



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Pró-Reitorias de Ensino e de Pesquisa e Extensão

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

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL,
EQUILÍBRIO E POSTURA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA**

DÉBORA PEDROZA GUEDES DA SILVA

RIO DE JANEIRO

2013

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL,
EQUILÍBRIO E POSTURA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA**

DÉBORA PEDROZA GUEDES DA SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto-Sensu em Ciências da Reabilitação do Centro
Universitário Augusto Motta como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre na linha de pesquisa:
Análise Funcional e Abordagem Terapêutica.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

RIO DE JANEIRO

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pelo Sistema de bibliotecas e

Informação – SBI – UNISUAM

616.47	Silva, Débora Pedroza Guedes da
S586a	Avaliação da função pulmonar, capacidade funcional, equilíbrio e postura em pacientes com acromegalia / Débora Pedroza Guedes da Silva. Rio de Janeiro, 2013. 100 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação. Centro Universitário Augusto Motta, 2013. 1. Acromegalia. 2. Função pulmonar. 3. Capacidade funcional. 4. Equilíbrio. 5. Postura humana. I. Título.

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL,
EQUILÍBRIO E POSTURA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA**

DÉBORA PEDROZA GUEDES DA SILVA

Programa de Pós-Graduação *Stricto-Sensu* em
Ciências da Reabilitação do Centro Universitário
Augusto Motta como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre na linha de pesquisa: Análise
Funcional e Abordagem Terapêutica.

Data da aprovação: 08 de novembro de 2013

BANCA EXAMINADORA:

Orientador:  _____

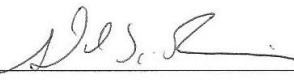
Prof. Dr. AGNALDO JOSÉ LOPES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro:  _____

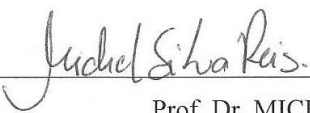
Prof. Dr. FERNANDO SILVA GUIMARÃES

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro:  _____

Prof. Dr. ARTHUR DE SÁ FERREIRA

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Membro:  _____

Prof. Dr. MICHEL SILVA REIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro, 08 de novembro de 2013.

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me dado a vida, pais maravilhosos, a chance estudar e por me proporcionar tantas conquistas e realizações mesmo com todas as dificuldades...

Aos meus pais, Wagner e Tânia Cristina, que me deram apoio e forças para nunca desistir e realizar meus sonhos e, principalmente, confiaram em mim...

As minhas avós, Zerilda e Etelvina, que mesmo de longe, e talvez sem saber, cooperaram muito para que tudo isso virasse realidade.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Agnaldo José Lopes, muito obrigada pelo conhecimento, carinho, paciência, confiança e amizade, pois, tudo valeu muito a pena para que nosso trabalho fosse realizado com sucesso.

A Profa. Dra. Cristina Márcia Dias, obrigada pelos ensinamentos, incentivos, pela amizade e confiança depositada, ainda na iniciação científica, e pelas palavras de encorajamento para que eu entrasse no mestrado.

Aos professores Fernando Guimarães, Patrícia Vigário, Arthur de Sá Ferreira e Míriam Mainenti, que acompanharam as etapas do nosso trabalho e contribuíram com seus conhecimentos e incentivos.

As PIBICs, Simone Araújo e Gisele Vellasco, e à mestranda, Tatiana Rafaela, pela responsabilidade, pelo carinho com os pacientes da pesquisa e pela ajuda em todos os momentos desta minha caminhada. Obrigada a todas vocês!

Aos médicos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Dr. Leandro Kasuki e Dra. Mônica Gadelha, por me receberem em seu ambulatório e acreditarem no meu trabalho.

Aos pacientes e voluntários, que compareceram aos laboratórios, para realização dos exames, pois, sem vocês nada disso seria possível!

RESUMO

Introdução: Acromegalia é a doença sistêmica crônica decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I). Embora a acromegalia seja muito estudada no âmbito fisiopatológico, pouco se sabe sobre as alterações posturais, equilíbrio postural, função pulmonar, força muscular periférica, capacidade funcional e o impacto dessas medidas na qualidade de vida dos pacientes.

Objetivos: Traçar o perfil da doença no que concerne à força muscular periférica, capacidade funcional, composição corporal, função pulmonar, postura, equilíbrio estático e qualidade de vida de pacientes com acromegalia e, secundariamente, correlacionar essas medidas e compará-las de acordo com a atividade da doença.

Métodos: Foram realizados três estudos, cada um com um grupo de acromegálicos (GA) e um grupo controle (GC). Foram incluídos no 1º estudo: 26 GA e 12 GC; no 2º: 20 GA e 20 GC; e no 3º: 28 GA e 28 GC. Os pacientes foram submetidos à avaliação da força muscular periférica (dinamometria isométrica), análise postural (fotogrametria), função pulmonar (espirometria, pletismografia de corpo inteiro, medida da capacidade de difusão do CO e avaliação da força muscular respiratória), equilíbrio estático (estabilometria e Escala de Equilíbrio de Berg-EEB), composição corporal (bioimpedância elétrica) e capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos-TC6M). Além disso, responderam a um questionário de qualidade de vida específico para acromegalia (AcroQoL) e submeteram à tomografia computadorizada do tórax de alta resolução (TCAR).

Resultados: No primeiro estudo, O GA com doença ativa apresentou mais massa magra corporal do que o GC ($p=0,04$). Houve correlação entre massa magra e força máxima de quadríceps ($r=0,64$; $p=0,001$). Os escores globais do AcroQoL correlacionaram significativamente com o TC6M ($r=0,51$; $p=0,009$). No segundo estudo, pacientes com acromegalia apresentaram valores de pressão expiratória máxima significativamente menores ($p=0,001$) e valores de capacidade pulmonar total ($p=0,023$), volume residual ($p<0,001$) e resistência de vias aéreas ($p=0,039$) significativamente maiores que os do grupo controle. Os principais achados em TCAR foram aprisionamento de ar, calcificação das vias aéreas e bronquiectasias, que foram observadas em 60%, 40 % e 35% dos casos, respectivamente. No terceiro estudo, não encontramos diferença significativa entre GA e GC na avaliação da EEB ($p=0,06$). Porém, em relação ao grupo controle, o grupo acromegálico apresentou desvios posturais nas vistas laterais no alinhamento vertical do tronco ($p=0,001$ para o lado direito e $p=0,021$ para o lado esquerdo), ângulo do quadril ($p=0,001$ para o lado direito e $p=0,016$ para o lado esquerdo) e alinhamento horizontal da pélvis ($p=0,017$ para o lado direito e $p<0,001$ para o lado esquerdo). Comparado ao GC, o GA apresentou deslocamento do centro de pressão tanto na direção anterior-posterior quanto na direção medial-lateral em ambos os ensaios avaliados. Observamos correlações significativas entre as medidas de equilíbrio e as seguintes variáveis de avaliação da postura: distância entre os membros inferiores, alinhamento horizontal da cabeça e alinhamento vertical da cabeça.

Conclusões: Pacientes acromegálicos apresentam maior massa corporal magra, menor força muscular periférica e maior fatigabilidade dependendo da atividade da doença. Há correlação significativa entre a força muscular periférica e a composição corporal e entre a capacidade funcional e a qualidade de vida desses indivíduos. Existem anormalidades consistentes em pequenas vias aéreas, tanto na função quanto na estrutura pulmonar. Foram observadas alterações posturais em vista lateral e importante desequilíbrio corporal. Há correlação significativa entre a postura e equilíbrio, sugerindo que precisam ser avaliados na prática clínica.

Palavras-chave: acromegalia, função pulmonar, capacidade funcional, equilíbrio, postura

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is a chronic systemic disease resulting from excessive production of growth hormone (GH) and growth factor insulin-like type I (IGF-I). Although acromegaly is widely studied under pathophysiological, little is known about postural changes, postural balance, pulmonary function, peripheral muscle strength, functional capacity and the impact of these measures on the quality of life of patients.

Objectives: To describe the profile of the disease with regard to peripheral muscle strength, functional capacity, body composition, lung function, posture, static balance and quality of life of patients with acromegaly and, secondly, to correlate these measurements and to compare them according to disease activity.

Methods: We conducted three studies, each with a group of acromegalic patients (AG) and a control group (CG). Were included in the 1st study: 26 AG 12 and CG; in 2nd: 20 AG 20 and CG; and the 3rd: 28 AG 28 and CG. Patients underwent assessment of peripheral muscle strength (isometric dynamometry), postural analysis (photogrammetry), lung function (spirometry, whole body plethysmography, measurement of diffusing capacity for CO and assessment of respiratory muscle strength), static balance (stabilometry and Berg Balance Scale-BBS), body composition (bioelectrical impedance analysis) and functional capacity (six-minute walk test - 6MWT). Furthermore, answered a questionnaire about quality of life specific to acromegaly (AcroQoL) and underwent high-resolution computed tomography (HRCT).

Results: In the first study, the AG with active disease had more lean body mass than the control group ($p=0.04$). Correlation between lean mass and maximum force quadriceps ($r=0.64$; $p=0.001$). The overall scores of AcroQoL significantly correlated with the 6MWT ($r=0.51$; $p=0.009$). In the second study, patients with acromegaly showed values significantly lower than the control group to maximal expiratory pressure ($p=0.001$). They also showed values significantly higher than the control group to total lung capacity ($p=0.023$), residual volume ($p<0.001$), and airway resistance ($p=0.039$). The main HRCT findings were air trapping, airway calcification and bronchiectasis, which were observed in 60%, 40% and 35% of cases, respectively. In the third study, we found no significant difference between AG and CG in the evaluation of the BBS ($p=0.06$). However, compared to the GC, the AG presented postural deviations in lateral views of the trunk in vertical alignment ($p=0.001$ for the right side and $p=0.021$ for the left), hip angle ($p=0.001$ for the right side $p=0.016$ for the left side) and horizontal alignment of the pelvis ($p=0.017$ for the right side and $p<0.001$ for the left side). Compared to CG, the AG showed displacement of the center of pressure in both the anterior-posterior direction and in the medial-lateral direction in both trials evaluated. We observed significant correlations between measures of balance and the following variables assessment of posture: distance between the lower limbs, horizontal alignment and vertical alignment of the head of the head.

Conclusions: Patients with acromegaly have a higher lean body mass, lower peripheral muscle strength and increased fatigability depending on disease activity. There was significant correlation between peripheral muscle strength and body composition and between functional capacity and quality of life of these individuals. There are consistent findings in small airways, both in function and in lung structure. Changes were observed in lateral postural imbalance and important body. There was significant correlation between posture and balance, suggesting that need to be evaluated in clinical practice.

Keywords: acromegaly, lung function, functional capacity, balance, posture

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ACNF	Adenoma hipofisário não funcionantes
ACROQOL	Questionário de qualidade de vida na acromegalia
ACTH	Corticotrofina
AVD	Atividade de vida diária
BIA	Bioimpedância
COF	Centro oscilatório de força
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital
CVF	Capacidade vital forçada
CIVM	Contração isométrica voluntária
C7	Sétima vértebra cervical
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DLCO	Difusão com monóxido de carbono
EMG	Eletromiografia de superfície
GH	Hormônio de crescimento (<i>growth hormone</i>)
GHRH	Hormônio liberador do GH (<i>growth-hormone releasing hormone</i>)
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (<i>insulin-like growth fator type I</i>)
IMC	Índice de massa corporal
L5	Quinta vértebra lombar
MCT	Massa corporal total
MRC	<i>Medical Research Council</i>
PE MÁX	Pressão expiratória máxima
PI MÁX	Pressão inspiratória máxima
PFE	Pico de fluxo expiratório
PRL	Prolactina
PL	Pressão de retração elástica dos pulmões
PRS	Pressão de retração elástica do sistema respiratório
PW	Pressão de retração elástica da caixa torácica
RM	Ressonância magnética
Rva	Resistência de vias aéreas
SAPO	<i>Software</i> de avaliação postural
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TSH	Tireotrofina
TTGO	Teste de tolerância à glicose oral
T3	Terceira vértebra torácica
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNISUAM	Centro Universitário Augusto Motta
VEF₁	Volume expiratório forçado no 1º segundo
VR	Volume residual

IX - LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Escala de Borg Modificada.....	22
Quadro 2. Ângulos do protocolo do <i>software</i> SAPO.....	26

X - LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Organização da coleta de dados.....	20
Figura 2. Plataforma de Força.....	21
Figura 3. Referências ósseas do protocolo do <i>software</i> SAPO.....	25

SUMÁRIO

1. ACROMEGALIA	12
1.1. Definição	12
1.2. Epidemiologia	12
1.3. Quadro Clínico	13
1.4. Diagnóstico clínico e laboratorial	14
1.5. Tratamento	14
2. ACROMEGALIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	15
3. FUNÇÃO PULMONAR NA ACROMEGALIA	15
4. FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA NA ACROMEGALIA	16
5. ACROMEGALIA E CAPACIDADE FUNCIONAL	16
6. POSTURA E EQUILÍBRIO NA ACROMEGALIA	16
7. QUALIDADE DE VIDA NOS ACROMEGÁLICOS	17
8. JUSTIFICATIVA	18
9. OBJETIVOS	18
9.1. Geral	18
9.2. Específicos	18
10. MATERIAIS E MÉTODOS	18
10.1 Locais do estudo	18
10.2. Tipo de estudo	18
10.3. Sujeitos	19
10.4. Critérios de inclusão	19
10.5. Critérios de exclusão	19
10.6. Coleta de dados e instrumentos utilizados	20
10.6.1 Exame físico e medidas antropométricas	20
10.6.2. Equilíbrio Estático (<i>BERG</i>)	20
10.6.3. Teste de caminhada dos seis minutos (TC6M)	22
10.6.4. Espirometria	11
10.6.5. Pletismografia de corpo inteiro	23
10.6.6. Capacidade de difusão com monóxido de carbono (DLCO)	23
10.6.7. Força Muscular Respiratória	24
10.6.8. <i>Software</i> para avaliação postural (SAPO)	25

10.6.9. Composição corporal	27
10.6.10. Avaliação da qualidade de vida na acromegalia (ACROQOL)	28
10.6.11. Avaliação Muscular Periférica	28
10.6.12. Tomografia Computadorizada de Tórax de alta resolução	29
11. REFERÊNCIAS	30
12. MANUSCRITO 1	35
13. MANUSCRITO 2	40
14. MANUSCRITO 3	63
15. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
ANEXOS	
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	84
ANEXO 2 – AVALIAÇÃO INICIAL	86
ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	87
ANEXO 4 – TESTE DE EQUILÍBRIO – ESCALA DE BERG (VERSÃO EM PORTUGUÊS)	89
ANEXO 5 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA ACROMEGALIA - ACROQOL	95
ANEXO 6 – CARTA DE SUBMISSÃO DOS ARTIGOS	98

1- ACROMEGALIA

1.1- Definição

Acromegalia é a doença sistêmica crônica decorrente da produção excessiva do hormônio do crescimento (GH - *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I - *insulin-like growth factor type I*). Em 98% dos casos, a doença é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma) e, em cerca de 2% dos casos, pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador do GH (GHRH – *growth-hormone releasing hormone*). No entanto, alguns pacientes podem apresentar níveis séricos limítrofes, ou mesmo dentro da normalidade, dificultando o diagnóstico (FEDRIZZI & CZEPIELEWSKI, 2008; NETO *et al.*, 2011).

Os adenomas hipofisários são lesões comuns e representam 10 a 20% de todos os tumores cerebrais primários. Estes tumores podem ser amplamente classificadas como micro (<10 mm de diâmetro) e macrotumores (>10 mm) e, clinicamente classificados, como adenomas funcionantes e não funcionantes (CURY *et al.*, 2009). Os adenomas funcionantes são representados pelos prolactinomas, somatotropinomas, corticotropinomas e tireotropinomas que secretam em excesso, respectivamente, prolactina (PRL), GH, corticotrofina (ACTH) e tireotrofina (TSH). Alguns adenomas, no entanto, não cursam com síndrome de hipersecreção hormonal, sendo denominados adenomas hipofisários clinicamente não-funcionantes (ACNF) e representam 30% de todos os tumores hipofisários) (IRONSIDE, 2003). Somatotropinomas são adenomas hipofisários secretores de GH, sendo causadores da acromegalia ou do gigantismo na dependência da idade de início da hipersecreção hormonal e representam 25% dos adenomas hipofisários com expressão clínica (DONANGELO & GADELHA, 2004).

A duração dos sintomas antes do diagnóstico da acromegalia, o tempo de doença, a idade avançada ao diagnóstico, a doença cardiovascular, o diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica são outros fatores que contribuem para o aumento da mortalidade na acromegalia (NETO *et al.*, 2011).

1.2- Epidemiologia

A incidência anual global da acromegalia é de cerca de 3,3 casos/milhão, com uma prevalência de 58-130 casos/milhão de pessoas. A doença é mais comum entre 30 e 50 anos de idade, não havendo predileção por gênero. Estudos de metanálises recentes apontam para uma taxa de mortalidade 1,7 vezes maior do que na população em geral (HOLDAWAY & RAJASOORYA, 1999; CASINI *et al.*, 2006; NETO *et al.*, 2011).

No Brasil, estima-se que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente (DONANGELO *et al.*, 2003).

1.3- Quadro Clínico

As manifestações clínicas da acromegalia são insidiosas e normalmente são representadas por sintomas endocrinológicos, tais como aqueles relacionados ao hipopituitarismo e à hipersecreção de prolactina ou, ainda, por sintomas neurológicos devido a efeitos de massa tumoral (CURY *et al.*, 2009).

O excesso de GH pode levar a manifestações sistêmicas graves, como problemas ortopédicos, cardiovasculares, neoplásicos, metabólicos e respiratórios (DEKKERS *et al.*, 2008; FEDRIZZI *et al.*, 2011). Entre estas manifestações, destacam-se:

- Sintomas constitucionais: fraqueza, fadiga e letargia.
- Alterações craniofaciais: espessamento da calota craniana e do couro cabeludo, protrusão frontal, acentuação dos malaras, aumento do nariz, orelhas e lábios, proeminência dos sulcos nasolabiais, macroglossia, prognatismo e diastema.
- Sistema osteoarticular: disfunção da articulação temporomandibular, crepitação, limitação de movimentação e artralguas.
- Pele: espessamento cutâneo com acentuação das pregas e cicatrizes, hiperidrose, aumento da oleosidade, hipertricose, acantose *nigricans* e papilomas cutâneos.
- Endócrinas: hiperprolactinemia, diabetes *mellitus* e hipopituitarismo.
- Psicológicas: alteração do humor, depressão e embotamento afetivo e social.
- Organomegalia: bócio, cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, aumento de tamanho dos pulmões e intestino redundante.
- Extremidades: aumento de mãos e pés e síndrome do túnel do carpo.

As principais manifestações clínicas são as cardiovasculares, responsáveis por 60% das mortes em acromegálicos. Dentre elas, destacam-se miocardiopatia acromegálica, valvulopatias, cardiopatia isquêmica, arritmias, hipertensão arterial sistêmica, miocardite multifocal, cardiomegalia e doenças cerebrovasculares (CASINI *et al.*, 2005; NETO *et al.*, 2011; FEDRIZZI & CZEPIELEWSKI, 2006).

