusion in the protocol, the patients were re-evaluated after 8 weeks, when the TOHR was completed; these patients were reassessed 4 weeks after completing the TOHR. The physiotherapist contacted the patients by phone weekly to monitor treatment progression. The exercise intensity at the household level was monitored using the Borg <4 perceived exertion scale; if this signal was not within the given range, the patient was instructed to decrease the repetitions [14].

Outcomes

Body composition was measured by bioimpedance (BIA 310e, Biodynamics, Seattle, WA, USA). Patients were instructed to rest for 5 min before the test and remain barefoot, without any metallic object near them, with their feet 15-30 cm apart. Next, two electrodes were placed on the dorsal surface of the right hand, and two electrodes were placed on the dorsal

surface of their right foot. Resistance and reactance were calculated and used to estimate fat-free mass (FFM) [15].

HRQoL was assessed using Acromegaly Quality of Life (AcroQoL) questionnaire, which is a disease-specific questionnaire that evaluates specific dimensions affected by acromegaly. This 22-item questionnaire consists of physical ($n=8$) and psychological ($n=14$) dimensions subdivided into the dimensions appearance ($n=7$) and personal relationships ($n=7$), which can be analysed separately or globally [16]. In the AcroQoL, a lower score is associated with worse HRQoL.

To evaluate general fatigue, we used the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale, which has 13 questions ranging from 0 to 4, where the higher the score is, the lower the fatigue. Its score ranges from 0 to 52. FACIT-F is a specific scale for fatigue assessment that has a good representation of the individual's condition and is considered an easily applied instrument [17,18].

Handgrip strength (HGS) was measured using an isometric hydraulic dynamometer (SH5001, Saehan Corporation, Korea) on the dominant side of the body. The tests followed the recommendations of the American Society of Hand Therapists [19]. For standardization, the participants were seated with the elbow flexed at 90° and the forearm in a neutral position. Then, three maximal voluntary contractions were performed with a 60 s interval between tests; the highest value was used for analysis.

Lower limb muscle strength and fatigue resistance were evaluated using a traction dynamometer (DIN-TRO, EMG System do Brasil LTDA, Brazil) and an electromyograph (EMG model 810C, EMG System do Brasil LTDA, Brazil). For the strength test, the muscle evaluated was the quadriceps, and the maximum load protocol was performed. The dynamometer was positioned at a 90° angle relative to the longitudinal axis of the tibia and

was fixed to the ankle joint. The resistance test consisted of a sustained contraction for 60 seconds using 40% of the greatest maximum voluntary isometric contraction obtained in the strength test. The median frequency and the root mean square slopes (MDF and RMS, respectively) corresponding to the electromyographic signal were recorded as a function of time during the resistance test [20]. In addition, we used the Lower Extremity Functional Scale (LEFS), which is a self-administered questionnaire consisting of 20 questions, each of which has a score ranging from 0 to 4. The sum of all items can generate a maximum total of 80 points. In the LEFS, the higher the value obtained, the higher the level of functionality in the lower limbs [7].

To evaluate body balance, a force plate (AccuSway Plus AMTI, Watertown, MA, USA) was used coupled to a computerized system to capture the signal and subsequent analysis of the results. Patients were instructed to remain in an orthostatic posture, aligned and immobile, fixing their eyes on a target on the wall for 30 s. All participants were evaluated using two tasks: feet apart, eyes open (FAEO, where the heels should be separated by 30 cm) and feet together, eyes closed (FTEC, where the feet were less than 1 cm apart). Block randomization with six participants in each block was used. Considering the three visits of each patient, each block contained the six possible sequences as follows: FAEO-FTEC-FAEO; FAEO-FAEO-FTEC; FAEO-FTEC-FTEC; FTEC-FAEO-FTEC; FTEC-FTEC-FAEO; and FTEC-FAEO-FAEO [21]. We measured the following variables: medial-lateral standard derivation (X SD); anterior-posterior standard derivation (Y SD); medial-lateral range (X range); anterior-posterior range (Y range); length; and average velocity (V avg) [6,22].

A 30-m hall, marked every 3 m, was used to perform the 6-min walk test (6MWT). Patients were instructed to walk as fast as possible, and peripheral oxygen saturation, heart

rate, blood pressure, and degree of dyspnoea were checked at rest and at the end of the test using the modified Borg scale. Two tests were performed with a 30-min interval between them. The selected 6-min walking distance (6MWD) was that with the best performance. Subsequently, data were calculated according to the predicted values for the 6MWD published by Britto et al. [23].

For each of the study moments (baseline, after 2 months of exercises and after 1 month of washout), all assessments were made within two days. The days on which the evaluations were carried out as well as the sequences of methods used are show in Fig. 1.

Statistical analysis

Non-parametric methods were applied because the variables did not present a Gaussian distribution according to rejection of the normality hypothesis by the Shapiro-Wilk test along with graphical analysis of the histograms. Inferential analysis was composed of Friedman's ANOVA to verify if there was significant variation in the parameters over 3 timepoints: baseline (moment 1, MO-1), after 2 months of exercise (moment 2, MO-2), and after 1 month of washout (moment 3, MO-3). In addition, the Nemenyi multiple comparisons test was used to identify which moments were significantly different from each other. The association between pre- and post-intervention relative deltas (MO-2 value - MO-1 value/MO-1 value x 100) with disease duration since the onset of symptoms and GH and IGF-1 levels was analysed by the Spearman correlation coefficient (r_s), while the association with disease classification (active vs. controlled) was assessed by the Mann-Whitney test. Data analysis was performed using SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). The results are expressed as medians and interquartile ranges or by frequencies (percentages), and a value of $P < 0.05$ indicated statistical significance.

Results

We asked 81 patients with acromegaly who were regularly followed in our hospital to participate in the study. Among the 25 patients who accepted to participate in the protocol, 4 were excluded for the following reasons: considered "very active" by IPAQ ($n=2$); used orthosis for locomotion ($n=1$); and history of recent orthopaedic surgery ($n=1$). In addition, 4 patients discontinued the physical exercises during protocol application and therefore were withdrawn from the study. The reasons for the discontinuation of the TOHR programme by these patients were the presence of arthralgia and / or myalgia.

Among the 17 patients who completed the TOHR protocol, the median age was 53 (50.5–57) years old, and there were 14 women. Disease duration since the onset of symptoms was 12 (8.50–16) years. Five had active disease, while 12 had controlled disease. Sixteen participants had undergone transsphenoidal surgery, while only 3 had undergone radiotherapy. Regarding pharmacological treatment, 9 used somatostatin receptor ligands, while 3 used combination therapy (somatostatin receptor ligand plus GH receptor blocker). Four participants were ex-smokers (all with smoking status <10 pack-years), 9 participants were hypertensive, and 1 had diabetes. The demographic data, clinical characteristics, and biochemical values at baseline are shown in Table 1.

After performing TOHR, improvements in general fatigue, quadriceps muscle strength (QMS), lower limb functionality, 6MWD and HRQoL parameters evaluated by the AcroQoL were observed. After 1 month of washout, however, this gain was lost for all parameters, except for the LEFS. The results for body composition, functional assessment and HRQoL at baseline, after 2 months of exercise and after 1 month of washout are shown in Table 2.

Regarding body balance, there were improvements in Y SD and V avg after TOHR in the trial performed with feet together and eyes closed. Interestingly, this improvement in balance control was maintained after 1 month of washout. The results of body balance at baseline, after 2 months of exercise and after 1 month of washout are shown in Table 3.

Additionally, we evaluated the correlations between the pre- and post-intervention relative deltas (MO-2 - MO-1) of the functional parameters HRQoL and body balance with disease duration since the onset of symptoms and hormone levels. In this analysis, IGF-1 levels showed significant and positive correlations with the following stabilometry variables evaluated in the trial with the feet together and eyes closed: Y range ($r_s=0.70$; $P=0.001$) and length ($r_s=0.56$; $P=0.020$). When the pre- and post-intervention relative deltas (MO-2 - MO-1) of the functional parameters HRQoL and body balance were compared according to disease classification, there was no difference between patients with active disease and those with controlled disease.

Discussion

The impact of various currently used acromegaly treatment modalities (including transsphenoidal surgery, hormonal block, and radiotherapy) on physical performance and HRQoL seems to be small or null [24–26]. In addition, there is also a considerable increase in the life expectancy of acromegalic patients in recent decades, which requires the need for new therapeutic approaches that are capable of acting on the physical and emotional consequences and on the long-term burden of disease for the health system. Thus, in addition to normalization of the GH-IGF-1 axis and the treatment of sequelae brought on by the disease, these new forms of treatment must also focus on the HRQoL and functional rehabilitation of this patient population [27]. Within this new perspective, we evaluated the benefits that

1 rehabilitation can bring to patients with acromegaly. The main findings were that after a
2
3 TOHR programme, there was an increase in the performance of lower limb musculature and
4
5 in functional capacity, a reduction in general fatigue, and an improvement in HRQoL.
6
7 However, these benefits were lost and returned to baseline levels after 1 month of washout. In
8
9 these patients, there was also an improvement in body balance after TOHR, and this benefit
10
11 was maintained even after rehabilitation interruption. In addition, pre-intervention IGF-1
12
13 levels were associated with changes in body balance resulting from TOHR.
14
15
16

17
18 Body composition and metabolism in patients with acromegaly show interesting and
19
20 unique patterns, and BIA can comprehensively assess these abnormalities. Using BIA, Guo et
21
22 al. [28] have recently shown that body composition (including adipose tissue and body water)
23
24 and basal metabolism are altered after pituitary adenectomy in individuals with
25
26 acromegaly and that sex and age influence these changes. In our study, however, we did not
27
28 observe significant changes in body composition parameters evaluated by BIA after TOHR.
29
30 This finding suggests that TOHR has no important effect on the GH-IGF-1 axis and that its
31
32 benefits possibly stem from peripheral gains.
33
34
35
36

37
38 Despite the increase in skeletal muscle mass, muscle weakness has been reported in
39
40 acromegalic patients, with a decrease in both HGS and lower limb strength [7,29]. Excess GH
41
42 results in larger but functionally weaker muscles, with hypertrophy of type 1 muscle fibres
43
44 and various findings in type 2 fibres [24,30]. In our study, we observed a significant
45
46 improvement in QMS assessed by isometric dynamometry and the LEFS after TOHR,
47
48 although after 1 month of washout, the values returned to close to those observed at baseline.
49
50 Although we identified an increase in QMS, no change in HGS was noted after TOHR. This
51
52 finding is in line with Hatipoglu et al. [9], who also did not notice any increase in HGS after 3
53
54 months of exercise in individuals with acromegaly. HGS reflects the combined action of the
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

arm and hand muscles and is also associated with total muscle mass in many patient populations. However, carpal tunnel syndrome and swelling of the hand and fingers are common in acromegalic patients, and because these changes can lead to nerve compression, it is possible that this justifies, at least in part, the lack of HGS gain after TOHR [18,30]. Although the presence of myopathy is not correlated with the magnitude of GH elevation or any secondary endocrine disorder, it is associated with a longer duration of disease [31]. Thus, the findings of our study suggest that strength and endurance training should be started as early as possible in this patient population.