Outro grupo importante são as manifestações respiratórias que incluem apneia do sono (afeta 60-80% de todos os pacientes com acromegalia), modificações anatômicas dos ossos e cartilagens torácicas e alterações mecânicas na elasticidade e nos músculos inspiratórios, todas podendo levar a distúrbios ventilatórios. Frequentemente pode ser observado um aumento da capacidade pulmonar total (CPT) (81% dos homens e 56% das mulheres), possivelmente devido ao aumento do volume alveolar (CHANSON & SALENAVE, 2008; GARCÍA-RÍO *et al.*, 2001).

1.4- Diagnóstico

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Por ser a apresentação clínica insidiosa, o diagnóstico comumente é retardado de 4 a 12 anos, desde o início da doença. Como existe um grande atraso no diagnóstico, muitos pacientes já apresentam a doença tipicamente evidente, caracterizada por várias manifestações clínicas (NETO *et al.*, 2011).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

A suspeita clínica de acromegalia deve ser confirmada pela avaliação laboratorial. Foi estabelecido um consenso com as seguintes diretrizes para o diagnóstico laboratorial da doença: 1) dosagem de GH basal; 2) dosagem de IGF-1; 3) dosagem de GH durante o teste de tolerância à glicose oral (TTGO); 4) dosagem do GHRH (DONANGELO *et al.*, 2003).

Após o diagnóstico clínico-laboratorial de acromegalia, como 98% dos casos são causados por adenoma hipofisário secretor de GH, está indicada a realização de ressonância magnética (RM) preferencialmente, ou tomografia computadorizada (TC) de sela túrsica para identificação e caracterização do tumor (NETO *et al.*, 2011). Por causa do aumento da disponibilidade e uso de imagem de RM, um número crescente de pacientes foram diagnosticados com um adenoma pituitário, cerca de dois terços desses são microadenomas no momento do diagnóstico (CURY *et al.*, 2009).

Exames radiológicos mostram alargamentos dos espaços articulares, formação de osteófitos, proliferação óssea nos locais de fixação dos tendões e ligamentos e o depósito de cálcio periarticular na superfície do osso. Em estágios mais avançados, ocorre o estreitamento dos espaços articulares, osteofitose, cistos e outras características típicas. A ultra-sonografia mostra espessamento da cartilagem no ombro, punho e joelho, que melhora durante o tratamento da acromegalia (CHANSON & SALENAVE, 2008; KILLINGER *et al.*, 2012).

1.5- Tratamento

O tratamento da acromegalia, na maioria das vezes, requer abordagem multidisciplinar. A terapêutica é considerada efetiva quando preenche os critérios de cura e controle estabelecidos pelo consenso realizado em Paris, em 2009, e recentemente publicado, que são: 1) nível randômico (basal) de GH < 1 ng/mL ou nadir de GH < 0,4 ng/mL durante o TTGO; 2) normalização do IGF-I para a idade (NETO *et al.*, 2011). É importante ressaltar que os dados sobre a taxa de cura com a cirurgia e sobre a eficácia da terapia medicamentosa ou radioterápica no controle da acromegalia com os novos critérios ainda não estão disponíveis. Dessa forma, os resultados de eficácia das diferentes modalidades terapêuticas baseiam-se nos critérios de cura

do Consenso de Cortina, realizado na Itália no ano de 1999. As opções terapêuticas para a abordagem da acromegalia incluem cirurgia, medicamentos e radioterapia (GIUSTINA *et al.*, 2000).

2- ACROMEGALIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Estudos em andamento na população geral sugerem que valores elevados de gordura corporal e valores baixos de massa magra são preditores de mortalidade, independente da causa (OCHS-BALCOM *et al.*, 2006). Além disso, estes valores apresentam associação direta com a função pulmonar (BOTTAI *et al.*, 2002).

Em relação à composição corporal, a hipersecreção do GH está associada com a expansão do volume de água corporal total e modula também a deposição e acúmulo de gordura. Estudos indicam que a expansão do volume extracelular em portadores de acromegalia reflete as propriedades de retenção de sódio mediada pelo estímulo do GH no sistema renina-angiotensina, a supressão do peptídeo natriurético atrial, a liberação de prostaglandinas e a produção de óxido nítrico (CUNEO *et al.*, 1991; TOMINAGA *et al.*, 1998). Indivíduos com acromegalia tem a massa gorda reduzida, sugerindo um efeito lipolítico direto do excesso de GH. Vários trabalhos mostraram maiores taxas de massa corporal total e de massa magra nesses indivíduos (SUCUNZA *et al.*, 2008; KATZNELSON, 2009; MADEIRA *et al.*, 2010).

3- FUNÇÃO PULMONAR NA ACROMEGALIA

Os pacientes com acromegalia desenvolvem várias alterações respiratórias em consequência de distorções anatômicas de tecidos moles, cartilagens, músculos e ossos craniofaciais e torácicos. Esta gama de anormalidades resulta em duas disfunções respiratórias primordiais denominadas apneia obstrutiva do sono e dano na função respiratória (HARRISON *et al.*, 1978; TROTMAN-DICKENSON *et al.*, 1991; MELMED, 2001).

A mortalidade por doença respiratória é cerca de três vezes maior em pacientes acromegálicos quando comparada com aquela observada em indivíduos saudáveis, e estima-se ainda que problemas respiratórios contribuam com 25% de todas as mortes neste grupo de pacientes (BATES *et al.*, 1993; ORME *et al.*, 1998; MELMED, 2001; COLAO *et al.*, 2004; BEN-SHLOMO *et al.*, 2008). Em pacientes com acromegalia, a força muscular respiratória é alterada, o tempo inspiratório é mais curto, a frequência respiratória pode aumentar e a hipoxemia subclínica pode estar presente (CHANSON & SALENAVE, 2008). Apesar dessas

alterações previamente descritas, poucas investigações foram direcionadas para um estudo mais detalhado da função pulmonar em pacientes acromegálicos (GARCÍA-RÍO *et al.*, 2001).

4- FORÇA MUSCULAR PERIFÉRICA NA ACROMEGALIA

A presença de hipertrofia muscular associada à fraqueza é um achado descrito nestes pacientes. De forma interessante, estudos mostram que os músculos hipertrofiados não possuem nenhuma vantagem funcional e que, na verdade, sua força contrátil é menor que a do músculo normal. Nagulesparen *et al.* (1976), através da biópsia muscular de 18 adultos com acromegalia, mostraram hipertrofia de fibras do tipo I em 50% dos indivíduos, com atrofia mais frequentemente presente em fibras do tipo II. Segundo estes autores, o excesso de GH resulta em músculos que parecem maiores, mas que são funcionalmente mais fracos.

5- ACROMEGALIA E CAPACIDADE FUNCIONAL

São poucos os estudos que avaliaram a capacidade funcional em acromegálicos (GIUSTINA *et al.*, 1995; SPINELLI *et al.*, 2003). Nesta doença, a artropatia é sem dúvida a causa mais importante de morbidade e incapacidade funcional, sendo consequência tanto da ação direta do GH/IGF-1 quanto da alteração degenerativa secundária (COLAO *et al.*, 2004; KILLINGER *et al.*, 2012). Outra condição que também contribui para a redução da capacidade funcional em portadores de acromegalia é o comprometimento da função cardiovascular, o que causa uma redução da performance durante o exercício (GIUSTINA *et al.*, 1995). Estudos sugerem que a fadiga e o limiar de lactato estão intimamente ligados e que existe uma base fisiopatológica para os déficits de função física e fadiga excessiva vivenciada por adultos com aumento de GH (WOODHOUSE *et al.*, 2006).

6- POSTURA E EQUILÍBRIO NA ACROMEGALIA

Postura tem sido definida como o alinhamento dos segmentos corporais em um determinado momento e é um importante indicador de saúde. As alterações posturais estão associados a um grande número de doenças, incluindo síndromes de dor, lesões músculo-esqueléticas generalizadas ou regionais e disfunções respiratórias (FERREIRA *et al.*, 2010).

O equilíbrio corporal é um processo funcional complexo envolvendo uma série de estímulos e informações que integram o sistema vestibular, receptores visuais e sistema somatossensorial. O equilíbrio corporal pode ser afetado por alterações na sequência de ativação

muscular, recrutamento retardado dos músculos sinergistas, coativação dos músculos antagonistas, ativação retardada das respostas posturais ou, até mesmo, por alterações da amplitude das respostas musculares. Isto leva à um declínio na capacidade de detectar e controlar as oscilações médio-lateral e ântero-posterior do corpo, tanto na posição estática quanto durante o movimento (JONES *et al.*, 1999; SCARBOROUGH *et al.*, 1999).

Os pacientes com acromegalia podem ter alterações de equilíbrio devido a mudanças na sua composição corporal, tais como aumento dos pés, ganho de peso, problemas articulares como artralgia e artropatia e alterações visuais. Embora tenha sido demonstrado que pacientes com acromegalia são afetados com distúrbios músculo-esqueléticos, o equilíbrio através da plataforma de força nunca foi avaliado em pacientes com acromegalia (ATACAMA *et al.*, 2013).

7- QUALIDADE DE VIDA NOS ACROMEGÁLICOS

Qualquer problema de saúde pode acarretar restrições significativas sobre o desenvolvimento normal dos aspectos físicos, emocionais e sociais da vida de um indivíduo. Vários fatores tornam a acromegalia uma doença com impacto considerável na qualidade de vida. Dimensões tais como o nível de dor, a depressão, a labilidade de humor, a energia e a força do corpo, assim como a unidade física emental, têm sido descritas como alguns dos mais importantes domínios pessoais afetados em pacientes com acromegalia. O questionário de qualidade de vida é um meio de baixo custo para mensurar o estado de auto-avaliação do paciente e que pode ser usado para triagem dos pacientes que necessitam de uma avaliação mais aprofundada. Além disso, a avaliação desses questionários aumenta o conhecimento do impacto da doença sobre a percepção do paciente de bem-estar e funcionamento, sendo útil na avaliação dos efeitos de intervenções ou tratamentos (WEBB *et al.*, 2002).

A acromegalia ativa está associada ao aumento da mortalidade e morbidade e uma redução significativa da qualidade de vida. Após o controle adequado do excesso ou dos efeitos do GH, os sintomas, as alterações metabólicas e a mortalidade diminuem. Estudos sugerem que problemas articulares e rigidez estão associados com a redução da qualidade de vida, avaliada por questionários específicos (BIERMASZ *et al.*, 2005; MILLER *et al.*, 2008).

8- JUSTIFICATIVA

Embora a acromegalia seja muito estudada no âmbito fisiopatológico e na sua farmacocinética, pouco se sabe sobre a correlação entre as alterações posturais, função pulmonar e outros desfechos de estudo nesses indivíduos como, por exemplo, equilíbrio estático e qualidade de vida. Nesse sentido, essa pesquisa é relevante para a decisão da conduta do fisioterapeuta.

9- OBJETIVOS

9.1- Geral:

- Traçar o perfil funcional envolvendo força muscular periférica, capacidade funcional, composição corporal, qualidade de vida, função pulmonar, postura e equilíbrio estático de pacientes com acromegalia.

9.2- Específicos:

- Analisar e correlacionar força muscular periférica, capacidade funcional, composição corporal (BIA) e qualidade de vida (AcroQol) e comparar as variáveis na doença ativa e controlada.

- Analisar a função pulmonar de pacientes com acromegalia, comparar as variáveis com indivíduos saudáveis e com níveis hormonais.

- Avaliar e correlacionar o equilíbrio estático e as alterações posturais de indivíduos com acromegalia e indivíduos saudáveis.

10- MATERIAIS E MÉTODOS

10.1- Locais do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Análise do Movimento Humano do Centro Universitário Augusto Motta e no Laboratório de Função Pulmonar do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

10.2- Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo do tipo transversal, com avaliação quantitativa e qualitativa dos dados amostrais, realizado entre junho de 2012 e julho de 2013.

10.3- Sujeitos

A amostra estudada foi dividida em dois grupos, sendo um grupo dos pacientes acromegálicos e um grupo controle. Estes grupos foram pareados por gênero, idade, massa corporal e estatura.

O estudo envolveu 40 pacientes com acromegalia, maiores de 18 anos, que eram acompanhados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

O diagnóstico foi feito com base em características clínicas e foram confirmados por níveis elevados de GH que não caem abaixo de 0,4ng/mL após o TTGO ou os níveis de IGF-I acima do limite superior do intervalo normal específico da idade. Os pacientes foram considerados como tendo acromegalia controlada quando os níveis de IGF-I estavam dentro do intervalo de referência ajustado para idade e quando a linha de base do GH era inferior a 1,0ng/mL (GIUSTINA *et al.*, 2000; GIUSTINA *et al.*, 2010).

Foram recrutados também 40 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos para grupo controle, do Centro Universitário Augusto Motta - UNISUAM. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

10.4- Critérios de inclusão

Foram incluídos no grupo acromegálico:

- Pacientes com diagnóstico de acromegalia, de ambos os sexos, maiores de 18 anos;
- Presença de estabilidade clínica;

Foram incluídos no grupo controle:

- Indivíduos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos;
- Assinatura do TCLE para ambos os grupos (Anexo 3).

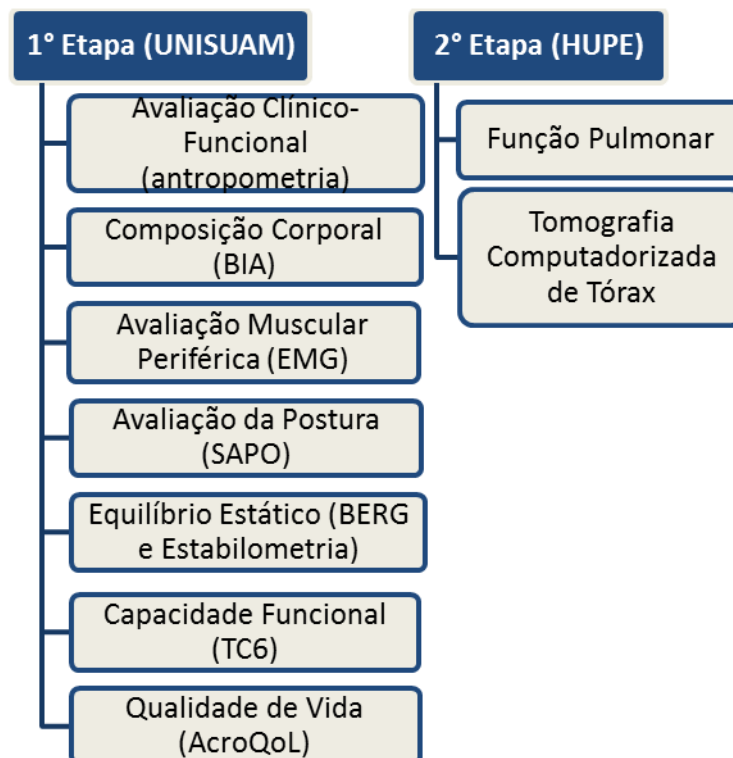
10.5- Critérios de exclusão

- Voluntários incapazes de realizar os exames propostos;
- História de cirurgia torácica nos últimos 12 meses;
- Indivíduos com infecção respiratória nas últimas três semanas;
- Pacientes que não estivessem em acompanhamento para o controle da doença;
- Qualquer condição de incapacitação para se locomover aos locais de coleta dos dados;
- Fumantes ou ex-fumantes e/ou com histórico de pneumopatias prévias;
- Indivíduos com histórico de cardiopatias.

10.6- Coleta de dados e instrumentos utilizados

As avaliações foram divididas em duas etapas, representadas na Figura 1, realizadas em dias diferentes, com no máximo um mês de intervalo entre elas. A primeira etapa foi feita no Laboratório de Análise do Movimento Humano (UNISUAM) e a segunda no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

Figura 1. Organização da coleta de dados



10.6.1- Exame físico e medidas antropométricas

Todos os indivíduos foram submetidos, após assinarem o TCLE, a uma avaliação fisioterapêutica clínico-funcional incluindo medidas antropométricas: massa corporal total (MCT) (kg) e estatura (m), verificadas através de uma balança e um estadiômetro disponível no laboratório e o índice de massa corporal – IMC (kg/m^2), que foi calculado a partir da MCT e da estatura.

10.6.2- Equilíbrio Estático

Para avaliarmos o equilíbrio estático, foi utilizada a escala de equilíbrio de Berg – Versão Brasileira (ANEXO 4) e a Estabilometria.

A escala de equilíbrio funcional de Berg consiste em 14 testes que apresentam, cada um deles, uma pontuação individual. Os participantes se posicionam de acordo com as instruções do examinador, procurando manter o melhor e o máximo de equilíbrio durante a realização dos testes. Os equipamentos necessários para a realização destes são um cronômetro e uma régua com indicador de 5, 12,5 e 25 cm (MIYAMOTO, 2004).

Para a estabilometria, foi utilizada a plataforma de força (AccuSway Plus, AMTI, Watertown, MA, USA), onde as oscilações dos pontos de força em relação à velocidade e ao deslocamento ântero-posterior e médio-lateral foram analisadas, permitindo avaliar o equilíbrio por meio do centro oscilatório de força (COF), que nada mais é que uma resultante dessas duas variáveis (Figura 2). Este sistema de mensuração contém 4 sensores de força, arranjados nas fileiras e colunas da plataforma e conectados a um sistema de aquisição dos dados controlado pelo *software Suite EBG, versão 1.0*, para armazenamento e interpretação dos mesmos pelo computador.

Figura 2. Plataforma de Força



Solicitamos que cada paciente permanecesse estático na plataforma, mantendo uma distância entre os pés similar à distância dos ombros. Após a calibração do sistema de acordo com o peso corporal dos pacientes, estes permaneceram na posição bípede por 30 segundos, com a cabeça alinhada, focalizando um ponto específico na parede e na altura dos olhos (CORRÊA *et al.*, 2007). Foram gerados dados nas seguintes posições: base aberta / olhos abertos; base aberta / olhos fechados; base fechada / olhos abertos; base fechada / olhos fechados. Estas posturas foram randomizadas de paciente para paciente, evitando-se o viés (MAINENTI *et al.*, 2011).

10.6.3- Teste de caminhada de seis minutos (TC6M)

Foi realizada uma caminhada padronizada em 6 minutos, em superfície plana de 30 metros, com marcações no solo de 3 em 3 metros, com dois cones demarcando o início e o fim do corredor, onde os pacientes realizaram o giro para dar continuidade à caminhada. Os participantes foram orientados a andar o mais rápido possível durante os seis minutos, sendo a eles permitido reduzir a velocidade e até parar, caso sentissem necessário; no entanto, o cronômetro não pararia. A frequência cardíaca, a saturação periférica de O₂ e o escore de dispneia na escala de Borg Modificada (Quadro 1) foram medidos ao repouso, antes de começar a prova, no 3º minuto e no final do teste. Foram realizados dois testes com intervalo de 30 minutos no intuito de eliminar o efeito de aprendizagem (ATS, 2002). A fórmula de predito utilizada para a comparação dos valores das variáveis foi a de Gibbons: $868,8 - (\text{idade} \times 2,99)$ ((mulher =-1 e homem =-0) x 74,7) (GIBBONS et al., 2011).