The maintenance of postural balance includes the sensory detection of body movements, the integration of sensory-motor information in the central nervous system (CNS) and the execution of appropriate musculoskeletal responses [6,7]. In acromegaly, there are several abnormalities that can alter postural control, including musculoskeletal involvement and visual disturbances [6,7,9,32]. However, Lopes et al. [6] observed abnormalities in static equilibrium with displacements of the centre of pressure (CoP) in both the anterior-posterior and medial-lateral directions in a population of individuals with acromegaly. In our study, we observed an improvement in the average velocity of CoP displacement in the anterior-posterior direction, which was maintained even after 1 month of washout. Because anterior-posterior balance is primarily maintained by ankle torque [33], we hypothesized that the TOHR programme improved ankle stability, leading to compensatory adjustment when the CoP projection moves out of the support base.

Regarding balance control, we found that pre-intervention IGF-1 levels showed significant and positive correlations with length and Y range. Changes in these stabilometric variables also point to a CoP oscillation in the anterior-posterior direction. Although physiological levels of IGF-1 maintain cognitive function in the brain through its beneficial

1 effects on synaptic structure and plasticity, excess IGF-1 can cause insulin resistance in the
2 brain with hyperphosphorylation and accumulation of amyloid that, in turn, can result in
3 synaptic loss [34]. Thus, these neurotoxic processes may ultimately contribute to the loss of
4 balance control in patients with acromegaly.
5
6
7
8
9

10 The 6MWT may be an important sub-maximal tool in acromegalic patients because
11 these patients have reduced aerobic metabolism, which in turn is dependent on cardiac
12 function, peripheral blood flow, and the ability of muscle tissue to use oxygen [35]. In the
13 present study, we observed a significant increase in the distance travelled after TOHR,
14 although this benefit was lost after 1 month of washout. In line with our findings, Hatipoglu et
15 al. [9] observed an improvement in maximal oxygen uptake when they compared a group of
16 patients with acromegaly who underwent an exercise protocol for 3 months with a control
17 group. Although joint disease has been described as the main limiting factor for the functional
18 capacity of these individuals, several other factors may also be involved in poor performance
19 during exercise, including impairment of the heart, lungs, and muscles [35,36].
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

35 Acromegalic patients commonly complain of general fatigue, which seems to be more
36 associated with aerobic than muscle performance [24]. Moreover, higher levels of general
37 fatigue are observed in those with more functional limitations [37]. In our study, we observed
38 an improvement in general fatigue after the application of TOHR, which was maintained after
39 the washout period. Walchan et al. [29] observed that high levels of general fatigue were not
40 different between acromegalic patients with active or controlled disease, while Woodhouse et
41 al. [24] did not show any effect of somatostatin receptor ligands on the general fatigue of
42 these individuals. This suggests that the improvement in general fatigue observed in our
43 patients is due to peripheral gain rather than to any modification in the GH-IGF-1 axis.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 In addition to controlling excess GH, treating its associated comorbidities, and
2
3 reducing mortality, the HRQoL approach has increasingly become a target in acromegaly
4
5 management as therapeutic options improve [3]. Our study showed that HRQoL improved
6
7 after the application of TOHR and that many of the dimensions of the AcroQoL did not return
8
9 to baseline levels after the washout period. This finding is consistent with the currently
10
11 accepted view that long-term biochemical remission of acromegaly does not seem to have a
12
13 direct impact on the HRQoL of this population because most of our patients had controlled
14
15 disease [3,26,38]. In fact, a cross-sectional study comparing HRQoL between patients with
16
17 controlled acromegaly and healthy controls and a longitudinal study evaluating changes in
18
19 HRQoL in patients with biochemically stable disease during a 6-year follow-up period
20
21 showed that impaired HRQoL persisted despite disease control over the long term [26]. Many
22
23 of the dysfunctions of acromegaly are most likely the result of irreversible changes in the
24
25 CNS that result from excessive GH levels [38], and therefore, the search for alternative
26
27 treatment (such as the TOHR) becomes essential.
28
29
30
31
32
33
34
35
36

37 *Study limitations*

38
39 The strength of this study is that it is the first to show the benefits of TOHR on peripheral
40
41 muscle performance, 6MWD, general fatigue, balance control, and AcroQoL scores in
42
43 individuals with acromegaly. Despite these strengths, our study also has limitations. First, the
44
45 study used a small number of participants. However, the chronic physical complications due
46
47 to acromegaly along with the prolonged duration of functional rehabilitation reduced the
48
49 patients' motivation to enter into a TOHR protocol. In addition, joint deformities, arthralgia,
50
51 muscle dysfunction, bone disease, cardiopulmonary involvement and metabolic complications
52
53 can make it difficult for the patient to adhere to an exercise programme for long periods.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Second, we do not use face-to-face rehabilitation, which can be difficult to perform when patients live far from outpatient clinics or are unable to attend regular appointments. In spite of these limitations, we believe that the results of this study may serve as a basis for new studies aiming at replicating the efficacy of functional rehabilitation programmes in this patient population, especially because TOHR has been shown to improve adherence rates, increase patient satisfaction, reduce costs for the health system and increase long-term efficacy [39,40].

Conclusions

This study showed that patients with acromegaly may benefit from TOHR because it improves muscle dysfunction, functional capacity, general fatigue, balance control, and HRQoL. Considering the recent advances in functional rehabilitation, multicentre trials may be important to identify its importance in patients with acromegaly and how beneficial it would become in the long term as an adjunctive method to hormonal control therapy. In this context, the present study may be a starting point for large randomized controlled trials aiming at the recommendation of functional rehabilitation, especially for those with long-term illness.

Acknowledgements The authors thank the participants for their continuing participation in this research effort.

Funding The present study was funded by the Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (grant number 304625/2016-7), the Fundação Carlos Chagas Filho

de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (grant number E-26/202.679/2018), and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Finance Code 001).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

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

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

References

1. A. Lavrentaki, A. Paluzzi, J.A. Wass, N. Karavitaki, Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* **20**, 4–9 (2017)
2. F. Bolfi, A.F. Neves, C.L. Boguszewski, V.S. Nunes-Nogueira, Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* **179**, 59–71 (2018)
3. M.R. Gadelha, L. Kasuki, D.S.T. Lim, M. Fleseriu, Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr. Rev.* **40**, 268–332 (2019)

- 1 4. S. AlDallal, Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int. J. Gen. Med.* **11**,
2 337–343 (2018)
3
- 4 5. M.J. Wassenaar, N.R. Biermasz, M. Kloppenburg, A.A. van der Klaauw, J.
5 Tiemensma, J.W. Smit, A.M. Pereira, F. Roelfsema, H.M. Kroon, J.A. Romijn,
6 Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients.
7 *Growth Horm. IGF Res.* **20**, 226–233 (2010)
8
- 9 6. A.J. Lopes, D.P. da Silva, L. Kasuki, M.R. Gadelha, G.B. Camilo, F.S. Guimarães,
10 Posture and balance control in patients with acromegaly: results of a cross-sectional
11 study. *Gait Posture* **40**, 154–159 (2014)
12
- 13 7. T.S. Homem, F.S. Guimarães, M.S. Soares, L. Kasuki, M.R. Gadelha, A.J. Lopes,
14 Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between
15 individuals with acromegaly and healthy subjects. *J. Aging Phys. Act.* **25**, 218–227
16 (2017)
17
- 18 8. E. Hatipoglu, N. Topsakal, O.E. Atilgan, N. Alcalar, A.F. Camliguney, M. Niyazoglu,
19 Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with
20 acromegaly. *Pituitary* **17**, 38–43 (2014)
21
- 22 9. E. Hatipoglu, N. Topsakal, O. Erkut Atilgan, A.F. Camliguney, B. Ikitimur, S. Ugurlu,
23 M. Niyazoglu, H.B. Cotuk, P. Kadioglu, Physical and cardiovascular performance in
24 cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin. Endocrinol.* **83**, 91–97
25 (2015)
26
- 27 10. L. Katznelson, E.R. Laws Jr, S. Melmed, M.E. Molitch, M.H. Murad, A. Utz, J.A.
28 Wass, Endocrine Society, Acromegaly: an endocrine society clinical practice
29 guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 3933–3951 (2014)
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

11. S. Matsudo, T. Araújo, V. Matsudo, D. Andrade, E. Andrade, L.C. Oliveira, G. Braggion, International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reliability in Brazil. *Atividade Física Saúde* **6**, 5–18 (2001)
12. J.A. Alison, Z.J. McKeough, Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal exercise equipment effective? *J. Thorac. Dis.* **6**, 1606-1614 (2014)
13. J. Baltich, C.A. Emery, D. Stefanyshyn, B.M. Nigg, The effects of isolated ankle strengthening and functional balance training on strength, running mechanics, postural control and injury prevention in novice runners: design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **15**, 407 (2014)
14. L. Ganderton, S. Jenkins, K. Gain, R. Fowler, P. Winship, D. Lunt, E. Gabbay, Short term effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension: protocol for a randomised controlled trial. *BMC Pulm. Med.* **23**, 11–25 (2011).
15. M.N. Rodrigues, S.C. Silva, W.D. Monteiro, P.T.V. Farinatti, Comparison of body fat estimation by bioelectric impedance, skinfold thickness, and underwater weighing. *Rev. Bras. Med. Esporte* **7**, 125–131 (2001)
16. S.M. Webb, X. Badia, N.L. Surinach, Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur. J. Endocrinol.* **155**, 269–277 (2006)
17. C.E. Mosher, K.N. Duhamel, An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* **21**, 100-107 (2012)
18. T.R.L. Lima, L. Kasuki, M.R. Gadelha, A.J. Lopes, The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: a case study. *J. Bodyw. Mov. Ther.* (2019) [Epub ahead of print]