Quadro 1. Escala de Borg Modificada

0	Nenhum
0.5	Extremamente leve (quase imperceptível)
1	Muito leve
2	Leve (fraco)
3	Moderado
4	Um pouco intenso
5	Intenso (forte)
6	
7	Muito intenso
8	
9	
10	Extremamente intenso (quase máximo)

10.6.4- Espirometria

A espirometria é um método utilizado para avaliar a função pulmonar, por meio das medidas de fluxo e volumes gerados nos ciclos respiratórios basais e forçados. Exige a compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por profissionais capacitados. Os valores obtidos são comparados a valores previstos, adequados para a população avaliada (KNUDSON, 1983; CRAPO *et al.*, 1981).

O paciente deverá repousar 5 a 10 minutos antes da realização do teste e o ambiente deverá ser calmo e privado, evitando-se roupas apertadas. Se o paciente apresentar expectoração em maior quantidade, transitoriamente o teste deverá ser adiado. Durante o exame, o paciente

deverá estar na posição sentada, retirar próteses orais e não poderá ter limitação para movimentos respiratórios (coletes ou cintos ajustados). O técnico deverá explicar claramente as manobras a serem executadas. É colocado o clipe nasal e o bucal é ajustado nos lábios de maneira que não permite escape aéreo. Após realizar uma inspiração profunda com período de apneia não superior a três segundos, e sem parar de respirar, segue-se uma expiração rápida e forçada. Ao final desta, realiza-se uma inspiração profunda. Durante estas manobras, é fundamental o estímulo constante e repetitivo do examinador (PEREIRA, 2002).

No presente estudo, as seguintes variáveis foram medidas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF e pico de fluxo expiratório (PFE).

10.6.5- Pletismografia de corpo inteiro

O pletismógrafo de corpo inteiro é um aparelho composto de um sistema computadorizado acoplado a uma cabine, que deve ser hermeticamente fechada e que possui sensores que captam variações de pressão internas com grande sensibilidade, as quais variam com mudanças no volume do tórax. Estas variações de pressão refletem as variações de volume pulmonar (DUBOIS, 1956).

A pletismografia de corpo inteiro determina o volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT), relação VR/CPT e resistência de vias aéreas (R_{va}) e é realizada em duas etapas: antes e depois da medicação broncodilatadora. O exame tem a duração média de 45 minutos e todas as variáveis coletadas são registradas no computador. Para realizar o exame, o paciente não deve fumar por pelo menos 1 hora antes do teste e atividade física também devem ser evitadas neste prazo. Os broncodilatadores devem ser suspensos antes do exame. As manobras devem ser repetidas até que quatro a cinco testes aceitáveis sejam obtidos (PEREIRA & MOREIRA, 2002).

10.6.6- Capacidade de difusão do monóxido de carbono

As manobras de difusão foram realizadas depois que o indivíduo permaneceu em repouso por cinco minutos. O teste foi realizado no mínimo duas horas após uma refeição, e exercício físico intenso foi ser evitado antes do exame. A oxigenoterapia suplementar deveria ser interrompida cinco minutos antes do teste. Após expirar até o VR, a inspiração deverá ser rápida, mas não forçada. Indivíduos saudáveis deveriam ser capazes de inspirar pelo menos 90% de sua capacidade vital (CV) em 2,5 segundos. Pacientes com obstrução moderada ou acentuada devem inspirar o mesmo volume dentro de quatro segundos. A sustentação da respiração deverá ser relaxada, ou contra a glote ou a válvula fechada. O indivíduo deverá evitar pressão intratorácica

positiva excessiva (manobra de Valsalva) ou pressão intratorácica negativa excessiva (manobra de Müller), o que diminui e aumenta respectivamente o fluxo sanguíneo intratorácico (e daí a difusão). A expiração após a respiração sustentada deve ser suave e sem interrupções. Um volume da amostra de 0,5 a 1,0 L deve ser coletado dentro de quatro segundos. Nos sistemas de difusão com manobra única que analisam o gás continuamente, a inspeção do *washout* do gás traçador é usada para selecionar uma amostra apropriada de gás alveolar. A média de duas ou mais manobras aceitáveis é feita. Determinações em duplicata devem situar-se dentro de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg, seja a que for maior da média dos dois testes. Deve haver uma espera de pelo menos quatro minutos entre as manobras repetidas para permitir a eliminação do gás-teste dos pulmões. As variáveis medidas foram a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e o volume alveolar (VA) (PEREIRA, 2002).

10.6.7- Força muscular respiratória

As mensurações das pressões inspiratória máxima (PImáx) e expiratória máxima (PEmáx) dependem da compreensão das manobras a serem executadas e da colaboração do paciente para a realização de movimentos e esforços respiratórios realmente máximos. Assegurados esses critérios, os valores de PImáx e de PEmáx dependem não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também do volume pulmonar em que foram feitas as mensurações e do correspondente valor da pressão de retração elástica do sistema respiratório (Prs), a qual resulta da soma algébrica das pressões de retração elástica dos pulmões (PL) e da caixa torácica (PW) (SOUZA, 2002).

Mensuração de PImáx: Quando é utilizado um tubo com extremidade distal fechada, o indivíduo expira até alcançar seu VR, conecta-se imediatamente à peça bucal e efetua um esforço inspiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Müller). Como o teste é cansativo, a maioria dos autores utiliza intervalos em torno de um minuto para indivíduos sadios. Atualmente a tendência é recomendar que: a) seja de cinco o número máximo de manobras; b) sejam obtidas três manobras aceitáveis (i.e., sem vazamentos e com duração de pelo menos dois segundos); c) de cada manobra, anote-se a pressão mais elevada (mais negativa) alcançada após o primeiro segundo; d) haja, entre as manobras aceitáveis, pelo menos duas manobras reprodutíveis, com valores que não difiram entre si por mais de 10% do valor mais elevado.

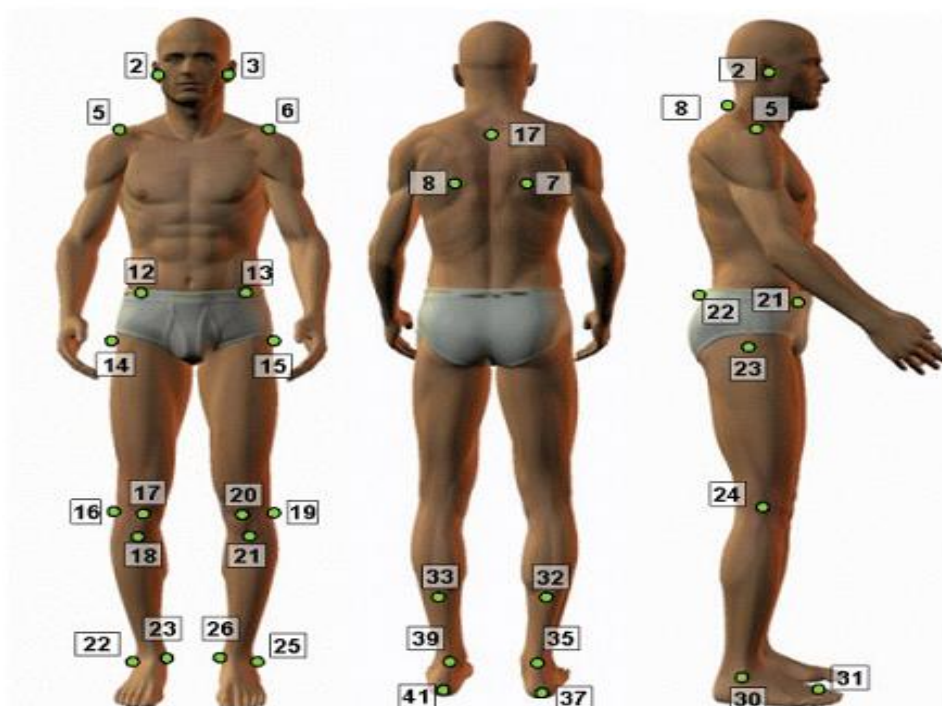
Mensuração de PEmáx: Aplicam-se as mesmas observações acima na mensuração da PImáx. O indivíduo, primeiramente, inspira até alcançar sua CPT e, em seguida, efetua um esforço expiratório máximo contra a via aérea ocluída (manobra de Valsalva). A posição expiratória alcançada deve ser mantida por um a três segundos; períodos mais longos devem ser

evitados pois a elevada pressão intratorácica pode reduzir o débito cardíaco e levar à síncope. O valor da PEmáx, assim como o da PImáx, foram expressos em cmH₂O (SOUZA, 2002).

10.6.8- Avaliação postural (SAPO)

A avaliação postural foi realizada por meio da utilização do *software* para análise postural (SAPO/PAS, FAPESP Incubator, SP, Brasil), gratuito, com tutoriais científicos e de fácil utilização. Para determinar nas fotografias as coordenadas dos pontos anatômicos demarcados, foram utilizados marcadores passivos (bolas de isopor com fita adesiva dupla face). As fotografias foram realizadas em vista anterior, posterior, lateral direita e lateral esquerda, após a localização e demarcação dos pontos anatômicos descritos a seguir (Figura 3): trago direito e esquerdo; acrômio direito e esquerdo; ângulos inferiores das escápulas direita e esquerda; espinha íliaca ântero-superior direita e esquerda; trocânter maior do fêmur direito e esquerdo; linha articular dos joelhos direito e esquerdo; ponto medial das patelas direita e esquerda; tuberosidade das tíbias direita e esquerda; maléolos laterais direito e esquerdo; maléolos mediais direito e esquerdo; ponto entre 2º e 3º metatarsos direito e esquerdo; espinhas ilíacas póstero-superiores direita e esquerda; processos espinhosos de vértebras C7, T3 e L5. Os ângulos obtidos com o *software* são apresentados na Figura 4. Em seguida, as fotografias foram transferidas para o computador e analisadas com o SAPO (FAPESP, 2007; FERREIRA *et al.*, 2010).

Figura 3. Referências ósseas do protocolo do *software* SAPO.



Vista anterior (2 e 3- trago direito e esquerdo; 5e 6- acrômio direito e esquerdo; 12 e 13- espinha íliaca ântero-superior direita e esquerda; 14 e 15- trocânter maior direito e esquerdo; 16 e 19- projeção lateral da linha articular do joelho direito e esquerdo; 17 e 20- centro da patela direita e esquerda; 18 e 21- tuberosidade da tíbia direita e esquerda; 22 e 25- maléolos laterais; 23 e 26- maléolos mediais); **Vista posterior** (7 e 8- ângulo inferior da escápula direita e esquerda; 17- terceira vértebra torácica; 32 e 33- ponto medial da perna; 35 e 39- linha intermaleolar; 37 e 41- tendão calcâneo bilateralmente); **Vista lateral** (2- trago; 8- sétima vértebra cervical; 5- acrômio; 21- espinha íliaca ântero-superior; 22- espinha íliaca pósterosuperior; 23- trocânter maior; 24- projeção da linha articular do joelho; 30- maléolo lateral; 31- região entre o segundo e o terceiro metatarso).

Quadro 2. Ângulos do protocolo do software SAPO

Vista Anterior	Cabeça	A1 – Alinhamento horizontal da cabeça: 2-3 e a horizontal
	Tronco	A2 – Alinhamento horizontal dos acrômios: 5-6 e a horizontal A3 – Alinhamento horizontal das espinhas íliacas ântero-superiores: 12 - 13 A4 – Ângulo dos acrômios e as espinhas íliacas ântero-superiores: 5-6;12-13
	Membros inferiores	A5 – ângulo frontal do membro inferior direito: 14-16-22 (ângulo de fora) A6 – ângulo frontal do membro inferior esquerdo: 15-19-25 (ângulo de fora) A7 – Diferença no comprimento dos membros inferiores: D (12; 23) - E (13; 26) A8 – Alinhamento horizontal das tuberosidades das tíbias: 18-21 e horizontal A9 – ângulo Q direito: ângulo entre 12-17 e 17-18 A10 – ângulo Q esquerdo: ângulo entre 13-20 e 20-21
S l a t	Cabeça	A11 – Alinhamento horizontal da cabeça (C7): 2-8 e

		horizontal A12- Alinhamento vertical da cabeça (acrômio): 5-2 e vertical
		A13- Alinhamento vertical de tronco: 5-23 e vertical
	Tronco	A14 – Ângulo do quadril (tronco e membro inferior):5-23-30 A15- Alinhamento vertical do corpo: 5-30 e vertical A16 – Alinhamento horizontal da pélvis: 21-22 e horizontal
	Membros inferiores	A17 - Ângulo de joelho: 23-24-30 A18 – Ângulo do tornozelo: 24-30 e horizontal
Vista posterior	Tronco	Assimetria horizontal da escápula em relação à T3
	Membros inferiores	A19 – ângulo perna retropé direito: 32-35-37 A20 – ângulo perna retropé esquerdo: 33-39-41

10.6.9- Composição Corporal

Para avaliação da composição corporal, foi utilizado um aparelho de bioimpedância elétrica (BIA 310e, Biodynamics, Seattle, WA, USA). A bioimpedância é uma técnica rápida, não invasiva, fácil de realizar e de baixo custo (KYLE *et al.*, 2004).

O indivíduo foi orientado a remover os acessórios que estavam nos locais onde foram colocados os eletrodos, ingerir no mínimo 2 litros de água no dia anterior ao exame, não fazer exercícios físicos nas 8 horas que antecederam o teste, não tomar bebidas alcoólicas e café nas últimas 12 horas e evitar o uso de diuréticos no dia anterior ao exame e, para as mulheres, não estar no período menstrual ou pré-menstrual no dia do exame. A medida foi feita com a passagem de uma corrente elétrica alternada senoidal mínima, imperceptível pelo corpo e calculada a partir do peso e altura do paciente (RODRIGUES *et al.*, 2001). Os indivíduos foram orientados a descansar durante cinco minutos antes do exame e permanecer descalços, sem nenhum objeto metálico próximo a eles, com os pés afastados entre 15 e 30 cm. Dois eletrodos foram colocados na face dorsal da mão direita e outros dois na face dorsal do pé direito. A resistência e a reatância foram calculadas e usadas para estimar a massa magra. A equação

selecionada foi previamente validada para indivíduos brasileiros: Massa magra = $-4,104 + (0,518 \times \text{altura}^{(2)} / \text{resistência}) + (0,231 \times \text{peso}) + (0,130 \times \text{reatância}) + (4,229 \times \text{sexo: homem} = 1, \text{mulher} = 0)$ (KYLE *et al.*, 2004).

10.6.10- Avaliação da qualidade de vida na acromegalia (Anexo 5)

Para avaliar a qualidade de vida, utilizou-se o AcroQol, que é o primeiro questionário específico na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com acromegalia com idade entre 18 e 70 anos. O AcroQol é um instrumento simples, válido e que pode ser usado em dois campos diferentes: em ensaios clínicos de novos medicamentos, bem como no acompanhamento de pacientes na prática clínica. Trata-se de avaliar o estado do paciente, com uma autoavaliação, bem como para ser usado como um instrumento de triagem dos pacientes que necessitam de avaliação adicional adequada devido à sua boa resposta à mudança. A avaliação longitudinal da qualidade de vida relacionada à saúde de doentes que apresentam acromegalia aumenta o conhecimento do impacto da doença na percepção do paciente em relação ao seu bem-estar. A pontuação é dada de 1 a 5 onde, quanto menor a pontuação, pior a qualidade de vida (BADIA *et al.*, 2004).

10.6.11- Avaliação muscular periférica (dinamometria isométrica + eletromiografia de superfície)

A avaliação foi efetuada no músculo quadríceps (vasto medial) do membro dominante e o teste de carga máxima foi composto de três contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM) realizadas durante quatro segundos com intervalo de, no mínimo, três minutos. O indivíduo foi orientado a estender seu joelho, realizando a maior força isométrica possível. A postura dos voluntários durante a realização do exercício era a sentada com as mãos cruzadas sobre o tórax, com o tronco ereto ajustado pelo encosto para permitir o ângulo de 90 graus de flexão da articulação do quadril (SILVA & GONÇALVES, 2003).

O dinamômetro isométrico de carga (modelo DIN-TRO, EMG System, Brasil LTDA, Brasil) era posicionado em um ângulo de 90 graus em relação ao eixo longitudinal da tíbia, sendo fixado na articulação do tornozelo e acoplado a um sistema computadorizado.

Para captação dos sinais eletromiográficos de superfície do músculo vasto medial do membro inferior dominante, foram utilizados eletrodos de superfície monopolares, com área de captação de 1 cm, 3 cm de largura e 3,3 cm de comprimento. Os mesmos foram posicionados aos pares e longitudinalmente em relação à direção das fibras do músculo, com distância entre os eletrodos de 2 cm (centro-a-centro). Para diminuir possíveis interferências na aquisição do sinal da eletromiografia de superfície (EMG), foi realizada a limpeza da pele com álcool no local

determinado e posicionado um fio terra no maléolo do lado contralateral ao lado do membro inferior testado. Foi estabelecida frequência de amostragem de 1000 Hz, calibrado com ganho de 1000 vezes, filtro de passa alta de 20 Hz, filtro de passa baixa de 500 Hz e filtro de 60 Hz para impedir interferências da rede elétrica (SILVA & GONÇALVES, 2003).

10.6.12- Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução

A tomografia computadorizada de alta resolução foi realizada em tomógrafo (*Multislice Philips Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA*), 64 canais, de acordo com a técnica de alta resolução que prevê: colimação de 1,0mm com duração de 1,5s e intervalo de 10mm; obtendo-se imagens helicoidais da fúrcula esternal ao apêndice xifoide em inspiração e expiração máximas e reconstrução de imagem com matriz de 512 x 512, utilizando-se algoritmo de alta frequência; largura de janela de 1200UH; nível médio de janela de -800UH. Não foi administrado meio de contraste endovenoso em nenhuma das fases do exame.

11-REFERÊNCIAS

- 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.
- Atamaca A, Tander B, Kan EK, Ulus Y, Ecemis GC, Akyol Y and Tomak L. Assessment of balance performance and fear of falling in acromegalic patients: a comparative study. *J Endocrinol Invest* 2013. [Epub ahead of print]
- Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 27 (2): 13.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011; 14 (3): 284-294.
- Bertolazi AN, Fagundes AC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol* 2009; 35 (9): 877-883.
- Biermasz NR, Pereira AM, Smit JWA, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2731–2739.
- Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J*, 2002; 20 (3): 665–673.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- Casini AF, Araújo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. Alterações Morfológicas e Funcionais Cardíacas e Análise dos Fatores Determinantes de Hipertrofia Ventricular Esquerda em 40 pacientes com Acromegalia. *Arq Bras EndocrinolMetab* 2006; 50(1): 82-90.
- Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 25 (3): 1-17.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25 (1): 102–152.
- Corrêa JCF, Corrêa FI, Franco RC, Bigongiari A. Corporal oscillation during static biped posture in children with cerebral palsy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007; 47 (2): 1-6.
- Costa AA, Faria ACD, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Sensibilidade e Especificidade da Técnica de Oscilações Forçadas no diagnóstico precoce da DPOC. *Pulmão RJ* 2008; 17(2-4): 70-75.
- Costa MP, Silva MC, Violante AHD, Martins DCL, Souza HF. Acromegalia com Níveis Séricos Basais do Hormônio do Crescimento dentro dos Limites da Normalidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44 (5): 434-439.

Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (6): 659-664.

Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P, Byrne C, Wiles CM, Hesp R, et al.: Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth-hormone-deficient adults: simulation of the renin-aldosterone system. *Clin Sci Colch* 81 (5): 587-592.

Cury MLCAR, Fernandes JC, Machado HR, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Non-functioning pituitary adenomas: clinical feature, laboratorial and imaging assessment, therapeutic management and outcome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (1): 31-39.

Donangelo I, Gadelha M. Bases Moleculares dos adenomas hipofisários com ênfase nos somatotropinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48 (4): 464-479.

Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(4): 331-346.

Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956; 35 (3): 327-35.

Ehrnborg C, Ellegard L, Bosaeus I, Bengtsson BA, Rosén T. Supraphysiological growth hormone: less fat, more extracellular fluid but uncertain effects on muscles in healthy, active young adults. *ClinEndocrinol* 2005; 62 (4): 449-457.

Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. Postural assessment software (PAS/SAPO): validation and reliability. *Clinics* 2010; 65 (7): 675-81.

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

Freda PU, Shen W, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Arias-Mendoza F, Gallagher D, 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.

García-Río F, Pino JM, Díez JJ, Ruíz A, Villasante C, Villamor J. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (4): 852-857.

Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (2): 526-529.

Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grassi V, Giustina G. Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *Am J Cardiol* 1995; 75 (15): 1042-1047.

Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2011; 21 (2): 87-93.

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

Ironside JW. Best Practice No 172: pituitary gland pathology. *J Clin Pathol* 2003; 56 (8): 561-568.

Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Quart Exerc Sport* 1999; 70 (2): 113-119.

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

Khaleeli AA, Levy RD, Edwards RHT, McPhail G, Mills KR, Round JM, et al.: The neuromuscular features of acromegaly: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47 (9): 1009-1015.

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

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B.. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am ver Respir Dis* 1983; 127 (6): 725-734.

Kovelis D, Segretti NO, Probst VS. Validação do *Modified Pulmonary Functional Status andDyspneaQuestionnaire* e da escala do *Medical Research Council* para o uso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica no Brasil. *J Bras Pneumol* 2008; 34 (12): 1008-1018.

Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo A, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23 (5): 1226-1243.

Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, et al.: The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*, 2005, 25 (6): 1057-1060.

Madeira M, Neto LV, de Lima GAB, Moreira RO, de Mendonça LM, Gadelha MR, et al. Effects of GH-IGF-I excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly. *Osteoporos Int* 2010; 21 (12): 2019-2025.

Mainenti MRM, Rodrigues EC, Oliveira JF, Ferreira AS, Dias CM, Silva ALS. Adiposity and Postural balance control: Correlations between bioelectrical impeance and stabilometric signals in elderly Brazilian women. *Clinics* 2011; 66 (9): 1513-1518.

Mathur S, Eng JJ, MacIntyre DL. Reliability of surface EMG during sustained contractions of the quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol*, 2005; 15 (1): 102-110.

McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2005; 11 (1): 18-22.

Melo PL, Werneck MM, Giannella-Neto A. Avaliação de mecânica ventilatória por oscilações forçadas: fundamentos e aplicações clínicas. *J Pneumol* 2000; 26 (4): 194-206.

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

Miyamoto ST, Lombardi IJ, Berg KO, Ramos LR, Natour J. Brazilian version of the Berg Balance Scale. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (9): 1411-1421.

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

Neder JA. Six-minute walk test in chronic respiratory disease: easy to perform, not always easy to interpret. *J Bras Pneumol* 2011; 37 (1): 1-3.

Neto LV, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, 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.

Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006; 129 (4): 853-862.

O'Sullivan AJ, Kelly JJ, Hoffman DM, Freund J, Ho KK. Body composition and energy expenditure in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (2): 381-386.

Pereira CAC, Moreira MAF. Pletismografia – resistência das vias aéreas. *J Bras Pneumol* 2002; 28 (3): 139-150.

Pereira CAC. Espirometria. *J Bras Pneumol* 2002; 28 (3): 1-82.

Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RR. Capacidade de difusão de monóxido de carbono. *J Bras Pneumol* 2002; 28 (3): 122-138.

Rodrigues MN; Silva SC; Monteiro WD; Farinatti PTV. Estimativa da gordura corporal através de aparelhos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. *Rev Bras Med Esporte*, 2001; 7(4): 125-131.

Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*, 2011; 15(1): 71-83.

Scarborough DM, Krebs DE, Harris BA. Quadriceps muscle strength and dynamic stability in elderly persons. *GaitPosture* 1999; 10 (1): 10-20.

Silva SRD, Gonçalves M. Análise da fadiga muscular pela amplitude do sinal eletromiográfico. *Rev Bras Cie Mov* 2003; 11 (3): 15-19.

Souza RB. Pressões respiratórias estáticas máximas. *J Bras Pneumol* 2022; 28 (3) 155-165.

Spinelli L, Petretta M, Verderame G, Carbone G, Venetucci AA, Petretta A, et al. Left ventricular diastolic function and cardiac performance during exercise in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 (9): 4105-4109.

Sucunza N, Barahona MJ, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Farrerons J, et al. A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (10): 3889-3896.

Tominaga A, Arita K, Kurisu K, Uozumi T, Migita K, Eguchi K, et al. Effects of successful adenomectomy on body composition in acromegaly. *Endocr J* 1998; 45 (3): 335-342.

Ueland T, Fougner SL, Godang K, Lekva T, Schurgers LJ, Scholz H, et al. Associations between body composition, circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (1): 361-368.

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

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 (3): 287-331.

On the Functional Capacity and Quality of Life of Patients with Acromegaly: Are They Candidates for Rehabilitation Programs?

DÉBORA PEDROZA GUEDES DA SILVA, PT¹⁾, FERNANDO SILVA GUIMARÃES, PhD¹⁾,
CRISTINA MÁRCIA DIAS, PhD¹⁾, SIMONE DE ARAUJO GUIMARÃES, PT¹⁾, LEANDRO KASUKI, MD²⁾,
MÔNICA ROBERTO GADELHA, PhD²⁾, GUSTAVO BITTENCOURT CAMILO, MD³⁾,
AGNALDO JOSÉ LOPES, PhD^{1)*}

¹⁾ *Rehabilitation Sciences Master's Program, Augusto Motta University Center: Rua Araguaia 1266, bloco 1/405, Freguesia, Jacarepaguá, 22745-271 Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

²⁾ *Department of Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil*

³⁾ *Department of Radiology, State University of Rio de Janeiro, Brazil*

Abstract. [Purpose] This study compared patients having active acromegaly with those having controlled acromegaly in terms of peripheral muscle strength, body composition, and functional capacity. We also examined the associations between these measures. [Methods] A total of 14 patients with active acromegaly, 12 patients with controlled acromegaly, and 12 control patients were subjected to isometric dynamometry, surface electromyography, electrical bioimpedance, and a six-minute walk test. [Results] The active acromegaly group exhibited significantly more fat-free mass than the control group. With respect to the peripheral muscle performance, the controlled acromegaly group presented a significantly lower electromyographic median frequency than the control group. The quadriceps maximum strength was significantly lower in the controlled acromegaly group than in the control group. The fat-free mass was significantly correlated with the quadriceps maximum strength. The global scores of the Acromegaly Quality of Life Questionnaire were significantly correlated with the six-minute walk distance. [Conclusion] Patients with acromegaly have more fat-free mass, less peripheral muscle strength, and greater fatigability than healthy control subjects. These findings depend on the degree of hormonal control. In acromegalic patients, peripheral muscle strength is related to body composition, and functional capacity is correlated with quality of life.
Key words: Acromegaly, Muscle strength, Exercise tolerance

(This article was submitted May 21, 2013, and was accepted Jun. 24, 2013)

INTRODUCTION

Acromegaly is a chronic systemic condition that results from excessive production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I). In 98% of cases, the condition is caused by GH-secreting pituitary adenoma (somatotropinoma). In approximately 2% of cases, acromegaly is caused by eutopic or ectopic hypersecretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH)^{1, 2)}. In Europe there is a prevalence of 40 to 70 cases per million inhabitants and an estimated annual incidence of 3 to 4 cases per million persons³⁾. In Brazil, nearly 650 new cases of acromegaly are diagnosed every year⁴⁾. Acromegaly is most common among persons aged 30 to 50 years, and there is no gender bias. If not properly controlled, acromegaly can lead to serious

cardiovascular, respiratory, and metabolic complications²⁾.

Muscular hypertrophy associated with weakness is common among acromegalic patients⁵⁾. Interestingly, studies have shown that hypertrophied muscles offer no functional advantages and that their strength is actually lower than that of normal muscle^{6, 7)}. Using muscle biopsies in 18 adults with acromegaly, Nagulesparen et al.⁸⁾ found hypertrophy of type I fibers in 50% of the individuals, while atrophy was more common in type II fibers. According to the authors, excessive GH produces larger but weaker muscles.

Few studies have assessed functional capacity in acromegalic patients^{9, 10)}. Arthropathy is certainly the most important cause of morbidity and functional impairment in acromegaly. It is caused by the direct action of GH/IGF-I and by secondary degenerative changes^{11, 12)}. Cardiovascular functional impairment also reduces the functional capacity of acromegalic patients, which reduces performance during exercise⁸⁾. Studies suggest that fatigue and the lactate threshold are closely linked and that there is a physiopathological basis for the physical function deficits and excessive fatigue of adults with increased GH¹³⁾.

In terms of body composition, GH hypersecretion is associated with the total water volume in the body¹⁴⁾. Hypersecretion of GH also modulates fat deposition and ac-

*Corresponding author. Agnaldo José Lopes (e-mail: phel.lop@uol.com.br)

©2013 The Society of Physical Therapy Science

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>>.

cumulation¹⁵). Studies have shown that the expansion of the extracellular volume reflects the properties of salt retention that are mediated by the GH stimulation of the renin-angiotensin system, suppression of atrial natriuretic peptide, release of prostaglandins, and production of nitric oxide in acromegalic subjects^{16, 17}. GH is an anabolic hormone with the capacity to induce nitrogen retention and insulin resistance, stimulate protein synthesis, and increase lipolysis in adipose tissue. Given the excessive secretion of GH in acromegaly, one would expect reduced fat mass and increased fat-free mass (FFM) in these patients^{14, 15, 18}.

Although acromegaly has been well studied in terms of physiopathology, there is still much controversy regarding changes in peripheral muscle strength, functional capacity, body composition, and quality of life. These topics depend on individual differences as functions of hormonal control. The primary aim of the present study was to compare the quadriceps strength and endurance, the six-minute walk distance test (6MWT), the body composition, and quality of life between control healthy subjects, subjects with active acromegaly, and subjects with controlled acromegaly. The secondary aim was to test for correlations between those variables.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

This was a cross-sectional study conducted between June 2011 and September 2012. The study involved 32 subjects with acromegaly aged 18 to 50 years who were followed up at the Clementino Fraga Filho University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro. Diagnoses were based on clinical features and were confirmed by high levels of GH that did not fall below 0.4 ng/mL after an oral glucose tolerance test or IGF-I levels above the upper bound of the age-specific normal range^{19, 20}.

Patients were separated into those with active and controlled conditions according to their serum levels of GH and IGF-I. Patients were considered to have controlled acromegaly when their IGF-I levels were within the reference range adjusted for age and when their baseline GH was less than 1.0 ng/mL²⁰. Patients unable to perform the 6MWT and patients with comorbidities unrelated to acromegaly that could interfere with the functional tests were not included in the study. Untreated hypothyroidism and hypocortisolism were also considered as exclusion criteria.

A control group of 12 healthy volunteers from both genders was recruited from the Augusto Motta University Center (UNISUAM). These individuals did not exhibit any evidence of cardiovascular or musculoskeletal disorders.

All participants signed an informed consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the UNISUAM under number 005/2012.

Methods

The participants underwent an initial anthropometric evaluation, and all the tests were performed on the same day in the Laboratory of Human Movement Analysis at UNISUAM.

The *Acromegaly Quality of Life Questionnaire* (Acro-QoL) was used to assess quality of life. This questionnaire takes into consideration physical and psychological issues and has 22 questions with five possible answers that are scored between 1 and 5; the maximum score is 110 and reflects the best possible quality of life²¹.

Body composition was analyzed using an electrical bioimpedance device (BIA 310e, Biodynamics, Seattle, WA, USA). Participants were instructed to rest for five minutes before the test. During the resting period, participants remained barefoot, avoided metallic objects, and kept their feet apart 15 to 30 cm²². Two electrodes were placed on the dorsal side of the right hand, and another two electrodes were placed on the dorsal side of the right foot. Body resistance and reactance were measured and used to estimate the FFM. For this purpose, we used an equation that was previously validated for the Brazilian population: $FFM = -4.104 + (0.518 \times \text{height}^2)/\text{resistance} + (0.231 \times \text{weight}) + (0.130 \times \text{reactance}) + (4.229 \times \text{sex}; \text{male} = 1, \text{female} = 0)$ ^{22, 23}.

Peripheral muscle function was assessed by isometric dynamometry (model DIN-TRO, EMG System from Brasil LTDA, Brazil) and an endurance test using surface electromyography (EMG model 810C, EMG System from Brasil LTDA, Brazil). Participants were instructed to cross their arms over their chest while the seat was adjusted to allow 90-degree hip joint flexion. The surface EMG electrodes were placed on the quadriceps (*vastus medialis*) according to the Surface EMG for Non-Invasive Assessment of Muscles (SENIAM) recommendations²⁴. The maximum quadriceps voluntary isometric contractions (MVICs) were performed at 90 degrees of knee flexion. Each test was performed three times with a three-minute rest period between repetitions, and the greatest value was selected. The endurance test consisted of a sustained contraction for 60 seconds at 30% of the MVIC that was obtained from the strength test. The median frequency (MDF) and root-mean-square (RMS) slopes from the EMG signal during isometric contraction over time were used to analyze the quadriceps fatigability²⁵. The RMS slope measures the electrical activity during contraction, while the MDF slope is related to the firing rates of motor units. Therefore, muscle fatigability is directly proportional to the RMS slope (since it reflects a greater activation of motor units due to a reduction in the capacity to sustain a contraction) and is inversely proportional to the MDF slope (which reflects the action potential reduction of the fibers during muscle contraction)^{26, 27}.

The 6MWT followed the American Thoracic Society recommendations²⁸ and was performed in a 30-meter corridor. Heart rate, oxygen peripheral saturation, and the level of dyspnea on the modified Borg scale were measured before starting the test, at the third minute, and at the end of the test. Predicted values for each patient were calculated using the equations of Gibbons et al²⁹.

Data distribution was tested using the Shapiro-Wilk and Levene tests. When appropriate, one-way ANOVA (followed by the Tukey test for multiple comparisons) or ANOVA on Ranks (Holm-Sidak) was used to compare the groups. The unpaired t-test or Mann-Whitney tests were used to compare the active acromegaly and controlled acro-

megaly groups. Pearson or Spearman correlation tests were used to assess the associations between variables. The results were expressed as medians with interquartile ranges and frequencies (percentages). Analyses were performed using the SigmaStat 3.5 software (Systat Software, San Jose, CA, USA). The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Six of the initial 32 acromegalic patients were excluded: two patients had untreated hypothyroidism, two patients had untreated hypocortisolism, and two patients were unable to perform the 6MWT. Therefore, the acromegaly group included 16 females and 10 males [50.0 (44.5–55.7) years old]. Within the acromegaly group, 14 patients had active acromegaly and 12 had controlled disease. Twenty-one patients (80.8%) had undergone surgery, and eight patients (30.7%) had undergone radiotherapy. Six patients (23.1%) had hypopituitarism, but since they were under treatment, their free T4 levels were normal during the study period, without signals of adrenal insufficiency. Three of these patients had active acromegaly, and three had controlled disease. The general characteristics of the acromegalic patients are listed in Table 1.

The control group (eight females and four males) had the following anthropometric characteristics: age = 50 (38.7–57.7) years and body mass index (BMI) = 28.9 (27.6–

30.4) kg/m^2 . There were no statistical differences between healthy volunteers and acromegalic patients for these anthropometric characteristics ($p > 0.05$).

All patients completed the assessments without complications. Table 2 presents the data for body composition,

Table 1. General characteristics of 26 acromegalic patients

Variables	Values
Demographic data	
Age (years)	50 (44.5–55.8)
Sex (male), n (%)	10 (38.5)
Body mass index (kg/m^2)	31.9 (27.4–33.8)
Disease data	
Controlled disease, n (%)	12 (46.2)
Patients submitted to surgery, n (%)	21 (80.8)
Patients submitted to radiotherapy, n (%)	8 (30.7)
Comorbidities	
Diabetes, n (%)	9 (34.6)
Arthralgia, n (%)	19 (73.1)
Cardiomegaly, n (%)	1 (3.8)
Hypopituitarism, n (%)	6 (23.1)
Arterial hypertension, n (%)	15 (57.7)

Results are expressed as medians (interquartile range) or numbers (%).

Table 2. Demographic and functional variables

Variable	Control group (n=12)	Controlled disease (n=12)	Active disease (n=14)
Age (years)	50 (38.7–57.7)	52 (48.5–53.5)	48.5 (37.7–57.5)
Sex (male), n	4 (33.3)	2 (16.6)	8 (57.1)
Disease duration (years)	-	11.5 (12–15.5)	7 (6–9)
Body composition			
Body mass index (kg/m^2)	28.9 (27.6–30.4)	32.0 (26.1–32.6)	31.3 (28.6–34.4)
Fat-free mass (kg)	45.9 (38.6–57.9)	48.9 (45–51.6)	56.2* (48.5–56.5)
Fat percentage (%)	33.8 (29.3–41.4)	34.5 (31.6–41.1)	33.5 (26.3–36)
Peripheral muscle performance			
RMS slope	0.32 (0.15–0.48)	0.78 (0.45–1.57)	1.36 (0.17–2.26)
MDF slope	-0.08 (-0.22– -0.04)	-0.52* (-0.69– -0.37)	-0.18# (-0.32– -0.10)
Quadriceps muscle strength (kg)	38.7 (32.7–46.4)	23.8* (18.1–29.1)	28.7 (21.8–40.7)
Six minute walk distance			
6MWD (m)	552 (515–570.8)	483.5 (435–545.8)	460 (399–519.3)
6MWD (%)	73.9 (70.9–78.2)	67.1 (62.3–76.9)	65 (55.5–69.4)
AcroQol			
Global score	-	79.5 (61–90.3)	69 (54–74)
Physical score	-	28.5 (22.5–34.5)	25 (20–27)
Psychological score	-	52.5 (42.5–60.3)	44 (37–49)

Results are expressed as medians (interquartile range) or numbers (%). Abbreviations: 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; 6MWD, six-minute walk distance

*Significantly different from the control group. #Significantly different from the controlled acromegaly group.

peripheral muscle performance, and the 6MWT. The active acromegaly group presented with more FFM than the control group ($p=0.04$). The controlled acromegaly group had a lower MDF slope than the control group ($p=0.001$), and the active acromegaly group had a higher MDF slope than the controlled acromegaly group ($p=0.001$). The maximum quadriceps strength was significantly lower in the controlled acromegaly group than in the control group ($p=0.002$).