19. C.A. Crosby, M.A. Wehbe, B. Mawr, Hand strength: normative values. *J. Hand. Surg. Am.* **19**, 665–670 (1994)
20. A.S. Ferreira, F.S. Guimarães, J.G. Silva, Aspectos metodológicos da eletromiografia de superfície: considerações sobre os sinais e processamentos para estudo da função neuromuscular. *Rev. Bras. Cienc. Esporte* **31**, 11–30 (2010)
21. J.C. Ferreira, C.M. Patino, Randomization: beyond tossing a coin. *J. Bras. Pneumol.* **42**, 310 (2016)
22. T.R. Lima, F.S. Guimarães, R.S. Neves, S.L. Menezes, A.J. Lopes, Scleroderma: assessment of posture, balance and pulmonary function in a cross-sectional controlled study. *Clin. Biomech.* **30**, 438–443 (2015)
23. R.R. Britto, V.S. Probst, A.F. de Andrade, G.A. Samora, N.A. Hernandez, P.E. Marinho, M. Karsten, F. Pitta, V.F. Parreira, Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. *Braz. J. Phys. Ther.* **17**, 556–563 (2013)
24. L.J. Woodhouse, A. Mukherjee, S.M. Shalet, S. Ezzat, The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr. Rev.* **27**, 287–317 (2006)
25. J. Tiemensma, A.A. Kaptein, A.M. Pereira, J.W. Smit, J.A. Romijn, N.R. Biermasz, Affected illness perceptions and the association with impaired quality of life in patients with long-term remission of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 3550–3558 (2011)
26. N. Kyriakakis, J. Lynch, S.G. Gilbey, S.M. Webb, R.D. Murray, Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable

- disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin. Endocrinol.* **86**, 806–815 (2017)
27. E. Solomon, D. Brănișteanu, A. Dumbravă, R.G. Solomon, L. Kiss, M. Glod, C. Preda, Executive functioning and quality of life in acromegaly. *Psychol. Res. Behav. Manag.* **12**, 39–44 (2019)
28. X. Guo, L. Gao, X. Shi, H. Li, Q. Wang, Z. Wang, W. Chen, B. Xing, Pre- and postoperative body composition and metabolic characteristics in patients with acromegaly: a prospective study. *Int. J. Endocrinol.* **2018**, 4125013 (2018)
29. E.M. Walchan, F.S. Guimarães, M.S. Soares, L. Kasuki, M.R. Gadelha, A.J. Lopes, Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. *Isokinet. Exerc. Sci.* **24**, 331–340 (2016)
30. L. Füchtbauer, D.S. Olsson, B.Å. Bengtsson, L.L. Norrman, K.S. Sunnerhagen, G. Johannsson, Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. *Eur. J. Endocrinol.* **177**, 217–226 (2017)
31. J.B. Pickett, R.B. Layzer, S.R. Levin, V. Scheider, M.J. Campbell, A.J. Sumner, Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology* 1975; **25**, 638–645 (1975)
32. D.P. Guedes da Silva, F.S. Guimarães, C.M. Dias, A. Guimarães Sde, L. Kasuki, M.R. Gadelha, G.B. Camilo, A.J. Lopes, On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J. Phys. Ther. Sci.* **25**, 1497–1501 (2013)
33. M.D. Smith, A.T. Chang, H.E. Seale, J.R. Walsh, P.W. Hodges, Balance is impaired in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Gait Posture* **31**, 456–460 (2010)

- 1 34. I. Crespo, S.M. Webb, Perception of health and cognitive dysfunction in acromegaly
2 patients. *Endocrine* **46**, 365–367 (2014)
3
4
5
6 35. A.J. Lopes, D.P. Guedes da Silva, S. Ferreira Ade, L. Kasuki, M.R. Gadelha, F.S.
7 Guimarães FS, What is the effect of peripheral muscle fatigue, pulmonary function,
8 and body composition on functional exercise capacity in acromegalic patients? *J.*
9 *Phys. Ther. Sci.* **27**, 719–724 (2015)
10
11
12
13
14
15 36. A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi, Systemic complications of
16 acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr. Rev.* **25**, 102–152
17 (2004)
18
19
20
21
22
23 37. S.G. Thomas, L.J. Woodhouse, S.M. Pagura, S. Ezzat, Ventilation threshold as a
24 measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess.
25 *Clin. Endocrinol.* **56**, 351–358 (2002)
26
27
28
29
30 38. A.M. Pereira, J. Tiemensma, J.A. Romijn, N.R. Biermasz, Cognitive impairment and
31 psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth. J. Med.* **70**, 255–260 (2012)
32
33
34
35 39. C.L. Coulter, J.M. Scarvell, T.M. Neeman, P.N. Smith, Physiotherapist-directed
36 rehabilitation exercises in the outpatient or home setting improve strength, gait speed
37 and cadence after elective total hip replacement: a systematic review. *J. Physiother.*
38 **59**, 219–226 (2013)
39
40
41
42
43
44 40. J.J. Kraal, M.E. Van den Akker-Van Marle, A. Abu-Hanna, W. Stut, N. Peek, H.M.
45 Kemps, Clinical and cost-effectiveness of home-based cardiac rehabilitation compared
46 to conventional, centre-based cardiac rehabilitation: results of the FIT@Home study.
47 *Eur. J. Prev. Cardiol.* **24**, 1260–1273 (2017)
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 1 Demographic data, clinical characteristics, and biochemical values at baseline

Variable	Value
Demographic data	
Age (years)	53 (50.5–57)
Body mass (kg)	82.5 (74–92.9)
Body height (cm)	165 (158–169)
Clinical characteristics	
Controlled disease, n (%)	12 (70.6)
Patients submitted to surgery, n (%)	16 (94.1)
Patients submitted to radiotherapy, n (%)	3 (17.6)
Laboratory data	
GH ($\mu\text{g/L}$)	0.60 (0.50–1)
IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	88 (80.5–101.5)

The results are expressed as the median (interquartile range) or number (%)

GH growth hormone, *IGF-1* insulin-like growth factor 1

Table 2 Body composition, functional parameters, and quality of life at baseline, after 2 months of exercises and after 1 month of washout with a therapist-oriented home rehabilitation

Variable	MO-1	MO-2	MO-3	P-value
Body composition				
Body mass index (kg/m ²)	29.7 (25.4–35.2)	30.9 (27.5–35.3)	31.2 (27.5–35.5)	0.0001^{a,b}
Reactance (Ω)	66 (62–72.1)	64.9 (60.1–67.5)	64.4 (55.4–70.5)	0.37
Resistance (Ω)	591.6 (512.1–622.6)	583 (535.5–613.5)	545.1 (519.3–606.5)	0.35
Fat percentage (%)	39.2 (31.2–43.4)	39 (34.5–42.5)	38.5 (33.3–43.6)	0.18
Height ⁽²⁾ /resistance index (cm ² /Ω)	2.72 (2.50–2.84)	2.72 (2.51–2.84)	2.72 (2.50–2.84)	0.22
FFM (kg)	23.8 (22.6–26.2)	24.6 (21.8–26.3)	23.8 (22.2–26.2)	0.98
General fatigue				
FACIT-F (points)	39 (30–43)	41 (36–48)	40 (35–45.5)	0.002^a
Peripheral muscle performance				
HGS (kgf)	31 (28.5–34)	32 (29–34)	32 (27.5–33)	0.68
QMS (kg)	32.2 (26.5–41.6)	42.1 (32.3–51.3)	35 (27.8–48.2)	< 0.0001^{a,c}
RMS slope	0.63 (0.26–1.44)	0.34 (0.17–1.22)	0.69 (0.27–1.72)	0.26
6-min walk test				
6MWD (m)	484 (415–530)	500 (443–558)	460 (423–555)	0.0002^{a,c}
6MWD (% predicted)	72.9 (66.2–83.4)	78.3 (70.7–86.2)	73.2 (67.5–87.1)	0.0002^{a,c}
AcroQoL				
Global score (points)	65 (56.5–72.5)	77 (68–89.5)	70 (58.5–80.5)	< 0.0001^{a,c}
Physical function (points)	21 (18–27.5)	26 (25–32)	23 (20–30)	0.0001^{a,c}
Psychological function (points)	43 (38–50.5)	50 (42.5–58)	49 (38.5–50.5)	0.0002^a
Personal relationships (points)	19 (16.5–25.5)	24 (19.5–28.5)	23 (18.5–28)	0.011^a
Appearance (points)	25 (19–26.5)	27 (21–29)	23 (19.5–27)	0.036^{a,c}

The results are expressed as the median (interquartile range)

MO-1 baseline; MO-2 after 2 months of exercises, MO-3 after 1 month of washout, FFM fat-free mass, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, HGS handgrip strength, QMS quadriceps muscle strength, RMS slope angle of the linear regression obtained from the values of the root mean square electromyography signal over time during the fatigability test of the *vastus medialis* muscle, MDF slope angle of the linear regression line obtained from the values of the median frequency electromyography signal over time

during the fatigability test of the *vastus medialis* muscle, *LEFS* Lower Extremity Functional Scale, *6MWD* 6-min walking distance, *AcroQoL* Acromegaly Quality of Life questionnaire

^aMO-1 # MO-2, ^bMO-1 # MO-3, ^cMO-2 # MO-3

Table 3 Body balance parameters at baseline, after 2 months of exercises and after 1 month of washout with a therapist-oriented home rehabilitation