When considering the whole sample of acromegaly patients, the variables related to body composition and maximum quadriceps strength were significantly correlated, including FFM and strength ($r=0.64$; $p<0.001$) and body fat percentage and strength ($r=-0.40$; $p=0.04$). There were associations between the AcroQoL global score and 6MWT ($r=0.51$; $p=0.009$) and between the AcroQoL psychological score and the 6MWT ($r=0.54$; $p=0.005$).

DISCUSSION

The primary findings of the present study are as follows: (1) quadriceps fatigability is greater and muscle is weaker in acromegalic patients compared with controls; (2) patients with active acromegaly have a greater FFM than controls; (3) peripheral muscle strength is significantly correlated with FFM and body fat percentage; and (4) six-minute walk distance is significantly correlated with the global and psychological scores on the AcroQoL. To date, no previous studies have focused on these correlations in acromegaly patients.

Compared with the control group that was matched for age, weight, and BMI, only the patients with active acromegaly had a significantly greater median FFM (56.2 versus 45.9 kg; $p=0.04$). Other studies have reported an increased FFM in patients with acromegaly^{14, 18, 30}. GH is a hormone that can induce a positive nitrogen balance, stimulate protein synthesis, and increase lipolysis in adipose tissue, possibly by upregulating molecules in pre-adipocytes and adipocytes and modifying transcription factors^{13, 15}.

Few studies have assessed the impact of GH on the skeletal muscle of acromegalic patients. As GH increases fluid retention without benefiting the muscle mass or strength, some authors have questioned the anabolic effect of this hormone. However, GH has been proven to promote protein synthesis^{5, 31}. Similar to a study by Khaleeli et al.⁶, the present study found a reduction in quadriceps strength in patients with the active and controlled forms of acromegaly; however, there was a significant difference between the controlled acromegalic patients and the control group ($p=0.002$). Various factors contribute to the muscle weakness that is observed in acromegaly, including the direct effects of GH on the muscle, and the metabolic changes that are associated with the condition, such as hypothyroidism, hypoadrenalism, and diabetes. Mechanical factors, such as joint instability and the lack of activity that is inherent to the condition, can also contribute to quadriceps weakness^{6, 32}. Despite the lack of statistical difference, it is noteworthy that quadriceps strength was higher in patients with active disease than in those with controlled disease (median 28.7 vs. 23.8 kg). It is possible that some factors observed in our patients with active acromegaly, including younger

age (median 48.5 vs. 52 years) and shorter disease duration (7 vs. 11.5 years), may explain, at least in part, this result.

In addition to less quadriceps strength, the present study also found greater fatigability in acromegalic patients and a significant difference in MDF slope between the three groups ($p=0.001$). Despite the type I muscle fiber hypertrophy, previous studies have shown that acromegalic patients had significant atrophy of type II muscle fibers³³. Type II fibers are typically capable of faster and stronger contractions; however, these fibers are easily fatigued, as they have fewer mitochondria and oxidative enzymes and, thus, rely on glycolytic metabolism as their primary energy source¹³. No other study appears to have assessed fatigue using surface electromyography in acromegalic patients.

Although several functional capacity tests have been described in the literature, submaximal tests have been often indicated for assessing patients with various clinical conditions because they are simple, easy to apply, low costing, safe, reliable, and accessible in clinical practice^{28, 33}. The 6MWT provides indicators of functional capacity, gas exchange integrity, and sensory stress³⁴. In the present work, we found different 6MWT distances between the groups (552 m for the healthy group, 483.5 m for the group with controlled acromegaly, and 460 m for the group with active acromegaly), but without statistical significance. In acromegalic patients, arthropathy has been suggested as the primary limiting factor for functional capacity^{11, 12}. It is likely that the high frequency of arthralgia in our sample (73.1%) contributed to the decreased functional capacity observed in acromegalic patients when compared with the control group. Other possible factors that can impair the performance on the 6MWT in such patients are musculoskeletal disorders, acromegalic cardiomyopathy, and respiratory dysfunction^{7, 12}.

In the present study, quadriceps strength was significantly correlated with FFM ($r=0.64$; $p<0.001$) and body fat percentage ($r=-0.40$; $p=0.04$). Even assuming that FFM includes a significant proportion of extracellular water in these patients (because of the direct activation of GH in the renin-angiotensin system)¹⁷, it is expected that patients with lower body fat percentages would present with greater muscle strength on dynamometry.

Several factors make acromegaly a condition that considerably impacts quality of life, including body image, depression, mood lability, joint pain, and fatigue¹³. The AcroQoL was designed as a simple and valid instrument to analyze quality of life in acromegalic patients aged 18 to 70 years²¹. In the present study, the 6MWT was significantly correlated with the global ($r=0.51$; $p=0.009$) and psychological ($r=0.54$; $p=0.005$) AcroQoL scores. In acromegalic patients, the occurrence of joint pain in the axial or appendicular skeleton considerably affects quality of life. Biermasz et al.³⁵ administered the AcroQoL to 118 acromegalic patients and found that joint complaints were the most substantial contributor to reducing quality of life. As previously mentioned, there was a high frequency of arthralgia in the present study (73.1%).

A critical analysis of the results is important. First, the present study is limited by being cross-sectional; however, the study provides data on the impact of hormonal effects

on the parameters provided by BIA, dynamometry, electromyography, and the 6MWT in acromegalic patients. Second, BIA was used instead of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which is considered to be a more accurate tool for assessing body composition. However, DXA has been criticized for measuring body components of maximum density (mineral bone content) and minimum density (fat), while FFM is considered to be the remaining body mass, including skeletal muscle, viscera, conjunctive tissue, and extracellular water^{5, 18}. Third, echocardiograms were not performed on these patients, but echocardiograms could help assess the impact of subclinical acromegalic cardiomyopathy on patients' performance in the 6MWT. Despite these limitations, our results suggest that, in addition to reducing GH levels, physiotherapy may play an important role in increasing functionality of acromegalic patients. Rehabilitative strategies should be directed toward increasing the peripheral muscle performance and exercise tolerance, thereby improving the functional capacity and the quality of life of these subjects. Therefore, the present study can serve as a starting point for future clinical trials that assess the impact of rehabilitation programs for acromegalic patients.

In conclusion, the present study shows that, compared with a control group, acromegalic patients have a greater FFM and less peripheral muscle strength and endurance. These findings depend on the disease control status. Additionally, in acromegalic patients, peripheral muscle strength is significantly correlated with body composition, and functional capacity is correlated with quality of life. The results of this study strongly suggest that acromegalic patients can benefit from rehabilitation programs.

REFERENCES

- 1) Fedrizzi D, Czepielewski MA: Cardiovascular disturbances in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52: 1416–1429. [Medline] [CrossRef]
- 2) Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, et al.: Recommendations of neuroendocrinology department from Brazilian society of endocrinology and metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55: 91–105. [Medline] [CrossRef]
- 3) Holdaway IM, Rajasoorya C: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*, 1999, 2: 29–41. [Medline] [CrossRef]
- 4) Donangelo I, Une K, Gadelha M: Diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2003, 47: 331–346. [CrossRef]
- 5) 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: 2880–2886. [Medline] [CrossRef]
- 6) Khaleeli AA, Levy RD, Edwards RH, et al.: The neuromuscular features of acromegaly: a clinical and pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47: 1009–1015. [Medline] [CrossRef]
- 7) 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: 587–593. [Medline] [CrossRef]
- 8) Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, et al.: Muscle changes in acromegaly. *BMJ*, 1976, 2: 914–915. [Medline] [CrossRef]
- 9) Giustina A, Boni E, Romanelli G, et al.: Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 1042–1047. [Medline] [CrossRef]
- 10) Spinelli L, Petretta M, Verderame G, et al.: Left ventricular diastolic function and cardiac performance during exercise in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 4105–4109. [Medline] [CrossRef]
- 11) Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al.: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*, 2004, 25: 102–152. [Medline] [CrossRef]
- 12) Killinger Z, Kuzma M, Sterancáková L, et al.: Osteoarticular changes in acromegaly. *Int J Endocrinol*, 2012, 839282 [Epub]. [Medline]
- 13) Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, et al.: 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. [Medline] [CrossRef]
- 14) Madeira M, Neto LV, de Lima GA, et al.: Effects of GH-IGF-I excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly. *Osteoporos Int*, 2010, 21: 2019–2025. [Medline] [CrossRef]
- 15) Katznelson L: Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary*, 2009, 12: 136–142. [Medline] [CrossRef]
- 16) Cuneo RC, Salomon F, Wilmschurst P, et al.: Cardiovascular effects of growth hormone treatment in growth-hormone-deficient adults: simulation of the renin-aldosterone system. *Clin Sci Colch*, 1991, 81: 587–592.
- 17) Tominaga A, Arita K, Kurisu K, et al.: Effects of successful adenomectomy on body composition in acromegaly. *Endocr J*, 1998, 45: 335–342. [Medline] [CrossRef]
- 18) Sucunza N, Barahona MJ, Resmini E, et al.: A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94: 3889–3896. [Medline] [CrossRef]
- 19) Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al.: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 526–529. [Medline] [CrossRef]
- 20) Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al.: A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 3141–3148. [Medline] [CrossRef]
- 21) Badia X, Webb SM, Prieto L, et al.: Acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes*, 2004, 2: 13. [Medline] [CrossRef]
- 22) Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al.: Bioelectrical impedance analysis -part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*, 2004, 23: 1226–1243. [Medline] [CrossRef]
- 23) Rodrigues MN, Silva SC, Monteiro WD, et al.: Comparison of body fat estimation by bioelectric impedance, skinfold thickness, and underwater weighing. *Rev Bras Med Esporte*, 2001, 7: 125–131.
- 24) Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, et al.: Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*, 2000, 10: 361–374. [Medline] [CrossRef]
- 25) Mathur S, Eng JJ, MacIntyre DL: Reliability of surface EMG during sustained contractions of the quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol*, 2005, 15: 102–110. [Medline] [CrossRef]
- 26) 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: 1125–1135. [Medline] [CrossRef]
- 27) Kumar S: Localized muscle fatigue: review of three experiments. *Rev Bras Fisioter*, 2006, 10: 9–28. [CrossRef]
- 28) 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: 111–117. [Medline] [CrossRef]
- 29) Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al.: Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*, 2001, 21: 87–93. [Medline] [CrossRef]
- 30) Ueland T, Fougner SL, Godang K, et al.: Associations between body composition, circulating interleukin-1 receptor antagonist, osteocalcin, and insulin metabolism in active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 361–368. [Medline] [CrossRef]
- 31) Ehrnborg C, Ellegard L, Bosaeus I, et al.: Supraphysiological growth hormone: less fat, more extracellular fluid but uncertain effects on muscles in healthy, active young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62: 449–457. [Medline] [CrossRef]
- 32) McNab TL, Khandwala HM: Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract*, 2005, 11: 18–22. [Medline] [CrossRef]
- 33) Li AM, Yin J, Yu CC, et al.: The six-minute walk test in healthy children: reliability and validity. *Eur Respir J*, 2005, 25: 1057–1060. [Medline] [CrossRef]
- 34) Neder JA: Six-minute walk test in chronic respiratory disease: easy to perform, not always easy to interpret. *J Bras Pneumol*, 2011, 37: 1–3. [Medline] [CrossRef]
- 35) Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, et al.: Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 2731–2739. [Medline] [CrossRef]

13- ARTIGO 2 – SUBMETIDO À MULTIDISCIPLINARY RESPIRATORY MEDICINE**Original research article****Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly**

Gustavo Bittencourt Camilo¹, Débora Pedroza Guedes da Silva², Fernando Silva Guimarães², Roberto Mogami³, Leandro Kasuki⁴, Mônica Roberto Gadelha⁴, Pedro Lopes de Melo⁵ and Agnaldo José Lopes^{1,2*}

¹Postgraduate Programme in Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro, Boulevard 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, 20551-030, Rio de Janeiro, Brazil

²Rehabilitation Sciences Master's Program, Augusto Motta University Center, Av. Paris, 72, Bonsucesso, 21041-020, Rio de Janeiro, Brazil

³Department of Radiology, State University of Rio de Janeiro, Boulevard 28 de Setembro, 77, Vila Isabel, 20551-030, Rio de Janeiro, Brazil

⁴Department of Endocrinology, Federal University of Rio de Janeiro, Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-913 Rio de Janeiro, Brazil

⁵Biomedical Instrumentation Laboratory, Institute of Biology and Faculty of Engineering, State University of Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão Haroldo Lisboa da Cunha, Térreo, Sala 104, 20550-013, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Email: Gustavo Bittencourt Camilo - gustavoscamilohotmail.com; Débora Pedroza Guedes da Silva - debora.g.fisioterapia@gmail.com; Fernando Silva Guimarães - fguimaraes_pg@yahoo.com.br; Roberto Mogami - ioga@pobox.com; Leandro Kasuki - lkasuki@yahoo.com; Mônica Roberto Gadelha - mgadelha@hucff.ufrj.br; Pedro Lopes de Melo - plopeslib@gmail.com; Agnaldo José Lopes* - phel.lop@uol.com.br

*Corresponding author

ABSTRACT

Background: Despite the gradual improvement in treatment procedures and cure rates of acromegaly, a steady increase in the mortality rate due to respiratory disease has been documented in recent decades. In this study, our objectives were to describe the abnormalities in lung structure and function that occur in acromegalic patients and to correlate these changes with hormonal levels.

Methods: This cross-sectional study included 20 acromegalic patients and 20 age- and height-matched control subjects, all nonsmokers. All subjects underwent spirometry, whole body plethysmography, carbon monoxide diffusing capacity, and respiratory muscle strength.

Acromegalic patients also performed high-resolution computed tomography (HRCT).

Results: Most patients were female (65%), with a mean age of 52.5 ± 13 years. Acromegalic patients showed lower values of maximum expiratory pressure (55.9 ± 17.1 vs. 103.7 ± 19.2 %; $p < 0.001$) and maximum inspiratory pressure (71.4 ± 27.8 vs. 85.3 ± 24.1 %; $p = 0.005$) than those of the control subjects. Acromegalic patients showed greater values of forced vital capacity (107.1 ± 15.9 vs. 98.9 ± 21.4 %; $p = 0.028$), total lung capacity – TLC (107.3 ± 12.9 vs. 93.7 ± 7.60 %; $p = 0.002$), residual volume (114.1 ± 22.7 vs. 90.0 ± 14.6 %; $p < 0.001$), and airways' resistance (3.82 vs. 2.31 cmH₂O/L/s; $p = 0.039$) than those of the control subjects. The difference between the TLC measured by plethysmography and the V_A (alveolar volume) measured during the DL_{co} maneuver was higher in acromegalic patients than those of the control subjects (0.69 ± 0.46 vs. 0.19 ± 0.61 L; $p = 0.021$). The main findings in HRCT in acromegalic patients were air trapping, airway calcification and bronchiectasis, which were observed in 60%, 40% and 35% of cases, respectively. There was no significant correlation between the levels of growth hormone and insulin-like growth factor I, the lung function and the air trapping.

Conclusions: Acromegalic patients show changes consistent with the involvement of the small airways and ventilation inhomogeneity, both in terms of lung function and structure. However, air trapping cannot be explained either by hormone levels or changes in lung function.

Keywords: Acromegaly, Respiratory function tests, Respiratory mechanics, Tomography

Background

Acromegaly is an endocrine disease that results from the systemic consequences of excessive growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I). Its prevalence is approximately 60 cases per million inhabitants, while the incidence is estimated at 3 to 4 cases per million people [1,2]. Patients with acromegaly show a relative risk of mortality from respiratory disease that is 1.85 times higher than that of the general population [3]. Excess GH may lead to severe systemic manifestations, including orthopedic, cardiovascular, and respiratory problems [4,5].

The mortality due to respiratory disease is approximately three times higher in acromegalic patients than the values observed in healthy subjects, and respiratory problems also contribute to approximately 25% of all deaths found in this group of patients [3,6-9]. Patients with acromegaly develop various respiratory disorders resulting from anatomic distortions of soft tissues, cartilage, muscles, and chest and craniofacial bones. This range of abnormalities produces two primary respiratory dysfunctions, known as obstructive sleep apnea and impaired respiratory function [7,10,11].

In acromegaly, the mechanical changes in the respiratory system elastance and the changes in the geometry of respiratory muscles may potentially lead to lung diseases. In these patients, the respiratory muscle strength is altered, the inspiratory time is shorter, the respiratory rate may increase, and subclinical hypoxemia may be present [12]. Despite those alterations, few studies have studied pulmonary function in acromegalic patients [13].

Several studies have shown bone and cartilage alterations involving the upper airways and chest wall structures in acromegaly. The axial skeleton is affected in up to 60% patients and includes the thickening of soft and cartilaginous tissues, enlargement of the intervertebral spaces, formation of osteophytes, and kyphoscoliosis [14-16]. The changes in the upper airways and chest wall in acromegaly are already well documented using imaging methods. However, to our

knowledge, no research has been conducted to detect lung abnormalities using high-resolution computed tomography (HRCT) in acromegalic patients. Moreover, expiratory computed tomography (CT) has been proposed as a good method for early diagnosis of the involvement of the small airways in systemic diseases [17,18].

Although acromegaly is well studied in the context of cardiovascular, metabolic and musculoskeletal disorders, there is still much controversy regarding the changes occurring in the lungs. The use of HRCT and pulmonary function tests may provide key data on possible pulmonary changes that occur in acromegaly. Thus, our objectives were to describe the abnormalities in lung structure and function in acromegalic patients and to correlate those changes with hormonal levels.

Methods

Patients

This cross-sectional study was conducted between June 2012 and March 2013. The study involved 26 subjects with acromegaly with ages >18 years who were followed up at the Clementino Fraga Filho University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro. Diagnoses were based on clinical features and were confirmed by high levels of GH that did not fall below 0.4 ng/mL after an oral glucose tolerance test or IGF-I levels above the upper bound of the age-specific normal range [19,20].

Patients were considered to have controlled acromegaly when their IGF-I levels were within the age-adjusted reference range and when their baseline GH level was less than 1.0 ng/mL [20]. Patients with a history of smoking and patients with comorbidities unrelated to acromegaly that could interfere in the pulmonary function testing were not included in the study. Untreated hypothyroidism and hypocortisolism were also considered as exclusion criteria. A control group of 20 healthy volunteers of both genders was recruited from the Augusto Motta

University Center (UNISUAM). These individuals did not exhibit any history of smoking or evidence of cardiorespiratory disorder.

All participants signed an informed consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Rio de Janeiro under number 234.362.

Measurements

The serum concentrations of GH and IGF-I were routinely measured using commercial two-site chemiluminescence immunometric assays (Immulite, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, USA). The IGF-I level was assayed by IRMA after ethanol extraction of binding proteins (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA). The percentage of values that exceeded the age-adjusted normal value of IGF-I (upper limit normal value - ULNV) was calculated, and zero was assigned for normal dosages.

The pulmonary function testing consisted of spirometry, body plethysmograph, carbon monoxide diffusing capacity (DLco), and respiratory muscle strength. Measurements were conducted using an HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA), following standard procedures and interpretation [21]. The pulmonary function testing results were expressed as a percent of the predicted values for the Brazilian population [22-25]. Percent of the predicted values outside of the lower limit of normal (LLN) or upper limit of normal (ULN) were considered abnormal. An obstructive ventilatory defect was defined by a forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) / forced vital capacity (FVC) ratio < LLN [26].

The CT images were recorded in a helical CT scanner with 64 channels (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). The readout time was set to 4 s, with an X-ray tube current of 458 mA and voltage of 120 kVp. Each image acquisition consisted of a block with 250 to 400 2-mm-thick cross sections separated by 1 mm. The images were represented by a square matrix of 768 rows and 768 columns and were recorded without gantry tilt. In all subjects, both end-inspiratory and end-expiratory scans were obtained. Iodinated contrast agent

was not used in any of the examinations. The HRCT scans were interpreted by the consensus of two chest radiologists (R.M. and G.B.C.).

Data analysis

The data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Comparisons were made using a t-test or Mann-Whitney test. Pearson or Spearman correlation tests were used to assess the associations between variables. The results were expressed as the means and standard deviation or frequencies (percentage). The analyses were performed using the software SigmaStat 3.5 (Systat Software, San Jose, CA, USA). The statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Six of the 26 initially recruited acromegalic patients were excluded for the following reasons: refusal to participate in the study (4) and inability to reach the acceptability criteria in pulmonary function tests (2). Thus, the acromegalic group included 13 women and seven men with a mean age of 52.5 ± 13 years. Four patients (20%) had hypopituitarism, although they were undergoing hormone replacement therapy and had normal hormone levels. Fifteen patients (75%) underwent surgery and five patients (25%) underwent radiation therapy. For the pulmonary function, an obstructive ventilatory defect was diagnosed in 40% of the cases. The total lung capacity (TLC) and the residual volume (RV) were $> \text{ULN}$ in 15% and 30% of the cases, respectively. Conversely, an RV/TLC ratio $> \text{ULN}$ was noted in 40% of the patients. The acromegalic patients' laboratory data and general characteristics are shown in Table 1.

The control group (15 women and five men) had the following anthropometric characteristics: age = 50.9 ± 15.7 years; height = 162 ± 0.09 cm; weight = 71.3 ± 9.94 kg; BMI = 27.2 ± 3.34 kg/m². There were no significant differences between healthy volunteers and patients with acromegaly regarding age ($p = 0.73$) and height ($p = 0.35$). The weight and BMI significantly differed between the two groups ($p < 0.001$ for both).

Tables 2 and 3 show the comparisons of the pulmonary function parameters between the healthy volunteers and the acromegalic patients (absolute values and percent predicted values). There were statistically significant differences between the values of maximal inspiratory pressure (MIP), maximal expiratory pressure (MEP), FVC, TLC, RV, and airways resistance (R_{aw}). The difference between the TLC measured by plethysmography and the alveolar volume (V_A) measured during the DLco maneuver (TLC- V_A difference) was also statistically different between the two groups.

In the group of acromegalic patients, 55% had active disease, while 45% had controlled disease. Although the patients with active disease showed higher mean pulmonary function values in all variables except RV/TLC, no significant differences were found in absolute and percent predicted values between the groups ($p > 0.05$ for all comparisons).

There were no association between the values of GH, IGF-I ($\mu\text{g/L}$), and IGF-I (% ULNV) hormone levels with the pulmonary function parameters when using either absolute or percent predicted values ($p > 0.05$ for all).

The main HRCT findings are shown in Table 4. The main change was air trapping (60% of cases), which was diffuse in 20% of the patients (Figures 1 and 2). When sparse, air trapping was mainly detected in the lower lobes. Other common abnormalities included airway calcification (40% of cases) (Figure 3) and bronchiectasis (35% of cases) (Figure 1).

No significant difference was found between the mean values of time since disease diagnosis, GH, IGF-I ($\mu\text{g/L}$), IGF-I (% ULNV), and pulmonary function parameters (absolute values and percent predicted values) when comparing the two groups according to the presence or absence of air trapping in HRCT.

Discussion

Our study showed that acromegalic patients present with impaired pulmonary function, namely increased static lung volumes, increased TLC- V_A difference, and augmented R_{aw} . For the image,

air trapping is the most common alteration in those patients. In lungs, the changes in the structure and function indicate that changes occur in the diseases that affect the lower airways. To date, no study has focused on this issue in a sample of nonsmoking patients without pulmonary comorbidities.

In the present study, pulmonary function parameters of the two groups were compared both in absolute values and in percent predicted values. Since acromegalic patients tend to present higher values of body weight, body cell mass and extracellular water [27], we consider that the comparison is best seen in the light of the percent predicted values [21]. We observed an increase in FVC (107.1 ± 15.9 vs. 98.9 ± 21.4 %; $p = 0.028$), TLC (107.3 ± 12.9 vs. 93.7 ± 7.60 %; $p = 0.002$), and RV (114.1 ± 22.7 vs. 90.0 ± 14.6 %; $p < 0.001$) in acromegalic patients compared with the control group. The cause of increased static lung volumes in acromegaly has been discussed in the literature. Some studies indicate increased alveolar size [13,28], whereas others consider the increased number of alveoli [29,30]. García-Río et al. [13] noted that the increased lung compliance and reduced lung recoil pressure found in patients with acromegaly were minimized following hormonal control. These data make it unlikely that an increased number of alveoli could explain the increase in lung volume; thus, it would be more plausible to assume an increase in alveolar size in patients with acromegaly.

In the healthy subjects, the V_A is essentially the same as the TLC (± 200 mL) and can be used as an estimate of TLC [31]. In the present study, the TLC- V_A difference was higher in acromegalic patients than those of the control subjects (0.69 ± 0.46 vs. 0.19 ± 0.61 L; $p = 0.021$). Interestingly, the TLC- V_A difference provides an estimate of the severity of nonuniform gas distribution, that is, the volume of poorly ventilated lung [31,32]. Thus, it may result from large trapped-gas regions in acromegalic patients. It is noteworthy that the TLC- V_A difference in patients with air trapping was higher than in those without air trapping on HRCT despite the absence of statistical significance (0.83 ± 0.52 vs. 0.59 ± 0.40 L; $p = 0.268$).

We noted an increase in R_{aw} (3.82 ± 0.49 vs. 2.31 ± 0.58 cm H₂O/L/s; $p = 0.039$) in our sample of acromegalic patients compared with the control subjects, in addition to increased RV. The acromegalic patients also showed higher RV/TLC than that of the subjects in the control group despite the absence of a statistically significant difference (107.1 ± 27.2 vs. 94.9 ± 13.4 %; $p = 0.068$). Interestingly, abnormalities in acromegalic patients' lower airways have already been investigated by some authors [10,11]. Harrison et al. [10] noted an increase in R_{aw} in 14 of 30 acromegalic patients. According to these researchers, the narrowing of small airways could be attributed to vascular congestion of the surrounding lung or even the accumulation of soft tissues around the small airways. Conversely, Trotman-Dickenson et al. [11] detected lower airway obstruction in eight of 35 patients. However, both the study by Harrison et al. [10] and that by Trotman-Dickenson et al. [11] included smokers and did not use a control group. Another possible explanation for the involvement of the small airways in acromegalic patients is the excessive lung growth because the terminal flows largely depend on lung volume and airway size, and these two variables are interrelated – a phenomenon known as dysanapsis [33,34]. In the present study, however, the mean value of the forced expiratory flow during the middle half of the FVC (FEF_{25-75%})/FVC ratio (a measure to estimate dysanapsis) [33] is greater in acromegalic patients than that of the control subjects despite the absence of statistical significance (99.4 ± 7.05 vs. 95.2 ± 6.77 %; $p = 0.630$). It is therefore possible that the highest R_{wa} in acromegalic patients may only be explained by loss of elastic tissue of alveoli and small airways.

Acromegaly also affects the function of respiratory muscles [8]. In fact, muscle biopsy studies have shown segmental muscle fiber degeneration, foci of cellular infiltration, and variable breakdown in both type I and type II fibers [35]. We also observed a significant reduction in MEP and MIP values between normal subjects and acromegalic patients (55.9 ± 17.1 vs. 103.7 ± 19.2 %, $p < 0.001$; 71.4 ± 27.8 vs. 85.3 ± 24.1 , $p = 0.005$; respectively), corroborating the study by Iandelli et al. [36].

Similarly to other studies [13,37], we also failed to find significant correlation between the level of GH and pulmonary function. In contrast to animal models, no GH binding site has been found in human lungs thus far. This result suggests that this hormone does not play a direct physiological role in alveolar development and growth [38], which could explain our inability to demonstrate any statistically significant correlation.

Alterations in HRCT have not been previously studied in acromegalic patients. Our study showed the high frequency of air trapping (60%) and bronchiectasis (35%). This finding reinforces the notion that the lower airways are somewhat compromised in those patients. Air trapping is induced by narrowing of airways [18] and is associated with bronchiectasis in some cases [39]. Air trapping, when diffuse (which occurred in 20% of our sample) is always associated with some type of pathological alteration, although it may also be found in healthy subjects [18,40,41]. In the present study, we did not observe significant correlations between air trapping and pulmonary function parameters. This suggests that expiratory CT may complement basic evaluations to detect small airways disease in acromegalic patients.

Are there similarities between the ‘acromegalic lung’ and the ‘senile lung’ from the anatomic-physiological standpoint? Microscopically, lung aging is marked by dilatation of alveoli without signs of destruction of the septa or obvious inflammation [42,43]. In acromegalic patients an increase in alveolar size presumably occurs due to changes in the elastic properties of lungs, despite the lack of histopathological studies [8,13]. In the elderly, there is increased lung compliance and decreased elastic recoil pressure [44,45]. These findings are also reported in acromegalic patients [13]. The loss of elasticity with aging, along with the loss of support of the small airways, leads to a gradual reduction in the rate of lung emptying [46]. A similar phenomenon presumably also occurs in acromegalic patients, causing changes in the small airways [10,11]. Interestingly, these findings have also been reported in the HRCT of healthy elderly [18,47], similarly to the high frequency of air trapping and bronchiectasis that we have shown in the population of acromegalic patients. Lee et al. [18] found air trapping areas in 76%

of subjects aged 61 years or older and also noted a statistically significant correlation between air trapping and age ($r = 0.523$; $p < 0.001$). These authors believe that occlusion or luminal narrowing of the airways associated with age may occur at the level of the secondary pulmonary lobule, causing the appearance of air trapping areas. It is noteworthy that airway calcification is a finding that appears in both acromegalic patients and elderly [48]. The changes that occur in lung tissues may at least partly explain the link between the ‘acromegalic lung’ and the ‘senile lung’. In lung tissue, GH is able to increase the synthesis of collagen type I fibers and mucopolysaccharides [49]. Studies in the elderly show a possible reduction in the amount of elastic fibers in the lung parenchyma and a possible increase in collagen, mainly type III collagen [50].

A critical analysis of the results is warranted. First, we didn’t do more refined measurements for the assessment of small airways, including nitrogen washout. These measurements could give greater support to our hypothesis of early lung aging in acromegalic patients. Second, we did not measure the static recoil pressure that would allow a greater understanding of respiratory mechanics in these patients. Third, a pairing with a control group in terms of weight and BMI could help in the interpretation of lung function. Some acromegalic patients were obese, which by reducing respiratory system compliance may have also decreased their lung volumes, precluding finding larger differences with healthy controls. Fourth, the absence of HRCT in healthy controls does not allow us to say that the finding of air trapping is characteristic of acromegaly. Notwithstanding these limitations, our results indicate the involvement of the lower airways (not just the upper airways) in acromegalic patients, and this involvement was expressed both in terms of lung function and structure. Thus, this study may serve as a starting point for future anatomical and physiological studies assessing the changes in the lower airways of these patients, including the comparison between active disease, controlled disease and healthy controls in a more robust sample.

Conclusions

In conclusion, acromegalic patients have abnormalities consistent with the involvement of the small airways and ventilation inhomogeneity, both in terms of lung function and structure.

However, the air trapping detected by HRCT cannot be explained either by hormone levels or changes in lung function.

Competing interests

The authors declare that have no competing interests.

Author's contributions

GBC and AJL conducted literature reviews, and drafted the manuscript. FSG, DPG, RM, and AJL designed the study and helped to draft the manuscript. LK, MRG, PLM, and GBC carried out the study, collected the data and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors wish to thank the Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ).

References

1. Holdaway IM, Rajasoorya C: **Epidemiology of acromegaly**. *Pituitary* 1999, **2**:29–41.
2. Casini AF, Araújo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR: **Cardiac morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly**. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006, **50**:82–90.

3. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE: **Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83**:2730–2734.
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP: **Mortality in acromegaly: a metaanalysis.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93**:61–67.
5. Fedrizzi D, Rodrigues TC, Costenaro F, Scalco R, Czepielewski MA: **Hypertension-related factors in patients with active and inactive acromegaly.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011, **55**:468–474.
6. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN: **An audit of outcome of treatment in acromegaly.** *Q J Med* 1993, **86**:293–299.
7. Melmed S: **Acromegaly and cancer: not a problem.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**:2929–2934.
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: **Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management.** *Endocr Rev* 2004, **25**:102–152.
9. Ben-Shlomo A, Melmed S: **Acromegaly.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, **37**:101–122.
10. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD: **Lung function in acromegaly.** *Q J Med* 1978, **47**:517–532.
11. Trotman-Dickenson B, Weetman AP, Hughes JM: **Upper airflow obstruction and pulmonary function in acromegaly: relationship to disease activity.** *Q J Med* 1991, **79**:527–538
12. Chanson P, Salenave S: **Acromegaly.** *Orphanet Journal of Rare Dis* 2008, **3**:1–17.
13. García-Río F, Pino JM, Díez JJ, Ruíz A, Villasante C, Villamor J: **Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion.** *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**:852–857.

14. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR: **Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, **21**:615–631.
15. Margolis RN, Canalis E, Pertridge NC: **Anabolic hormones in bone: basic research and therapeutic potential.** *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**:872–877.
16. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, Oriente P, Lombardi G, Colao A: **Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**:598–603.
17. Stern EJ, Webb WR: **Dynamic imaging of lung morphology with ultrafast high-resolution computed tomography.** *J Thorac Imaging* 1993, **8**:273–282
18. Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ: **Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects.** *Radiology* 2000, **214**:831–836.
19. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S: **Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85**:526–529.
20. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S: **Acromegaly Consensus Group: A consensus on criteria for cure of acromegaly.** *J Clin Endocrinol Metab* 2010, **95**:3141–3148.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force: **ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry.** *Eur Respir J* 2005, **26**:319–338.
22. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE: **Reference values for lung function tests. I. Static volumes.** *Braz J Med Biol Res* 1999, **32**:703–717.

23. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE: **Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation.** *Braz J Med Biol Res* 1999, **32**:719–727.
24. Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE: **Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor).** *Braz J Med Biol Res* 1999, **32**:729–737.
25. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC: **New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil.** *J Bras Pneumol* 2007, **33**:397–406.
26. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J: **Interpretative strategies for lung function tests.** *Eur Respir J* 2005, **26**:948–968.
27. Bengtsson BA, Brummer RJ, Bosaeus I: **Growth hormone and body composition.** *Horm Res* 1990, **33(Suppl 4)**:19–24.
28. Brody JS, Fisher AB, Gocmen A, DuBois AB: **Acromegalic pneumomegaly: lung growth in the adult.** *J Clin Invest* 1970, **49**:1051–1060.
29. Haber PS, Colebatch HJ, Ng CK, Greaves IA: **Alveolar size as a determinant of pulmonary distensibility in mammalian lungs.** *J Appl Physiol* 1983, **54**:837–845.
30. Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK, Woolcock AJ, Bye PT: **Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number?** *Eur Respir J* 1995, **8**:938–947.
31. Irvin CG: **Guide to the evaluation of pulmonary function.** In *Physiologic Basis of Respiratory Disease*. Edited by Martin HS. Hamilton: BC Decker Inc.; 2005:649–658.
32. Keddissi JI, Elya MK, Farooq SU, Youness HA, Jones KR, Awab A, Kinasewitz GT: **Bronchial responsiveness in patients with restrictive spirometry.** *Biomed Res Int* 2013, 2013:498205.

33. Mead J: **Dysanapsis in normal lungs assessed by the relationship between maximal flow, static recoil, and vital capacity.** *Am Rev Respir Dis* 1980, **121**:339–342.
34. Siafakas NM, Sigalas J, Filaditaki B, Tsirogiannis K: **Small airway function in acromegaly.** *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987, **23**:329–334.
35. Mastaglia FL, Barwich DD, Hall R: **Myopathy in acromegaly.** *Lancet* 1970, **2**:907–909.
36. Iandelli I, Gorini M, Duranti R, Bassi F, Misuri G, Pacini F, Rosi E, Scano G: **Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly.** *Eur Respir J* 1997, **10**:977–982.
37. Evans CC, Hipkin LJ, Murray GM: **Pulmonary function in acromegaly.** *Thorax* 1977, **32**:322–327.
38. Labbe A, Delcros B, Dechelotte P, Nouailles C, Grizard G: **Comparative studies of the binding of prolactin and growth hormone by rabbit and human lung cell membrane fraction.** *Biol Neonate* 1992, **61**:179–187.
39. Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ: **Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT.** *Radiology* 1994, **193**:369–374.
40. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL: **Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results.** *Radiology* 2001, **218**:695–702.
41. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Ueda K, Lynch DA: **Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function.** *Radiology* 2003, **227**:776–785.
42. Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP: **The senile lung: comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects.** *Chest* 1992, **101**:793–799.
43. Gillooly M, Lamb D: **Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex.** *Thorax* 1993, **48**:39–43.

44. Janssens JP: **Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion.** *Clin Chest Med* 2005, **26**:469–484.
45. Lalley PM: **The aging respiratory system-Pulmonary structure, function and neural control.** *Respir Physiol Neurobiol* 2013, **187**:199–210.
46. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B: **Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging.** *Am Rev Respir Dis* 1983, **127**:725–734.
47. Copley SJ, Wells AU, Hawtin KE, Gibson DJ, Hodson JM, Jacques AE, Hansell DM: **Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old.** *Radiology* 2009, **251**:566–673.
48. Jo SH, Choi YJ, Cho GY, Kim HS, Jung KS, Rhim CY: **Tracheal calcification.** *CMAJ* 2008, **179**:291.
49. Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ: **Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans.** *Am J Physiol* 1991, **260**:E499–504.
50. D'Errico A, Scarani P, Colosimo E, Spina M, Grigioni WF, Mancini AM: **Changes in the alveolar connective tissue of the ageing lung. An immunohistochemical study.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989, **415**:137–144.

Figures

Figure 1 Bronchiectasis and air trapping in a 56-year-old man with acromegaly who had an RV value of 126% of predicted and a Raw value of 5.23 cm H₂O/L/s. **(a)** Inspiratory, transverse, thin-section CT scan obtained through the lower lung zone shows bronchiectasis (arrows). **(b)** Expiratory, transverse, thin-section CT scan obtained at the level slightly below as a reveals diffuse air trapping (arrowheads).