Variable	Feet apart, eyes open			
	MO-1	MO-2	MO-3	P-value
X SD (cm)	0.09 (0.05–0.19)	0.07 (0.05–0.10)	0.08 (0.05–0.14)	0.82
Y SD (cm)	0.44 (0.30–0.55)	0.32 (0.24–0.41)	0.30 (0.23–0.42)	0.66
X range (cm)	0.42 (0.24–0.78)	0.39 (0.30–0.53)	0.41 (0.26–0.83)	0.66
Y range (cm)	1.82 (1.13–2.68)	1.46 (1.10–2.08)	1.48 (1.00–2.54)	0.94
Length (cm)	18.5 (10.6–23.2)	15.6 (12.4–24.2)	13.8 (12.7–23.6)	0.49
V avg (cm/s)	0.63 (0.41–0.86)	0.52 (0.41–0.81)	0.46 (0.43–0.79)	0.90
Variable	Feet together, eyes closed			
	MO-1	MO-2	MO-3	P-value
X SD (cm)	0.32 (0.25–0.38)	0.27 (0.22–0.38)	0.24 (0.20–0.31)	0.56
Y SD (cm)	0.47 (0.38–0.68)	0.38 (0.29–0.53)	0.36 (0.31–0.54)	0.042^b
X range (cm)	1.37 (1.12–2.03)	1.30 (1.09–1.88)	1.29 (1.12–1.80)	0.90
Y range (cm)	2.97 (2.22–4.25)	2.76 (2.34–3.51)	2.84 (2.05–3.45)	0.53
Length (cm)	38.4 (28.1–45.6)	32.3 (28.1–46.9)	36.4 (27.2–45.7)	0.58
V avg (cm/s)	0.95 (0.56–1.24)	0.75 (0.55–0.95)	0.68 (0.53–0.92)	0.015^{a,b}

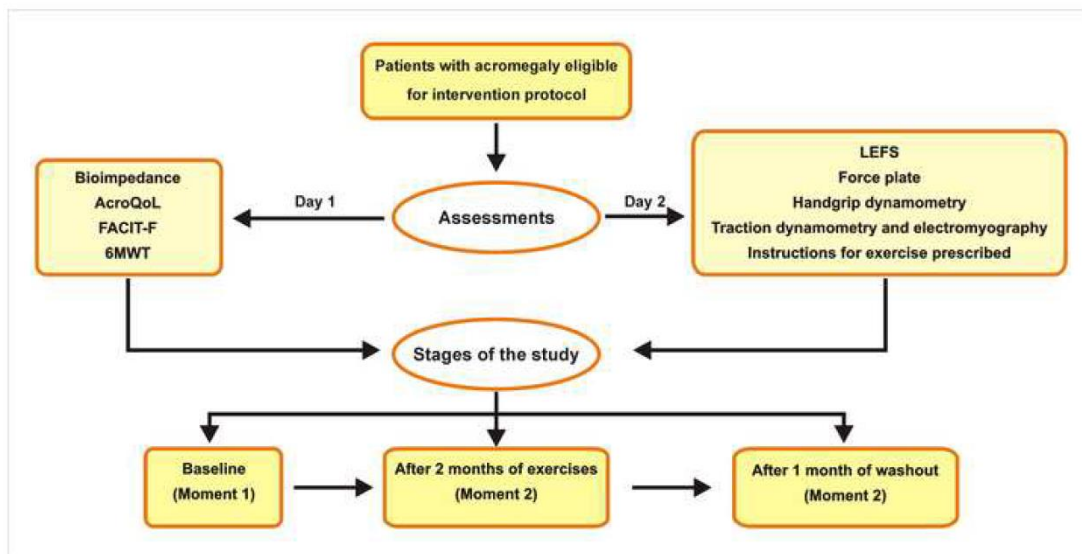
The results are expressed as the median (interquartile range)

MO-1 baseline, *MO-2* after 2 months of exercises, *MO-3* after 1 month of washout, *X SD* medial-lateral standard deviation, *Y SD* anterior-posterior standard deviation, *X range* medial-lateral range, *Y range* anterior-posterior range, *V avg* average velocity

^aMO-1 # MO-2, ^bMO-1 # MO-3, ^cMO-2 # MO-3

FIGURE LEGEND

Fig. 1 Flow chart showing the days on which the evaluations were carried out as well as the sequences of methods used. *AcroQoL* Acromegaly Quality of Life questionnaire, *FACIT-F* Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale, *6MWT* 6-min walk test, *LEFS* Lower Extremity Functional Scale



8. CONCLUSÕES

- ✓ O presente estudo mostra que acromegálicos poderão se beneficiar com o efeito da reabilitação na QVRS e funcionalidade após um programa de reabilitação domiciliar orientado pelo fisioterapeuta.
- ✓ Observou-se melhora dos efeitos pós exercícios físicos sobre a fadiga geral e as limitações físicas dos pacientes acromegálicos.
- ✓ Houve melhora nos aspectos envolvendo a QVRS relacionada às AVD quando observados os escores de QV dos pacientes pós execução do plano de tratamento.

- ✓ Foi observado melhora no desempenho do controle do balanço corporal quando comparado os momentos pré e pós execução do plano de exercícios físicos.
- ✓ O protocolo apresentou melhora na disfunção muscular e na capacidade funcional após as 8 semanas de atividade regular realizada pelos pacientes.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A força do presente estudo é que ele é o primeiro que mostra os benefícios de um programa de tratamento domiciliar orientado pelo fisioterapeuta sobre a *performance* da musculatura periférica, a capacidade funcional ao exercício, a fadiga geral, o controle do balanço e a QVRS em indivíduos com acromegalia. Apesar dessas forças, nosso estudo também tem suas limitações. Primeiro, o estudo foi não controlado e usou um pequeno número de participantes. Embora seja difícil recrutar um grande número de pacientes com acromegalia devido à raridade dessa condição, a eficácia da reabilitação deve ser avaliada em estudo controlado randomizado. Segundo, nós não utilizamos a reabilitação face-a-face, que pode ser difícil de realizar quando os pacientes moram longe dos ambulatórios ou não conseguem comparecer às consultas regulares. Para minimizar esta questão, nós utilizamos a abordagem telefônica buscando aumentar a adesão dos pacientes aos exercícios, sendo que esta abordagem também serviu para auxiliar e direcionar os pacientes em relação às condutas propostas.

Estudos de intervenções possuem um padrão de excelência e exigência quando se pretende avaliar o efeito de uma intervenção no curso de uma situação clínica, sendo útil e relevante na produção e propagação do conhecimento científico, mas esses estudos são de difícil execução devido a sua complexidade. A acromegalia possui fases e classificações que fazem com que essa doença, já considerada rara, tenha pouca acessibilidade para estudos de intervenção e, por isso, há escassez de estudos desse tipo nas bases de dados existentes. A doença é subdiagnosticada e, por isso, quando o paciente começa o tratamento já está com idade avançada e complicações físicas crônicas. Assim, o mesmo já não consegue ser inserido em um programa regular de atividades físicas devido às complicações da doença em associação com a própria senilidade.

Apesar dessas críticas, nós acreditamos que os resultados deste estudo poderão servir de base para implantação de programas de reabilitação funcional nesta população de pacientes. Além do mais, o programa de tratamento domiciliar orientado pelo fisioterapeuta tem se mostrado capaz de melhorar as taxas de adesão, aumentar a satisfação dos pacientes, reduzir os custos para o sistema de saúde e aumentar a eficácia ao longo prazo. Nesse contexto, o presente estudo pode ser um ponto de partida na busca por um grau de recomendação da reabilitação em pacientes com acromegalia.

Este projeto foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

10. REFERÊNCIAS

Aguirre AG, De Ita JR, de la Garza, RG, Castilla-Cortazar L. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016; 14: 3.

AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med* 2018; 11: 337–343.

Alison JA, McKeough ZJ. Pulmonary rehabilitation for COPD: are programs with minimal exercise equipment effective? *J Thorac Dis*. 2014; 6(11): 1606-1614.

Atmaca A, Tander B, Kan EK, et al. Avaliação do desempenho do equilíbrio e medo de cair em pacientes com acromegalia: um estudo comparativo. *J Endocrinol Invest*. 2013; 36(9): 759-763.

ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories: ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (1): 111-117.

Badia X, Webb SM, Prieto L, et al. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*. 2004; 2: 13.

Baltich J, Emery CA, Stfanyshyn D, et al. The effects of isolated ankle strengthening and functional balance training on strength, running mechanics, postural control and injury prevention in novice runners: design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15: 407.

Barkan AL. Acromegaly arthropathy. *Pituitary*. 2001; 4(4): 263-264.

Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, et al. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *Phys Ther*. 1999; 79(4): 371–383.

Blanhir JEM, Vidal CDP, Romero MJR. et al. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonar impairment. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(1): 110-117.

Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 59–71.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Brasil. Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2012.

Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (11): 4218–4225.

Britto RR, Probst VS, de Andrade AF, et al. Reference equations for the six-minute walk distance based on a Brazilian multicenter study. Braz J Phys Ther. 2013; 17(6): 556–563.

Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2003, 61(3):777-781.

Chanson P, Salenave S. Acromegaly. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 17.

Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23 (5): 555–574.

Ciolac EG, Silva JMR, Greve JMD. Effects of resistance training in older women with knee osteoarthritis and total knee arthroplasty. *Clinics*. 2015; 70(1): 7-13.

Clawson LL, Cudkowicz M, Krivickas L, et al. A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener*. 2018; 19(3-4): 250-258.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25(1):102-152.

Costenaro F, Rodrigues TC, Fedrizzi D, et al. Diabetes mellitus and acromegaly: Interactions between growth hormone and insulin. *Rev HCPA*. 2010; 30(4): 321-326.

Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability in Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(8): 1381-1395.

Crespo L, Webb SM. Perception of health and cognitive dysfunction in acromegaly patients. *Endocrine*. 2014; 46(3): 365–367.