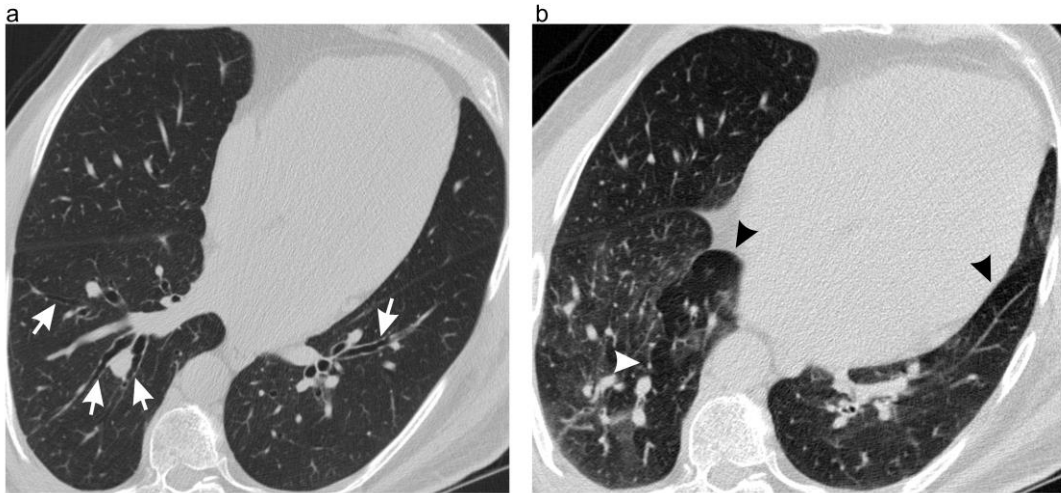


Figure 2 Air trapping in a 57-year-old man with acromegaly who had an RV value of 173% of predicted and a Raw value of 3.47 cm H₂O/L/s. **(a)** Inspiratory, transverse, thin-section CT scan obtained through the lower lung zone shows no abnormal findings. **(b)** Expiratory, transverse, thin-section CT scan obtained at the level slightly below as a reveals diffuse air trapping (arrows).

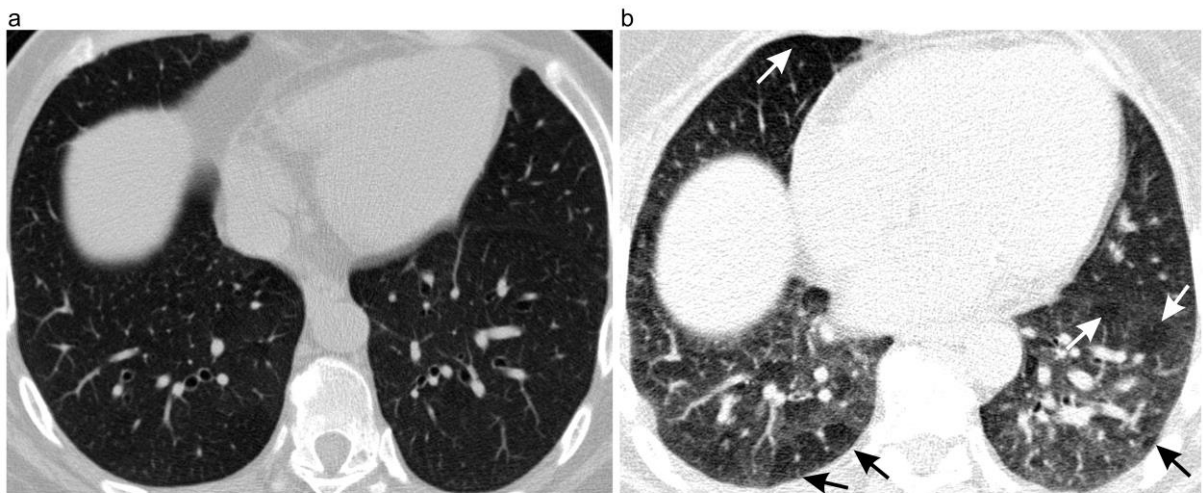
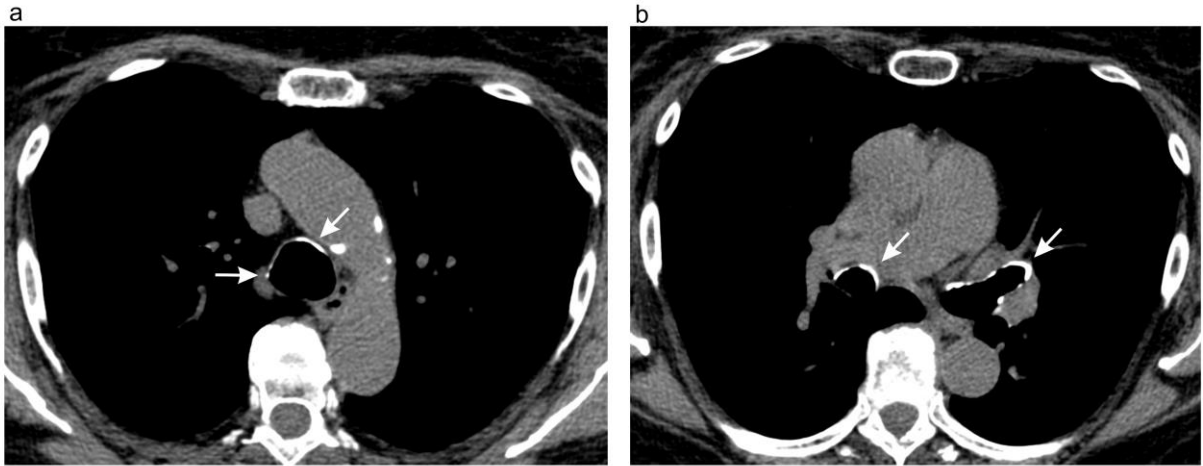


Figure 3 Airway calcification in a 49-year-old woman with acromegaly who had an RV value of 120% of predicted and a Raw value of 2.95 cm H₂O/L/s. **(a)** Axial unenhanced CT scan (mediastinal window) shows tracheal calcifications (arrows). **(b)** Axial unenhanced CT scan (mediastinal window) shows bronchial calcifications (arrows).



Tables and captions

Table 1 General characteristics and laboratory data of 20 acromegalic patients

General characteristics	
Age (years)	52.5 ± 13
Gender (female), n (%)	13 (65)
Height (cm)	165 ± 0.10
Weight (kg)	85.8 ± 11.5
BMI (kg/m ²)	31.7 ± 4.02
Time since diagnosis of disease (months)	101.7 ± 42.6
Laboratory data	
GH (µg/L)	2.81 ± 2.78
IGF-I (µg/L)	416.5 ± 290.9
IGF-I (% ULNV)	171.8 ± 115.7

Values are means ± SD or numbers (%). GH, growth hormone; IGF-I, insulin-like growth factor I; ULNV, upper limit normal value; BMI, body mass index.

**Table 2 Pulmonary function testing of healthy volunteers and acromegalic patients
(absolute values)**

	Control group (n = 20)	Acromegaly group (n = 20)	p-value
FVC (L)	3.27 ± 0.85	3.67 ± 1.03	0.186
FEV ₁ (L)	2.60 ± 0.65	2.92 ± 0.79	0.168
FEV ₁ /FVC (%)	84.7 ± 3.25	79.8 ± 4.11	0.598
FEF _{25-75%} (L/s)	2.61 ± 0.71	3.08 ± 1.16	0.130
FEF _{25-75%} /FVC (%)	79.4 ± 6.06	83.6 ± 7.93	0.605
MIP (cm H ₂ O)	-81.3 ± 29.4	-63.6 ± 28.9	0.063
MEP (cm H ₂ O)	121 ± 32.9	92.3 ± 30.79	0.001
TLC (L)	4.83 ± 0.98	5.61 ± 1.09	0.023
RV (L)	1.55 ± 0.32	2.04 ± 0.38	<0.001
RV/TLC (%)	32.6 ± 6.89	37.5 ± 8.94	0.063
R _{aw} (cm H ₂ O/L/s)	2.31 ± 0.58	3.82 ± 0.49	0.039
DL _{co} (ml/min/mm Hg)	22.6 ± 5.66	23.3 ± 6.46	0.713
V _A (L)	4.61 ± 1.33	4.92 ± 1.19	0.443
DL _{co} /V _A (ml/min/mm Hg/L)	5.08 ± 1.06	4.72 ± 0.64	0.205
TLC-V _A difference (L)	0.19 ± 0.61	0.69 ± 0.46	0.021

Values are means ± SD or numbers (%). FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow during the middle half of the FVC; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; R_{aw}, airway resistance; DL_{co}, diffusing capacity for carbon monoxide; V_A, alveolar volume.

Table 3 Pulmonary function testing of healthy volunteers and acromegalic patients (% predicted values)

	Control group (n = 20)	Acromegaly group (n = 20)	p-value
FVC (% predicted)	98.9 ± 21.4	107.1 ± 15.9	0.028
FEV ₁ (% predicted)	96.2 ± 11.9	104.8 ± 15.5	0.057
FEV ₁ /FVC (% predicted)	97.2 ± 3.30	94.0 ± 4.86	0.572
FEF _{25-75%} (% predicted)	91.5 ± 18.9	105.9 ± 20.1	0.261
FEF _{25-75%} /FVC (% predicted)	95.2 ± 6.77	99.4 ± 7.05	0.630
MIP (% predicted)	85.3 ± 24.1	71.4 ± 27.8	0.005
MEP (% predicted)	103.7 ± 19.2	55.9 ± 17.1	<0.001
TLC (% predicted)	93.7 ± 7.60	107.3 ± 12.9	0.002
RV (% predicted)	90.0 ± 14.6	114.1 ± 22.7	<0.001
RV/TLC (% predicted)	94.9 ± 13.4	107.1 ± 27.2	0.068
DLco (% predicted)	103.1 ± 13.9	103.7 ± 24.4	0.968
V _A (% predicted)	90.5 ± 15.5	93.6 ± 12.2	0.147
DLco/V _A (% predicted)	116.4 ± 22.3	110.2 ± 18.5	0.346

Values are means ± SD or numbers (%). FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25-75%}, forced expiratory flow during the middle half of the FVC; MIP, maximal inspiratory pressure; MEP, maximal expiratory pressure; TLC, total lung capacity; RV, residual volume; R_{aw}, airway resistance; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; V_A, alveolar volume.

Table 4 Abnormalities on chest computed tomography in 20 patients with acromegaly

Air trapping	12 (60)
Located	8 (40)
Diffuse	4 (20)
Bronchiectasis	7 (35)
Ground-glass opacity	4 (20)
Airway calcification	8 (40)
Trachea	6 (30)
Main bronchus	5 (25)

Values are numbers (%).

14-MANUSCRITO 3 – SUBMETIDO À GAIT & POSTURE

Posture and balance control in patients with acromegaly: Results of a cross-sectional study

Abstract

Acromegaly is a chronic debilitating disease that presents with multiple systemic manifestations, including changes in body composition, joint abnormalities, muscular impairment and visual disturbances. This study aimed to assess posture and body balance in acromegalic patients and to establish the correlation between these measures. Twenty-eight acromegalic patients and a similar number of control subjects matched for sex, age, weight, height and body mass index underwent postural evaluation using the photogrammetry and measurement of balance using the stabilometry in two tasks: feet apart, eyes open and feet together, eyes closed. In comparison with the control group, the acromegalic group presented postural deviations in lateral views in the vertical alignment of the trunk ($P = 0.001$ for the right side and $P = 0.021$ for the left), the hip angle ($P = 0.0001$ for the right side and $P = 0.016$ for the left side) and horizontal alignment of the pelvis ($P = 0.017$ for the right and $P < 0.001$ for the left side). Compared with healthy subjects, the acromegalic patients presented displacement of the centre of pressure in both the anterior-posterior direction and the medial-lateral direction in both evaluated tasks. We observed significant correlations between balance measures and the following posture evaluation variables: distance between the lower limbs, horizontal alignment of the head and vertical alignment of the head. Our results suggest that posture and balance need to be evaluated for acromegalic patients in clinical practice, as there are significant postural imbalances and deviations in these patients.

Keywords: Acromegaly; Posture; Postural balance; Psychomotor performance

Highlights:

1. Acromegalic patients were evaluated using photogrammetry and stabilometry.
2. Acromegalic patients showed postural deviations in the right and left lateral views.
3. There was displacement of the centre of pressure in both directions.
4. There were significant correlations between the posture and balance variables.

1. Introduction

Acromegaly is a chronic debilitating disease resulting from systemic consequences of excess growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I) [1]. The estimated annual incidence of acromegaly is 3.3 cases per million population, with an overall prevalence of 58-130 cases / million people [2]. The disease is most common between 30 and 50 years of age, with no gender predilection [3]. The diagnosis of acromegaly is hampered by several factors, including the slow and insidious onset of the disease. The average time between onset of symptoms and diagnosis of the disease is 3-7 years [2].

Because of the delay in diagnosis, the disease can be quite evident in many patients, with somatic disfigurement, enlarged extremities, joint involvement, carpal tunnel syndrome, visual abnormalities, hypertension, glucose intolerance and diabetes mellitus [4,5]. GH hypersecretion is also associated with expansion of the volume of total body water and modulates the deposition and accumulation of fat [6]. Acromegalic arthropathy is the most important cause of morbidity and disability in these patients [5]. At diagnosis, the large peripheral joints of approximately 60-70% of individuals are compromised, and up to 50% present axial arthropathy, especially of the lumbar spine [7]. Muscle involvement is also quite common in acromegaly, and the presence of muscle hypertrophy associated with weakness is typical. In fact, studies show that hypertrophied muscles have no functional advantage and that their contractile force is lower compared to normal muscle [8].

Posture is the arrangement of the positions of body joints at a given moment and a neuromechanical response that is related to maintaining balance [9]. A good posture is one in which the weight-bearing joints are in alignment and minimal muscle action is required to maintain an upright posture [10]. Moreover, posture is an important indicator of health: postural changes are associated with a large number of disorders that can cause pain and regional or

generalised musculoskeletal injury. Posture may be evaluated by rigorous interpretation of photographic images that can also be used to monitor treatment effects [11].

Balance is the capacity of the nervous system to detect instability both in advance and at the time and generate coordinated responses that bring the centre of mass (COM) back to the support base. The maintenance of postural balance is a complex control mechanism that depends on the integrity of the vestibular, visual, somatosensory and musculoskeletal systems, the latter being the effector portion related to postural control motor responses [12]. This information is processed by the central nervous system and is returned via the efferent pathways to maintain body balance control by contraction of the antigravity muscles. It is possible to use a force platform to evaluate balance, which is a method of analysing postural balance by quantifying body sway. Its application is related to the clinical, rehabilitation and sports training areas [13].

Patients with acromegaly may have changes in posture and balance due to changes in body composition, joint abnormalities and muscle and visual impairments. Research on postural control in these patients is important because it may increase the appropriateness of physical therapy interventions. Thus, posture and body balance in acromegalic patients, along with the correlation of these measures, were assessed in this study.

2. Methods

2.1. Subjects

This cross-sectional study was conducted between June 2012 and March 2013. The study involved 40 subjects >18 years of age with acromegaly who were followed up at the XXX. Diagnoses were based on clinical features and were confirmed by high levels of GH that did not fall below 0.4 ng/mL after an oral glucose tolerance test or IGF-I levels above the upper boundary of the age-specific normal range [14].

Patients were considered to have controlled acromegaly when their IGF-I levels were within the reference range adjusted for age and when their baseline GH levels were less than 1.0 ng/ml [14]. Individuals who were using psychotropic medications, had a diagnosis or history of neurological or vestibular disorders or had any type of physical disability impairing locomotion were excluded from this study. Untreated hypothyroidism and hypocortisolism were also considered as exclusion criteria. A control group of 28 healthy volunteers from both genders was recruited from the XXX. All participants signed an informed consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the XXX under number XXX.

2.2. Measurements

Functional balance was measured using the Berg Balance Scale (BBS), which was previously validated for the Brazilian population [15]. The BBS examines balance using different standardised positions and actions related to 14 daily life items. The items are scored according to the amount of time that the body position can be maintained and the distance at which the arm is capable of reaching forward. Each item has an ordinal scale of five alternatives, ranging from 0 to 4 points. The maximal score that can be achieved is 56 [16].

Body posture analysis was performed at the Human Movement Analysis Laboratory (XXX) by means of photogrammetry using the postural assessment software (PAS, FAPESP Incubator, SP, Brazil) [10]. For the acquisition of photographs, the coordinates of anatomical points marked with passive markers (Styrofoam balls held with double-sided tape) were used. Four photographs were acquired for all participants in the anterior, posterior and lateral (right and left) views after the location of anatomical points. The anatomical points were chosen based on previous studies using the same method [17,18]. The patients were placed in an orthostatic position on a sheet of paper upon which their feet had been previously outlined and were instructed to assume a comfortable position. Next to the patients, a plumb line with two Styrofoam balls placed 1.20 metres apart served to calibrate the photographs in the software

prior to analysis. The camera was placed 163 cm above the floor and 3.0 metres from the patients. After each photograph, the sheet of paper was rotated 90°, and the patients were repositioned. The photographs were transferred to a compatible microcomputer and analysed. Before analysis, the photographs were calibrated based on the two plumb line Styrofoam balls. The anatomical points marked on the patients were also marked on the photographs using the mouse according to the software protocol. The following angles were used for the PAS protocol:

1) anterior and posterior views: head - horizontal alignment (HHA) = angle between the right-left tragus with the horizontal; acromion - horizontal alignment (AHA) = angle between the right-left acromion with the horizontal; anterior-superior iliac spine horizontal alignment (ASISHA) = angle between the right and left anterior-superior iliac spine; angle between the acromion and anterior-superior iliac spine alignment (AcASISA); right limb - frontal angle (RLFA) and left limb - frontal angle (LLFA) = angle between the greater trochanter with the lateral projection of the knee joint line with the lateral malleoli; difference between lower limbs (DBLL) = distance between the right anterior-superior iliac spine and right medial malleoli with distance between the left anterior-superior iliac spine and left medial malleoli; tibial tuberosity - horizontal angle (TTHA) = angle between the horizontal alignment of the tibial tuberosities with the horizontal; right hip - angle (RHA) and left hip - angle (LHA) = angle between the anterior-superior iliac spine-centre of the patella with the tibial tuberosity; scapula - T3 horizontal asymmetry (ST3HAs) = horizontal asymmetry of the scapula in relation to T3; right leg-heel angle (RLHA); and left leg-heel angle (LLHA);

2) right and left side views: head - horizontal alignment (HHA) = angle between the tragus and inferior angle of the scapula with the horizontal; head - vertical alignment (HVA) = angle between the tragus and acromion with the vertical; trunk - vertical alignment (TVA) = angle between the acromion and greater trochanter with the vertical; hip - angle (HA) = angle between the midpoint of the leg with the intermalleolar line with the bilateral calcaneal tendon; body - vertical alignment (BVA) = angle between the acromion and lateral malleolus with the vertical; pelvis - horizontal alignment

(PHA) = angle between the anterior-superior iliac spine and the posterior-superior spine iliac with the horizontal; knee angle (KA) = angle between the greater trochanter with the projection of the knee joint line with the lateral malleolus; and ankle angle (AA) = angle between the projection of the knee joint line with the lateral malleolus with the horizontal.