Cruzat VF, Donato JJ, Tirapegui J, Schneider CD. Growth hormone and physical exercise: current considerations. *Rev Bras Cienc Farm.* 2008; 44(4): 549–562.

Dantas RAE, Passos KE, Porto LB, et al. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(7): 550-557.

DeBusk RF, Haskell WL, Miller NH, et al. Medically directed at-home rehabilitation soon after clinically uncomplicated acute myocardial infarction: a new model for patient care. *Am J Cardiol.* 1985; 55(4): 251-257.

Dos Santos WT, Rodrigues EC, Mainenti MRM. Muscle performance, body fat, pain and function in the elderly with arthritis. *Acta Ortop Bras.* 2014; 22(8): 54-58.

Duscha BD, Schulze PC, Robbins JL, Forman DE. Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training. *Heart Fail Rev.* 2008; 13(1): 21-37.

Fedrizzi D, Czepielewski MA. Distúrbios cardiovasculares na acromegalia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(9): 1416-1429.

Fernandes PM, Pereira NH, Santos ACBC. et al. Six-minute walk: evaluation on the functional capacity of sedentary individuals. *Rev Bras Cardiol.* 2012; 25(3): 185-191.

Ferreira AS, Guimarães FS, Silva JG. Aspectos metodológicos da eletromiografia de superfície: considerações sobre os sinais e processamentos para estudo da função neuromuscular. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte.* 2010; 31(2): 11-30.

Finch E, Canadian Physiotherapy Association. Physical rehabilitation outcome measures: a guide to enhanced clinical decision-making, 2nd edition. Hamilton: Ontario. Physiotherapy Association, 2002.

Forster A, Lambley R, Hardy J, et al. Rehabilitation for older people in long-term care. *Australas J Ageing.* 2010; 29(2): 98.

Freda PU, Shen W, Reyes-Vidal CM, et al. Skeletal muscle mass in acromegaly assessed by magnetic resonance imaging and dual-photon X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (8): 2880–2886.

Fuchtbauer L, Olsson DS, Bengtsson BÅ, Norrman LL, Sunnerhagen KS, Johannsson G. Muscle strength in patients with acromegaly at diagnosis and during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177: 217–226.

Fukuda TY, Echeimberg JO, Pompeu JE, et al. Root mean square value of the electromyographic signal in the isometric torque of the quadriceps, hamstrings and brachial biceps muscles in female subjects. *The Journal of Applied Research*. 2010; 10(1): 32-39.

Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr. Rev*. 2019; 40(1): 268–332.

Ghanaat F, Tayek JA. Growth hormone administration increases glucose production by preventing the expected decrease in glycogenolysis seen with fasting in healthy volunteers. *Metabolism*. 2005; 54(5): 604-609.

Goulart FAA. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios e para os sistemas de saúde. Organização pan-americana da saúde/ organização mundial da saúde. Brasília-DF, 2011.

Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci*. 2013; 25 (11): 1497–1501.

Guimarães JI. Diretriz de Reabilitação Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 84: 431-440.

Guo X, Gao L, Shi X, et al. Pre- and postoperative body composition and metabolic characteristics in patients with acromegaly: a prospective study. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 4125013.

Hardwick C, Butterfield WJ, Fry IK, et al. Direct measurement of the effect of insulin on the uptake of glucose by peripheral muscles in normal subjects, diabetics and acromegalics. *Proc R Soc Med*. 1959; 52: 807-812.

Hatipoglu E, Topsakal N, Atilgan OE, et al. Impact of exercise on quality of life and body-self perception of patients with acromegaly. *Pituitary*. 2014; 17(1): 38-43.

Hatipoglu E, Topsakal N, Erkut AO, et al. Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(1): 91-97.

Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C. et al. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromogr Kinesiol*. 2000; 10(5): 361-374.

Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (12): 48-55.

Homem TS, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Balance control and peripheral muscle function in aging: a comparison between individuals with acromegaly and healthy subjects. *J Aging Phys Act.* 2017; 25: 218–227.

Hubble RP, Naughton GA, Silburn PA, et al. Trunk muscle exercises as a means of improving postural stability in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014; 4(12): e006095.

Jolly K, Taylor RS, Lip GY, Stevens A. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2006; 111(3): 343-351.

Karges B, Pfäffle R, Boehm BO, Karges W. Acromegaly induced by growth hormone replacement therapy. *Horm Res.* 2004; 61 (4): 165–169.

Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3933–3951.

Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary* 2009; 12(2): 136-142.

Killinger Z, Kuzma M, Sterančáková L, Payer J. Osteoarticular changes in acromegaly. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 839282.

King AC, Taylor CB, Haskell WL, Debusk RF. Strategies for increasing early adherence to and long-term maintenance of home-based exercise training in healthy middle-aged men and women. *Am J Cardiol.* 1988; 61(8): 628-632.

Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol* 2017; 86: 806–815.

Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017; 20: 4–9.

Leopoldo CMDs, Leopoldo FMDS, Santos ARLD, et al. Long term follow-up of growth hormone-secreting pituitary adenomas submitted to endoscopic endonasal surgery. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017; 75 (5), 301–306.

Lima TR, Guimarães FS, Neves RS, Menezes SL, Lopes AJ. Scleroderma: assessment of posture, balance and pulmonary function in a cross-sectional controlled study. *Clin Biomech.* 2015; 30 (5): 438–443.

Lima TRL, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. The effectiveness of a therapist-oriented home rehabilitation program for a patient with acromegaly: a case study. *J Bodyw Mov Ther* 2019. [Epub ahead of print]

Lopes AJ, Guedes da Silva DP, Ferreira Ade S, et al. Qual é o efeito da fadiga muscular periférica, a função pulmonar, e composição corporal na capacidade de exercício funcional em pacientes com acromegalia? J Phys Ther Sci. 2015; 27 (3): 719-724.

Lopes AJ, Silva DPG, Kasuki L, et al. Posture and balance control in patients with acromegaly: Results of a cross-sectional study. Gait Posture. 2014; 40(1): 154-159.

Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. Int J Endocrinol. 2012; 540398: 10.

Macintyre JG. Growth hormone and athletes. Sports Med. 1987; 4 (2): 129–142.

Maia EC, Pinheiro AN, Silva SCS, et al. Clinical Protocols of Pulmonary Rehabilitation in Patients with COPD. Saúde Rev. 2012; 12(32): 55-67.

Mainenti MRM, Rodrigues EC, Oliveira JF, et al. Adiposity and Postural balance control: Correlations between bioelectrical impedance and stabilometric signals in elderly Brazilian women. Clinics. 2011; 66 (9): 1513-1518.

Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de Validade e Reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física & Saúde*. 2001; 6(2): 5-18.

Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013; 16(3): 294-302.

Miller A, Doll H, David J, et al. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158(5): 587-593.

Miller NH, Haskell WL, Berra K, DeBusk RF. Home versus group exercise training for increasing functional capacity after myocardial infarction. *Circulation*. 1984; 70(4): 645-649.

Ministério da saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília – DF. 2014.

Mosher CE, Duhamel KN. An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psychooncology*. 2012; 21(1): 100-107.

Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, et al. Muscle changes in acromegaly. *Br Med J*. 1976; 2 (6041): 914-915.

Neto LV, Abucham J, Araujo LA, et al. Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(2): 91-105.

Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev.* 2009; 30 (5): 494–535.

Pelekanos RA, Waters MJ. Activation of the growth hormone receptor. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006; 1(2): 189-198.

Pereira AM, Tiemensma J, Romijn JA, Biermasz NR. Cognitive impairment and psychopathology in patients with pituitary diseases. *Neth J Med.* 2012; 70: 255–260.

Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, phase II extension study. *Pituitary.* 2014; 17(2): 132-140.

Pickett JB, Layzer RB, Levin SR, Scheider V, Campbell MJ, Sumner AJ. Neuromuscular complications of acromegaly. *Neurology.* 1975; 25: 638–645.

Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement of the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 1210-1225.

Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017; 20 (1): 46–62.

Pryor JA, Webber BA. *Fisioterapia para problemas respiratórios e cardíacos*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

Pua YH, Cowan SM, Wrigley TV, et al. The Lower Extremity Functional Scale could be an alternative to the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index physical function scale. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009; 62(10): 1103-1111.

Rabinovsky ED, Gelir E, Gelir S, et al. Targeted expression of IGF-1 transgene to skeletal muscle accelerates muscle and motor neuron regeneration. *FASEB J*. 2003; 17(1): 53-55.

Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, et al. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009; 25 (1): 3–12.

Reis MM, Arantes PMM. Assessment of hand grip strength - validity and reliability of the saehan dynamometer. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2011; 18(2): 176-181.

Rodrigues MN, Silva SC, Monteiro WD, Farinatti PTV. Comparison of body fat estimation by bioelectric impedance, skinfold thickness, and underwater weighing. *Rev Bras Med Esporte*. 2001; 7: 125–131.

Rondelli RR, Corso SD, Simões A, et al. Methods for the assessment of peripheral muscle fatigue and its energy and metabolic determinants in COPD. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(11): 1125-1135.

Ross SE, Guskiewicz KM, Gross MT, et al. Assessment tools for identifying functional limitations associated with functional ankle instability. *J Athl Train*. 2008; 43 (1): 44-50.

Rostomyan L, Potorac I, Beckers P, Daly AF, Beckers A. AIP mutations and gigantism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017; 78(2): 123-130.

Sala E, Ferrante E, Locatelli M, et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: Experience of the last three decades. *Hormones*. 2014; 13(1): 95-103.

Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006; 9(4): 297-303.

Silva CR, Geres BS, Kuriki HU, et al. Análise da reprodutibilidade de parâmetros no domínio da frequência do sinal EMG utilizados na caracterização da fadiga muscular localizada. *Motriz*. 2012; 18 (3): 456-464.

Silva DPG, Guimarães FS, Dias CM, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: Are they candidates for rehabilitation programs? *J Phys Ther Sci*. 2013; 25(11): 1497-1501.

Solomon E, Brănișteanu D, Dumbravă A, et al. Executive functioning and quality of life in acromegaly. *Psychol Res Behav Manag*. 2019; 12: 39–44.

Steiner WA, Ryser L, Huber E, et al. Use of the ICF model as a clinical problem-solving tool in physical therapy and rehabilitation medicine. *Phys Ther*. 2002; 82(11): 1098-1107.

Thomas SG, Woodhouse LJ, Pagura SM, Ezzat S. Ventilation threshold as a measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess. *Clin Endocrinol*. 2002; 56: 351–358.

Vespasiano BS, Dias R, Correa DA. A utilização do Questionário internacional de atividade Física (IPAQ) como ferramenta diagnóstica do nível de aptidão física: uma revisão no Brasil. *Saúde Rev*. 2012; 12(32): 49-54.

Walchan EM, Guimarães FS, Soares MS, Kasuki L, Gadelha MR, Lopes AJ. Parameters of knee isokinetic dynamometry in individuals with acromegaly: association with growth hormone levels and general fatigue. *Isokinet Exerc Sci.* 2016; 24: 331–340.

Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm. IGF Res.* 2010; 20: 226–233.

Webb SM, Badia X, Surinach NL. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155: 269–277.

Webb SM, Prieto L, Badia X, et al. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (ACROQOL) a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol* 2002; 57(2): 251-258.

Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM. Egan: Fundamentos da terapia respiratória. 9ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev.* 2006; 27: 287–317.

Wuytack F, Devane D, Stovold E, et al. Comparison of outpatient and home-based exercise training programmes for COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017; 23 (3): 272–283.

Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997; 13(2): 63-74.

11. APÊNDICES

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



Termo De Consentimento Livre E Esclarecido Para Pesquisa

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

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo denominado “PROGRAMA DE REABILITAÇÃO EM PACIENTES COM ACROMEGALIA E SEU IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA”, nos quais os objetivos são:

- ✓ Avaliar o efeito da reabilitação na qualidade de vida dos pacientes com acromegalia.
- ✓ Descrever o impacto do exercício físico nos quadros de dor, fadiga generalizada e disfunções dos pacientes acromegálicos;
- ✓ Avaliar a qualidade de vida relacionada às atividades da vida diária através do *Lower extremity functional scale* (LEFS) e *Acromegaly Quality of life* (AcroQoL);
- ✓ Avaliar o desempenho do equilíbrio postural através da estabilometria após plano de tratamento.

Este estudo justifica-se pois acromegálicos possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença, sendo necessário fazer um estudo para propor um tratamento para o problemas causado pela doença.

Sua participação no referido estudo é a de submeter-se à um período de tratamento fisioterapêutico domiciliar onde você terá que fazer alguns exercícios de alongamento, força, caminhada e exercícios de equilíbrio como ficar sobre uma perna. Para avaliar se você está melhorando você terá que fazer avaliações no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro universitário Augusto Motta (UNISUAM). Este local possuiu todos os instrumentos e equipamentos necessários, suporte disponível e infraestrutura adequada para desenvolvimento do estudo. Serão feitas avaliações de equilíbrio onde deverá ficar de pé sobre uma plataforma, será realizado testes físicos para avaliar seu esforço, onde você terá que caminhar em um corredor e sentado fazer força com uma perna. Em todos os exames citados anteriormente haverá a presença de um fisioterapeuta para prestar qualquer suporte que você precisar. Além dos exames, o senhor (a) terá que responder a questionários apresentados pelo pesquisador.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor (a) terá alguns benefícios como: tratamento para o seu problema de saúde, informações sobre seu estado de saúde relacionado à capacidade física e verificação do adequado andamento do seu tratamento clínico nos últimos meses. Esses dados serão divulgados em meio científico.

Poderão existir desconfortos e riscos decorrentes do estudo, entre eles: tonteira, desmaio, palpitação, elevação ou diminuição da pressão arterial, falta de ar, mas haverá um fisioterapeuta a todo momento com o senhor (a). Sua

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

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

Em qualquer etapa do estudo você poderá ter acesso ao profissional responsável (Tatiana Rafaela de Lemos Lima) que pode ser encontrada nos telefones (21) 99555-5183. 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: 1015, e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br. 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.

Você não terá despesas pessoais em qualquer fase do estudo, nem compensação financeira relacionada a 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.

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 paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE 2. Ficha Clínica



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
 Pró-Reitorias de Ensino e de Pesquisa e Extensão
 Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação – PPGCR
 Mestrado em Ciências da Reabilitação
 Ficha de avaliação do voluntário

AVALIAÇÃO INICIAL

Nº _____

Data: ____/____/____

Nome: _____ Data de Nascimento: _____

Endereço: _____

Telefones (res): _____ (cel): _____

E-mail: _____ Profissão/Atividade atual: _____

Dias do tratamento: () Seg () Ter () Qua () Qui () Sex () Sáb

Quando iniciou os sintomas? _____

Qual a medicação que faz uso atualmente?

GH: pré _____ pós _____

IGFI: pré _____ pós _____

Glaucoma: () SIM () NÃO

Laudo oftalmologista: _____

Ecocardiograma: () SIM () NÃO

Laudo: _____

Classificação da doença

Antes do tratamento: Ativa () Controlada () Curado ()

Após o tratamento: Ativa () Controlada () Curado ()

Fumante: () SIM () NÃO Diabetes: () SIM () NÃO

Hipertensão Arterial Sistêmica () SIM () NÃO

Hipotireoidismo () SIM () NÃO

Hipocortisolismo () SIM () NÃO

Radioterapia () SIM () NÃO

Fez cirurgia: () SIM () NÃO

Qual: _____

Quando: _____

Doença cardíaca: () SIM () NÃO

Qual: _____

Doença ortopédica: () SIM () NÃO

Onde: _____

ESCALAS:

1. FACIT: _____
2. AcroQol: _____
3. LEFS: _____
4. IPAQ: _____
5. MEEN: _____

EXAMES

AValiação Muscular Periférica (UNISUAM)

Força máxima: _____ 1° Slope _____ 2° Slope _____

HAND GRIP (UNISUAM)

1 Força máxima Mão D: _____	Força máxima Mão E: _____
2 Força máxima Mão D: _____	Força máxima Mão E: _____
3 Força máxima Mão D: _____	Força máxima Mão E: _____

ARQUIVO DO COMPUTADOR: (UNISUAM)

ESTABILOMETRIA: _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

BIOIMPEDÂNCIA: _____

Resistência: _____ Reatância: _____ % Massa Gorda: _____

TC6M (UNISUAM)

1° Teste - Distância percorrida _____

FC: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

Spo2: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

Borg: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

PA: Antes: _____ final: _____

2° Teste - Distância percorrida _____

FC: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

Spo2: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

Borg: Antes: _____ 3º min: _____ final: _____

PA: Antes: _____ final: _____

APÊNDICE 3. Trabalhos publicados em congressos (3)



Programa de Reabilitação Domiciliar Orientado por Fisioterapeuta: Sua Eficácia na Acromegalia

Tatiana Rafaela de Lemos Lima; Leandro Kasuki; Mônica Roberto Gadelha; Agnaldo José Lopes

PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO MOSTRA DE PÔSTERES – ÁREA DA SAÚDE

INTRODUÇÃO

Causada por um tumor benigno na hipófise, a Acromegalia é considerada rara. Trata-se de uma doença crônica, de origem endócrina, de processo lento que causa diversas disfunções sistêmicas e debilitantes ao paciente, devido a produção excessiva de GH e IGF-I. Altamente incapacitante, os pacientes apresentam uma significativa redução de força muscular periférica associada a uma resistência deficitária com consequente redução da qualidade de vida. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da reabilitação domiciliar em um paciente com diagnóstico de Acromegalia.

MÉTODOS

Paciente 53 anos, sexo masculino, com diagnóstico de acromegalia há aproximadamente 17 anos, oriundo do HUCFF, classificado com acromegalia controlada. Apresentava adenoma hipofisário secretor de GH, confirmado através da ressonância magnética. Após avaliação fisioterapêutica, o paciente foi submetido a um programa de exercícios por meio de uma cartilha, com duração de 2 meses, 3 vezes por semana com duração de 60 minutos. O fisioterapeuta entrou em contato via telefone, semanalmente, para acompanhar a progressão do tratamento. As atividades adotadas incluíam alongamentos globais, exercícios de fortalecimento e resistência e, para o condicionamento aeróbico, um circuito funcional. O paciente foi avaliado em 3 momentos distintos: pré-tratamento, após 8 semanas e após 4 semanas sem atividade para washout. Foram aplicados o questionário de qualidade de vida na acromegalia (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire - AcroQoL*), avaliação funcional por meio do teste da caminhada dos seis minutos (DTC6') e avaliação da força muscular periférica de quadríceps por meio da dinamometria isométrica.

RESULTADOS

O paciente apresentou, após a realização do tratamento, os seguintes aspectos de melhora: aumento da força máxima de quadríceps, maior distância percorrida no TC6' e melhora nos parâmetros de qualidade de vida do AcroQoL, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros funcionais pré e pós-tratamento fisioterapêutico

	Pré tratamento	Após 2 meses de exercícios	Após 1 mês de washout
Força máxima de quadríceps (Kg)	48,747	62,993	50,727
TC6' (m)	332	422	380
AcroQoL	71	77	70

kg: kilograma; m: metros.

DISCUSSÃO

Houve melhora na pontuação total do AcroQoL de 6 pontos, após dois meses de exercícios físicos. Esse valor está acima da diferença mínima clinicamente importante (DMCI) relatado por Caron *et al.* (2016). Também houve um aumento de 90 metros na DTC6', cujo valor está bem acima da DMCI relatada por Pereira *et al.* (2006) em adultos mais velhos saudáveis, que é de aproximadamente 50 metros. Já força muscular de quadríceps aumentou em 30%, apesar da queda subsequente de 20% detectada no período de washout, mostrando a importância em manter a reabilitação nessa população.

CONCLUSÕES

Esse estudo mostrou que pacientes com Acromegalia poderão se beneficiar significativamente com um programa de reabilitação domiciliar. Este poderá se tornar uma nova abordagem terapêutica como método adjuvante à terapia de controle hormonal.

REFERÊNCIAS

- PETERSEN, S.; FARRALL, A. J.; BLOCK, C. *et al.* Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, phase II extension study. *Pituitary*. v. 17, n. 2, p. 132-140, 2014.
- CARON, P. J.; BEVAN, J. S.; PETERSEN, S.; *et al.* Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARY study. *Pituitary*. v. 19, n. 2, p. 149-157, 2016.
- DA SILVA, D. P. G.; GUIMARÃES, F. S.; DIAS, C. M. *et al.* On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: Are they candidates for rehabilitation programs? *J. Phys. Ther. Sci.* v. 25, n. 11, p. 1497-1501, 2013.
- PEREIRA, S.; MODY, S. H.; WOODMAN, R. C.; *et al.* Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* v. 54, n. 5, p. 743-749, 2006.
- HATPOGLU, E.; TOPSAKAL, N.; ERKUT, A. O. *et al.* Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin Endocrinol.* v. 83, n. 1, p. 91-97, 2015.



Figura 1. Paciente com Acromegalia realizando o programa de exercícios.

AGRADECIMENTOS:



XV Semana de Pesquisa, Extensão, Pós-Graduação e Inovação da UNISUAM

PROPOSTA DE EXERCÍCIOS RESISTIDOS PARA UMA PACIENTE COM ACROMEGALIA

Iris Gabriela dos Santos; Tatiana Rafaela de Lemos Lima; Agnaldo José Lopes

Introdução: A acromegalia é uma doença crônica, rara, causada pelo excesso de produção de GH, geralmente por um adenoma hipofisário. Muitas das manifestações clínicas da doença são comuns a outras patologias mais frequentes, o que faz com que seu diagnóstico seja muitas vezes tardio, podendo a doença estar ativa sem ser reconhecida durante vários anos (10-15 anos). A acromegalia tem uma incidência aproximada de 5 casos/milhão/ano e uma prevalência de 60 casos/milhão de pessoas. Os adenomas da hipófise correspondem a 15% de todos os tumores intracranianos, sendo que 90% dos acromegálicos terão um adenoma hipofisário produtor de GH e, destes, 70% são macroadenomas. A doença acomete igualmente ambos os sexos, com maior incidência entre a terceira e quarta década de vida. Acromegálicos possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho nas atividades do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença. Com base em estudos prévios, acreditamos que esses pacientes seriam beneficiados com um protocolo de exercícios resistidos direcionado. O objetivo desse estudo foi sistematizar, propor e aplicar um programa de exercícios resistidos adaptados para um paciente com diagnóstico de acromegalia.

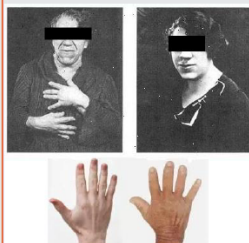


Figura 1. Paciente com acromegalia.

Metodologia: Mulher, R.B.R., 40 anos, com diagnóstico de acromegalia há cerca de 12 anos, oriunda do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com classificação de acromegalia ativa confirmada por altos níveis de IGF-I e GH basal > 1,0 ng/ml. Apresentava um macroadenoma hipofisário produtor de GH, confirmado através de ressonância magnética. O tratamento da doença abrangeu procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa.

Após avaliação fisioterapêutica, a paciente foi submetida a um programa de exercícios resistidos por meio de uma cartilha, cuja proposta consistiu em 3 sessões semanais, por 8 semanas consecutivas. O tempo de duração de cada sessão relacionou-se a aprendizagem dos exercícios e a sua sequência. À medida em que a participante se familiarizava com a proposta, a duração da sessão reduzia, variando de 50 a 80 minutos. O fisioterapeuta entrava em contato via telefone, semanalmente, para acompanhar a progressão do tratamento. As sessões iniciavam com atividades de alongamento muscular, com duração de 5 a 7 minutos. O programa de fortalecimento muscular compreendeu a prática de exercícios resistidos para os principais grupos musculares, com pesos livres e com o próprio peso corporal contra a ação da gravidade. Ao elaborarmos nossa proposta, selecionamos exercícios que fossem simples e de baixo custo. A paciente foi avaliada em 3 momentos distintos: pré-tratamento; após 8 semanas; e após 4 semanas sem atividade para washout, tendo sido controle dela mesmo.

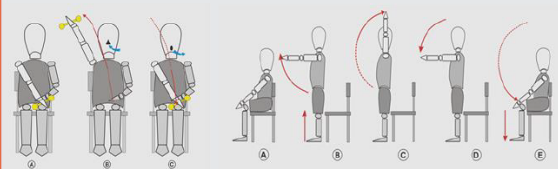


Figura 2. Exercícios resistidos adaptados ao paciente com acromegalia.

Foram aplicados o questionário de qualidade de vida na acromegalia (Acromegaly Quality of Life Questionnaire - AcroQoL), a escala de avaliação de fadiga (FACIT-F) e a escala funcional de integridade articular (Lower Extremity Functional Scale (LEFS)). A avaliação funcional por meio da distância da caminhada dos seis minutos (DTC6') e avaliação da força muscular periférica de quadríceps por meio da dinamometria isométrica.

Resultados: Após realização do acompanhamento fisioterapêutico, foram observadas melhoras nos aspectos envolvendo a força máxima de quadríceps. Além disso, a DTC6' aumentou em 47 metros e a pontuação do AcroQoL aumentou em 21, sendo que quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida. Da mesma forma, a LEFS aumentou em 6 pontos, ficando apenas o FACIT-F sem sofrer alteração neste período, sendo que no LEFS e FACIT-F, quanto maior a pontuação, melhores são os aspectos avaliados. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros funcionais pré e pós programa de exercícios.

	Pré Tratamento	Após 2 meses de exercícios	Após 1 mês de washout
Força máxima de quadríceps (kg)	39,040	42,100	25,098
DTC6' (m)	508	555	535
AcroQoL	45	66	81
FACIT-F	41	41	37
LEFS	49	55	62

Kg: kilograma; m: metros.

Conclusão: Estudos anteriores avaliaram o papel dos exercícios regulares no desempenho físico e cardiovascular em pacientes com acromegalia, buscando caracterizar a importância dessas atividades no comprometimento físico e emocional desses pacientes. Esses estudos revelaram possíveis melhoras nos aspectos envolvidos. Nossa paciente apresentou boa aderência ao programa de exercícios resistidos adaptados, apresentando melhora em diferentes aspectos avaliados. Concluindo, pacientes com acromegalia poderão se beneficiar significativamente após serem submetidos a um programa de exercícios resistidos adaptados e direcionados.

REFERÊNCIAS

- PETERSENN, S.; FARRALL, A. J.; BLOCK, C. et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, phase II extension study. *Pituitary*. v. 17, n. 2, p. 132-140, 2014.
- DA SILVA, D. P. G.; GUIMARÃES, F. S.; DIAS, C. M. et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: Are they candidates for rehabilitation programs? *J. Phys. Ther. Sci.* v. 25, n. 11, p. 1497-1501, 2013.
- HATİPOĞLU, E.; TOPSAKAL, N.; ERKUT, A. O. et al. Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin Endocrinol.* v. 83, n.1, p. 91-97, 2015.

FINANCIADOR:



XIV Semana de Pesquisa, Extensão, Pós-Graduação e Inovação da UNISUAM

EFEITO DA REABILITAÇÃO DOMICILIAR EM PACIENTE COM ACROMEGALIA: RELATO DE CASO

Tatiana Rafaela de Lemos Lima, Agnaldo José Lopes

Introdução: A Acromegalia é uma doença crônica, de origem endócrina, considerada rara, de processo lento, que causa diversas disfunções sistêmicas e debilitantes devido a produção excessiva do GH-IGF-I. Altamente incapacitante, os pacientes apresentam uma significativa redução de força muscular periférica associada a uma resistência deficitária, com consequente redução da qualidade de vida. Acromegálicos possuem importantes limitações funcionais que afetam negativamente o desempenho nas atividades do dia-a-dia e contribuem para a piora da doença. Com base em estudos prévios, acreditamos que esses pacientes seriam beneficiados significativamente com um protocolo de tratamento direcionado. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da Reabilitação Domiciliar em um paciente com diagnóstico de acromegalia.



Figura 1. Paciente com acromegalia.

Metodologia: Paciente E.L., masculino, com diagnóstico de acromegalia há cerca de 17 anos, oriundo do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, com classificação de acromegalia ativa confirmada por altos níveis de IGF-I e GH basal > 1,0 ng/ml. Apresentava um adenoma hipofisário secretor de GH, confirmado através de ressonância magnética. O tratamento da doença abrangeu procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa, sendo acompanhado pela equipe multidisciplinar. Após Avaliação Fisioterapêutica, o paciente foi submetido a um programa de exercícios por meio de uma cartilha, com duração de 2 meses, 3 vezes por semana com duração de 60 minutos. O fisioterapeuta entrava em contato via telefone, semanalmente, para acompanhar a progressão do tratamento. As atividades adotadas incluíam alongamentos globais e exercícios de fortalecimento e resistência, além do condicionamento aeróbico através de um circuito funcional. O paciente foi avaliado em 3 momentos distintos: pré-tratamento; após 8 semanas; e após 4 semanas sem atividade para *washout*, sendo sido controle dele mesmo. Foram aplicados o questionário de qualidade de vida na acromegalia (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire - AcroQol*), avaliação funcional por meio do teste da caminhada dos seis minutos (TC6') e avaliação da força muscular periférica de quadríceps por meio da dinamometria isométrica.

Resultados: Após realização do acompanhamento fisioterapêutico descrito anteriormente, foram observadas melhoras nos aspectos envolvendo a força máxima de quadríceps por meio da dinamometria isométrica, a distância percorrida no TC6' e os parâmetros de qualidade de vida do questionário AcroQol. Neste último, quanto maior a pontuação, melhor é a qualidade de vida. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros funcionais pré e pós-acompanhamento fisioterapêutico

	Pré-tratamento	Após 2 meses de exercícios	Após 1 mês de washout
Força máxima de quadríceps (kg)	48,75	62,99	50,73
TC6' (m)	332	422	380
AcroQol	71	77	70

kg: quilograma; m: metros.

Conclusão: Estudos anteriores tiveram como objetivo avaliar o papel dos exercícios regulares no desempenho físico e cardiovascular em pacientes com Acromegalia, buscando caracterizar a importância dessas atividades no comprometimento físico e emocional desses pacientes; esses estudos revelaram possíveis melhoras nos aspectos envolvidos. O paciente descrito apresentou boa aderência ao programa de exercícios, executando todos os comandos determinados pelo fisioterapeuta e respeitando todos os períodos de atividade da pesquisa. Concluindo, pacientes com Acromegalia poderão se beneficiar significativamente após serem submetidos a um programa de reabilitação fisioterapêutica direcionada.

REFERÊNCIAS

- PETERSEN, S.; FARRALL, A.J.; BLOCK, C. *et al.* Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, phase II extension study. *Pituitary*. v. 17, n. 2, p. 132-140, 2014.
- KATZNELSON, L. Diagnosis and management of acromegaly in 2012. *European Endocrinology*. v. 8, n. 1, p. 48-52, 2011.
- DA SILVA, D.P.G.; GUIMARÃES, F.S.; DIAS, C.M. *et al.* On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: Are they candidates for rehabilitation programs? *J. Phys. Ther. Sci.* v. 25, n. 11, p. 1497-1501, 2013.
- SALA, E.; FERRANTE, E.; LOCATELLI, M. *et al.* Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: Experience of the last three decades. *Hormones*. v. 13, n. 1, p. 95-103, 2013.
- HATİPOĞLU, E.; TOPSAKAL, N.; ERKUT, A.O. *et al.* Physical and cardiovascular performance in cases with acromegaly after regular short-term exercise. *Clin Endocrinol*. v. 83, n. 1, p. 91-97, 2015.

FINANCIADOR: FAPERJ



12. ANEXOS

ANEXO 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



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

Continuação do Parecer: 1.444.720

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Março de 2016

Assinado por:
SUSANA ORTIZ COSTA
(Coordenador)

**ANEXO 2. Carta de aprovação para publicação do artigo submetido à
*Journal of Bodywork and Movement Therapies***

De: **JBMT Editorial Team** <editorjbmt@gmail.com>

Date: qua, 26 de dez de 2018 17:04

Subject: Accepted: YJBMT1324 THE EFFECTIVENESS OF A THERAPIST-ORIENTED HOME REHABILITATION PROGRAM IN A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE STUDY

To: Agnaldo José Lopes <agnaldolopes.uerj@gmail.com>

Dear Dr. Lopes,

I am pleased to inform you that your paper YJBMT1324 "THE EFFECTIVENESS OF A THERAPIST-ORIENTED HOME REHABILITATION PROGRAM IN A PATIENT WITH ACROMEGALY: A CASE STUDY" has been accepted for publication.

At this point, please complete the following tasks so that we can move forward with the publication process.

- Please send me a final clean copy, which has no changes since the last revision.
- Please check that English usage is correct.
- If there are figures or tables please reference these in the text. For example (see table 1).
- Also, please mark clearly in the text – between paragraphs and in red - precisely where you wish these to be placed: For example: PLACE FIGURE (OR TABLE) XX HERE.
- On the title page please ensure that all author details are stated - including qualifications (PhD, PT Etc.) as well as affiliations, and the full address of the corresponding author.

Thank you for choosing the Journal of Bodywork and Movement Therapies for submission of your manuscript. Please let us know if you have any questions.

Kind regards,

Jerrilyn Cambron

Jerrilyn Cambron, DC, PhD | [Editor-in-Chief](#)

Sasha Chaitow PhD | [Managing Editor](#)

Journal of Bodywork & Movement Therapies

Founded 1996 by Leon Chaitow 1937-2018

CONFIDENTIALITY NOTICE: This email and any files transmitted with it are confidential and intended solely for the use of the individual or entity to whom they are addressed. This message may contain confidential information and is intended only for the individual named. If you have received this email in error please notify editorjbmt@gmail.com immediately and delete this email from your system. If you are not the named addressee you should not disseminate, distribute or copy this e-mail, and you are notified that disclosing, copying, distributing or taking any action in reliance on the contents of this information is strictly prohibited.

ANEXO 3. Carta de aprovação para publicação do artigo submetido à revista *Endocrine*

De: **Sebastiano Filetti** <em@editorialmanager.com>

Date: seg, 8 de jul de 2019 05:46

Subject: ENDO: Your manuscript entitled PHYSICAL EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A 12-WEEK FOLLOW-UP STUDY

To: Agnaldo José Lopes <agnaldolopes.uerj@gmail.com>

Ref.: Ms. No. ENDO-D-19-00363R1

PHYSICAL EXERCISE IMPROVES FUNCTIONAL CAPACITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A 12-WEEK FOLLOW-UP STUDY

Endocrine

Dear Dr. Lopes,

I am pleased to let you know that your paper has now been accepted for publication in Endocrine.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Sebastiano Filetti

Editor-in-Chief

Endocrine

Reviewer #1: I very appreciated the work that the authors spent for the revision of their work.

According to my personal opinion, the paper would have had a significant higher impact with a larger study population and I very appreciated that the authors defined actual paper as a pilot study.

Reviewer #2: Dear authors,

I would like to thank the corrections made in the manuscript. After the proposed adjustments, the manuscript became easier to understand.

Best regards.

Recipients of this email are registered users within the Editorial Manager database for this journal. We will keep your information on file to use in the process of submitting, evaluating and publishing a manuscript. For more information on how we use your personal details please see our privacy policy at <https://www.springernature.com/production-privacy-policy>. If you no longer wish to receive messages from this journal or you have questions regarding database management, please contact the Publication Office at the link below.

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

ANEXO 5. Lower Extremity Functional Scale (LEFS)

QUESTIONÁRIO “LOWER EXTREMITY FUNCTIONAL SCALE” (LEFS)

Estamos interessados em saber se você está tendo alguma dificuldade com as atividades listadas abaixo devido ao seu problema nos membros inferiores para o qual você está procurando tratamento. Por favor, assinale uma resposta para cada questão.

Hoje, você tem ou teria alguma dificuldade para:

(Circule um número em cada linha)

Atividade	Extremamente difícil ou incapaz de realizar a atividade	Bastante dificuldade	Dificuldade moderada	Um pouco de dificuldade	Sem dificuldade
A. Qualquer uma de suas atividades usuais no trabalho, em casa ou na escola.	0	1	2	3	4
B. Seus passatempos habituais, atividades recreativas ou esportivas.	0	1	2	3	4
C. Ultrapassar um obstáculo de 50cm de altura, como entrar ou sair de uma banheira.	0	1	2	3	4
D. Caminhar do quarto à sala.	0	1	2	3	4
E. Colocar o sapato ou as meias.	0	1	2	3	4
F. Ficar agachado (de cócoras).	0	1	2	3	4
G. Levantar um objeto, como uma sacola de compras do chão.	0	1	2	3	4
H. Realizar atividades domiciliares leves.	0	1	2	3	4
I. Realizar atividades domiciliares pesadas.	0	1	2	3	4
J. Entrar ou sair do carro.	0	1	2	3	4
K. Caminhar dois quarteirões.	0	1	2	3	4
L. Caminhar 1 quilômetro.	0	1	2	3	4
M. Subir ou descer 10 degraus (1 lance de escada).	0	1	2	3	4
N. Ficar em pé durante 1 hora.	0	1	2	3	4
O. Ficar sentado durante 1 hora.	0	1	2	3	4
P. Correr em terreno plano.	0	1	2	3	4
Q. Correr em terreno acidentado (irregular).	0	1	2	3	4
R. Fazer mudanças bruscas de direção enquanto corre rapidamente.	0	1	2	3	4
S. Dar pulinhos.	0	1	2	3	4
T. Rolar para mudar de lado na cama.	0	1	2	3	4

PONTUAÇÃO: ____/80

Translated from Binkley et al⁴ with permission. Copyright ©Paul Stratford and Jill Binkley.

ANEXO 6. Questionário de Qualidade de Vida em pacientes com Acromegalia (AcroQoL)

QUESTIONÁRIO ACROQoL

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO

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

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

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

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

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigado pela sua colaboração

Devido à Acromegalia....

1. Falta-me força nas pernas

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

2. Sinto-me feio/a

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

3. Sinto-me deprimido/a

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

4. Vejo-me horroroso/a nas fotografias

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

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

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

6. Procuro evitar as relações sociais

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

Devido à Acromegalia...

7. Vejo-me diferente ao espelho

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

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

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

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

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

10. As pessoas olham-do meu aspecto

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

11. Há partes do meu c
mãos,...) que são dem:

- Totalmente de acord ☐
- Bastante de acordo ☐
- Nem de acordo nem desacordo ☐
- Pouco de acordo ☐
- Nada de acordo ☐

12. Tenho problemas p
as mãos, por exemplo, ferramentas

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

Devido à Acromegalia....

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

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

14. Sinto dores nas articulações

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

15. Sinto-me cansado/a

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

16. Ronco à noite

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

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

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

18. Tenho problemas para manter relações sexuais

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

Devido à Acromegalia....

19. Sinto-me uma pessoa doente

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

21. Tenho pouco desejo sexual

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

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

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

22. Sinto-me fraco/a

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

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

Muito obrigado novamente pela sua colaboração

ANEXO 7. Escala de avaliação da fadiga (FACIT-F)

FACIT-Fatigue Scale (Version 4)

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

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
HI 7	Sinto-me fatigado/a	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a.....	0	1	2	3	4

ANEXO 8. Questionário Internacional De Atividade Física (IPAQ)**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA**

Nome: _____

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

Para responder as questões lembre que:

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

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

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

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: ____ Minutos: ____

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

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

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

horas: _____ Minutos: _____

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

_____ horas _____ minutos

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

_____ horas _____ minutos.

ANEXO 9. Escala de Borg Modificada

Escala de Borg Modificada	
0	Nenhuma
0.5	Muito, muito, leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Um pouco forte
5	Forte
6	
7	Muito forte
8	
9	Muito, muito, forte
10	Máxima