Body balance was quantified using a force platform system (AccuSway Plus, AMTI, Watertown, Massachusetts, USA) and digitised by a 16-bit converter (NI-USB 6210, National Instruments, Texas, USA). All participants performed the following two tasks: feet apart, eyes open (FAEO); and feet together, eyes closed (FTEC) (feet parallel and <1 cm apart). The patients were asked to maintain a static position with their eyes focused on a target on the wall located 1.5 m away for 30 seconds. The representative value for each postural balance variable was computed as the average of three tasks [19]. Regarding the centre of pressure (COP), the following stabilometric variables were calculated: medial-lateral standard derivation (X SD); anterior-posterior standard derivation (Y SD); medial-lateral range (X range); anterior-posterior range (Y range); length; rectangle area; elliptical area; average velocity (V avg); maximal medial-lateral velocity (Vx); and maximal anterior-posterior velocity (Vy) [20,21].

2.3. Statistical analyses

Data distribution was tested using the Shapiro-Wilks test. Comparisons were made using Student's t-test. Pearson correlation tests were used to assess the associations between variables. The results are expressed as means and standard deviations or frequencies (percentages). The analyses were performed using the software SigmaStat 3.5 (Systat Software, San Jose, CA, USA). Statistical significance was considered when $P < 0.05$.

3. Results

Of the 40 patients with acromegaly initially recruited, 12 were excluded for the following reasons: refusal to participate in the study (8), physical disability impairing locomotion (3) and

vestibular disease (1). Therefore, the acromegalic group included 19 women and 9 men with a mean age of 52 ± 9.10 years. Four patients (14.3%) had hypopituitarism, but they were in hormone replacement therapy and had normal hormone levels. The disease was active in 12 patients and controlled in 16 patients. Twenty-two patients (79%) underwent surgery, and 7 patients (25%) underwent radiotherapy. No patient had a previously diagnosed visual disturbance.

The general characteristics of acromegalic patients are outlined in Table 1. The control group (17 women and 11 men) had the following anthropometric variables: age = 48.6 ± 12.5 years, weight = 79.2 ± 15 kg, height = $165 \text{ cm} \pm 0.11$, body mass index (BMI) = 28.8 ± 3.37 kg/m². No significant differences were observed between healthy volunteers and patients with acromegaly for age, weight, height and BMI, with *P*-values of 0.252, 0.599, 0.658 and 0.182, respectively. Regarding BBS, there was also no significant difference between the control and acromegaly groups (55.4 ± 1.12 vs. 54.9 ± 1.51 , respectively, *P* = 0.06).

Tables 2 and 3 show the postural analysis values. The anterior and posterior view variables revealed no significant differences between the control and acromegaly groups. In the right and left lateral views, we observed significant differences in TVA (*P* = 0.001 for the right side and *P* = 0.021 for the left side), HA (*P* = 0.001 for the right side and *P* = 0.016 for the left side) and PHA (*P* = 0.017 for the right side and *P* < 0.001 for the left side), with the largest postural deviations in the acromegaly group.

Stabilometry data from the two evaluated tasks are presented in Table 4. As expected, the largest imbalances were noted in the feet together, eyes closed task for both groups. However, postural imbalances were more accentuated in the acromegalic group, and significant differences were observed compared to the control group for almost all variables.

Table 5 summarises the correlations between the postural evaluation measures and stabilometric values. The greatest number of significant correlations could be observed for the following variables obtained by PAS: DBLL, HVA and HHA.

4. Discussion

The main findings observed in the present study were: (1) patients with acromegaly have impaired static balance, and the displacement of the COP observed in both anterior-posterior and medial-lateral directions; (2) patients with acromegaly have significant postural abnormalities in right and left lateral views; and (3) there are significant correlations between measures of posture and balance. To date, no previous studies have consistently evaluated posture and balance in such patients.

When compared to healthy subjects matched for sex, age, weight, height and BMI, acromegalic patients in our study presented no significant difference in BBS (55.4 ± 12.1 for the control group vs. 54.9 ± 12.1 for the acromegalic group; $P = 0.056$). These results are different from the results observed by Atmaca et al. [22] [$56 (38-56)$ for the control group vs. $54.5 (24-56)$ for the acromegaly group; $P = 0.008$]. The reason for this discrepancy is difficult to ascertain. Although we have not evaluated the number of falls in a given period, it is noteworthy that the results of both studies are well above the cut-off score of 46 or less used to identify individuals at risk of falls [16].

Posture evaluation is increasingly used in clinical practice, as the observation of body alignment can be used for planning and monitoring the impacts of several types of therapy. Photogrammetry using PAS is accurate for measuring angles and distances, has good inter-rater and intra-rater reliability and should be considered a useful and reliable tool to measure posture [10,23]. In this study, when compared to controls, patients with acromegaly presented significant postural abnormalities in the lateral views but not in the frontal view (Tables 2 and 3), suggesting a predilection for involvement of the disease in certain areas of the body despite its

multisystemic nature [4]. The variables that were significantly different were HA, TVA and PHA; these findings are reinforced by some studies that report major involvement of the hip, spine and iliac spines in these patients [24,25]. GH stimulates the local production of IGF-I on cartilage, resulting in hyperactivity of articular chondrocytes and growth of periarticular structures. The narrowing of the joint space can be observed in more advanced stages of acromegaly through a process that shares many characteristics with osteoarthritis [4]. Thus, worsening of postural changes in those individuals is expected. Importantly, other clinical aspects, such as pain, may have important implications on postural misalignment. Interestingly, 61% of our patients complained of arthralgia; this frequency is in agreement with other samples [7].

In evaluating balance, COP reflects the movement of the body to maintain COM within the bounds of the support base. Somatosensory system involvement is observed in the small oscillations of the body and in synergistic muscular activity and proprioceptive response [26]. In acromegaly, possible proprioceptive impairment occurs through enthesopathy [4], as entheses have afferent joint proprioceptors that lead to a change in the perception of body positioning [11]. However, in our study, changes in the proprioceptive and visual systems (from the FAEO task to the FTEC task) in isolation do not explain the changes observed in balance, as most significant differences between the control and experimental groups were noted when patients were on the FAEO task (Table 4). This factor suggests the possible contribution of the osteoarticular system to the imbalance of these patients.

The force platform measures body balance through the quantification of postural sway in the standing position and records COP displacement in the medial-lateral or anterior-posterior direction. Interestingly, balance in the medial-lateral direction is primarily maintained by torques at the trunk muscles and movement, whereas anterior-posterior direction is primarily maintained by torques at the ankle [27,28]. In chronic obstructive pulmonary disease, for example, the displacement of COP is described in the medial-lateral direction [28]. In our study, when

compared to controls, acromegalic patients presented displacements in both directions and for all variables except V_x and V_y . This finding may be explained by the multisystemic nature of the disease and the presence of associated comorbidities [4,29].

There has been little investigation in the literature of the correlation between posture and balance, and studies that have been published have reported conflicting results. For example, in individuals with vestibular dysfunction, one study observed a low correlation between posture and stability in the standing position ($r < 0.3$) [30]. In evaluating patients with ankylosing spondylitis, Pompeu et al. [12] showed an association between postural deviations and anteriorisation of the centre of gravity (COG) of the body. In this study, the biomechanical changes occurring in acromegalic patients may explain, at least in part, their abnormalities in postural control. Indeed, we can observe several significant correlations between measures of posture and balance, especially with the DBLL, HHA and HVA variables measured by photogrammetry. Therefore, postural misalignments could displace the COG of the body in the support base and affect stabilometry results, as observed in other studies evaluating various clinical conditions [18,28,31].

The strength of this study is that it is the first to evaluate balance in acromegalic patients using a force platform, which is considered an objective method for measuring body stability. Moreover, this is the first study to evaluate posture in this group of individuals through photogrammetry, which is an accurate method with good reliability. The results were compared with a control group matched for sex, age, weight, height and BMI. The small number of patients should be considered a limitation of the study; however, we believe that our results justify further investigation into posture and balance in acromegalic patients, which may increase the understanding of the clinical and possible neurophysiological mechanisms involved therein.

In conclusion, this study shows that acromegalic patients present postural changes in the lateral view and important body imbalances with COP displacement in both the anterior-

posterior and medial-lateral directions. In addition, a significant correlation between posture and balance can be observed in these individuals. Although the nature of our results necessitates further investigation, our data suggest that the posture and balance of patients with acromegaly should be evaluated in clinical practice.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Katznelson L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary* 2009;12: 136–142.
2. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary* 2011;14: 284–294.
3. Vieira Neto L, Taboada GF, Correa LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, et al. Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. *Endocr Pathol* 2007;18:46–52.
4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102–152.
5. 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.
6. Madeira M, Neto LV, de Lima GAB, Moreira RO, de Mendonça LM, Gadelha MR, et al. Effects of GH-IGF-I excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly. *Osteoporos Int* 2010;21:2019–2025.

7. Barkan AL. Acromegaly arthropathy. *Pituitary* 2001;4:263–264.
8. Nagulesparen M, Trickey R, Davies MJ, Jenkins JS. Muscle changes in acromegaly. *Br Med J* 1976;2:914–915.
9. Penha PJ, João SMA, Casarotto RA, Amino CJ, Penteadó DCP. Postural assessment of girls between 7 and 10 years of age. *Clinics* 2005;60:9–16.
10. Brunnstrom S. Center of gravity line in relation to ankle joint in erect standing. *Phys Ther Rev* 1954;34:109–115.
11. Ferreira EAG, Duarte M, Maldonado EP, Burke TN, Marques AP. Postural assessment software (PAS/SAPO): validation and reliability. *Clinics* 2010;65:675–81.
12. Pompeu JE, Romano RSL, Pompeu SMAA, Lima SMAL. Static and dynamic balance in subjects with ankylosing spondylitis: literature review. *Revista Brasileira de Reumatologia* 2012;52:409–416.
13. Penafortes JT, Guimarães FS, Moço VJ, Almeida VP, Menezes SL, Lopes AJ. Relationship between body balance, lung function, nutritional status and functional capacity in adults with cystic fibrosis. *Braz J Phys Ther* 2013 (doi: 10.1590/S1413-35552012005000111). [Epub ahead of print]
14. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141–3148.
15. Miyamoto ST, Lombardi Junior I, Berg KO, Ramos LR, Natour J. Brazilian Version of Berg Balance scale. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1411–1421.
16. Duarte M, Freitas SMSF. Revision of posturography based on force plate for balance evaluation. *Rev Bras Fisioter* 2010;14:183–192.
17. Almeida VP, FS Guimarães, VJR Moço, SLS Menezes, TT Mafort, AJ Lopes. Correlation between pulmonary function, posture, and body composition in patients with asthma. *Rev Port Pneumol* 2013;19:204–210.

18. Penafortes JT, Guimarães FS, Moço VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol* 2013;19:1–6.
19. Cunha AGJ, Nunes MPT, Ramos RT, Carvalho-Pinto RM, Boffino CC, Martins FC, et al. Balance disturbances in asthmatic patients. *J Asthma* 2013;50:282–286.
20. Saad KR, Colombo AS, Ribeiro AP, João SM. Reliability of photogrammetry in the evaluation of the postural aspects of individuals with structural scoliosis. *J Bodyw Mov Ther* 2012;16(2):210–216.
21. Berthonnaud E, Hilmi R, Dimnet J. Personalized models of bones based on radiographic photogrammetry. *Surg Radiol Anat* 2009;31:461–470.
22. Atmaca A, Tander B, Kan EK, Ulus Y, Ecemis GC, Akyol Y, et al. Assessment of balance performance and fear of falling in acromegalic patients: a comparative study. *J Endocrinol Invest* 2013 (doi: 10.3275/8944). [Epub ahead of print]
23. Souza JA, Pasinato F, Basso D, Corrêa ERC, Silva AMT. Biophotogrammetry: reliability of measurements obtained with a posture assessment software (SAPO). *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011, 13(4):299–305.
24. Johanson NA, Vigorita VJ, Goldman AB, Salvati EA. Acromegalic arthropathy of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1983;173:130–139.
25. Lieberman SA, Björkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:615–631.
26. Winter DA, Patla AE, Ishac M, Gage WH. Motor mechanisms of balance during quiet standing. *J Electromyogr Kinesiol* 2003;13:49–56.
27. Winter DA, Prince F, Frank JS, Powell C, Zabjek KF. Unified theory regarding A/P and M/L balance in quiet stance. *J Neurophysiol* 1996;75:2334–2343.
28. Smith MD, Chang AT, Seale HE, Walsh JR, Hodges PW. Balance is impaired in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Gait Posture* 2010;31:456–460.

29. Killinger Z, Kuzma M, Sterancáková L, Payer J. Osteoarticular changes in acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012;839282.
30. Danis CG, Krebs DE, Gill-Body KM, Sahrman S. Relationship between standing posture and stability. *Physical Therapy* 1998;78:502–517.
31. Lima TRL, Guimarães FS, Ferreira AS, Penafortes JTS, Almeida VP, Lopes AJ. Correlation between posture, balance control, and peripheral muscle function in adults with cystic fibrosis. *Physiother Theory Pract* (doi: 10.3109/09593985.2013.820246). [Epub ahead of print]

TABLES**Table 1** General characteristics of 28 acromegalic patients

Variable	Values
Demographic data	
Age (years)	52 ± 9.10
Sex (male)	9 (32)
Weight (kg)	81 ± 9.9
Height (cm)	164 ± 0.08
BMI (kg/m ²)	30.1 ± 3.89
Disease data	
Controlled disease	16 (57)
Patients submitted to surgery	22 (79)
Patients submitted to radiotherapy	7 (25)
Diabetes	9 (32)
Arthralgia	17 (61)
Cardiomegaly	1 (4)
Hypopituitarism	9 (32)
Arterial hypertension	14 (50)

Data represent mean ± SD or number (%). BMI = Body mass index.

Table 2 Values of postural assessment software: anterior and posterior views

Variable	Control group	Acromegalic group	P-value
HHA (°)	0.68 ± 3.57	1.02 ± 3.86	0.736
AHA (°)	0.31 ± 1.67	-0.07 ± 2.38	0.498
ASISHA (°)	-0.23 ± 2.01	0.07 ± 2.70	0.638
AcASISA (°)	-0.52 ± 2.67	0.14 ± 3.35	0.423
RLFA (°)	-2.59 ± 4.76	-2.98 ± 5.65	0.935
LLFA (°)	-3.19 ± 5.12	-2.70 ± 4.01	0.692
DBLL (°)	1.38 ± 5.09	-0.74 ± 5.66	0.147
TTHA (°)	1.31 ± 1.71	0.75 ± 2.27	0.294
RHA (°)	23 ± 15.9	17.3 ± 13.1	0.148
LHA (°)	20.4 ± 12.4	19.8 ± 16	0.884
ST3HAs (cm)	1.12 ± 24.8	0.08 ± 24.8	0.877
RLHA (°)	6.58 ± 8.21	2.30 ± 8.97	0.068
LLHA (°)	5.98 ± 8.80	5.60 ± 8.79	0.871

Data represent means ± SD. HHA = Head - horizontal alignment. AHA = Acromion - horizontal alignment. ASISHA = Anterior-superior iliac spine horizontal alignment. AcASISA = angle between the acromion and anterior-superior iliac spine alignment. RLFA = Right limb - frontal angle. LLFA = Left limb - frontal angle. DBLL = difference between lower limbs. TTHA = Tibia tuberosity - horizontal angle. RHA = Right hip - angle. LHA = Left hip - angle. ST3HAs: Scapula - T3 horizontal asymmetry. RLHA = Right leg-heel angle. LLHA = Left leg-heel angle.

Table 3 Values of postural assessment software: right and left side views

Variable	Right side			Left side		
	Control group	Acromegalic group	<i>P</i> -value	Control group	Acromegalic group	<i>P</i> -value
HHA (°)	40.7 ± 8.50	39.6 ± 7.81	0.595	41.6 ± 9.20	39.1 ± 7.91	0.273
HVA (°)	20.8 ± 12.7	23.5 ± 11.5	0.422	19.5 ± 12.3	24 ± 10.2	0.156
TVA (°)	-2.85 ± 3.22	-5.88 ± 3.50	0.001	-3.23 ± 3.17	-5.31 ± 3.40	0.021
HA (°)	-6.63 ± 5.53	-12.7 ± 7.55	0.001	-8.31 ± 5.41	-12.5 ± 6.88	0.016
BVA (°)	1.37 ± 1.39	1.25 ± 1.50	0.212	1.71 ± 1.24	1.36 ± 1.71	0.389
PHA (°)	-18.1 ± 9.57	-12.7 ± 6.96	0.017	-20.2 ± 6.20	-12.3 ± 9.02	<0.001
KA (°)	1.18 ± 6.23	-1.62 ± 7.35	0.138	-0.68 ± 5.19	-2.71 ± 6.85	0.218
AA (°)	85.1 ± 3.40	84.8 ± 3.90	0.777	85.4 ± 3.23	85.5 ± 3.98	0.936

Data represent means ± SD. HHA = Head - horizontal alignment. HVA = Head - vertical alignment. TVA = Trunk - vertical alignment. HA = Hip - angle. BVA = body - vertical alignment. PHA = Pelvis - horizontal alignment. KA = Knee angle. AA = Ankle angle.

Table 4 Stabilometry values in acromegalic patients

Variable	Feet apart, eyes open			Feet together, eyes closed		
	Control group	Acromegalic group	<i>P</i> -value	Control group	Acromegalic group	<i>P</i> -value
X SD (cm)	0.09 ± 0.08	0.13 ± 0.09	0.008	0.29 ± 0.12	0.48 ± 0.25	<0.001
Y SD (cm)	0.31 ± 0.13	0.40 ± 0.18	0.016	0.51 ± 0.18	0.57 ± 0.19	0.176
X range (cm)	0.49 ± 0.38	0.64 ± 0.33	0.011	1.42 ± 0.55	2.38 ± 1.12	<0.001
Y range (cm)	1.53 ± 0.61	1.91 ± 0.63	0.026	2.46 ± 0.84	2.84 ± 1.04	0.134
Length (cm)	15.4 ± 8.15	18.4 ± 7.30	0.035	35.2 ± 17.6	39.8 ± 13.4	0.069
Rectangle area (cm ²)	0.89 ± 1.21	1.28 ± 0.94	0.003	3.78 ± 2.55	6.96 ± 4.45	0.001
Elliptical area (cm ²)	0.34 ± 0.59	0.53 ± 0.50	0.002	1.81 ± 1.42	2.88 ± 1.71	0.003
V avg (cm/s)	0.52 ± 0.27	0.61 ± 0.24	0.040	1.17 ± 0.59	1.33 ± 0.45	0.058
Vx (cm/s)	1.17 ± 0.99	1.27 ± 0.71	0.073	3.33 ± 2.68	4.06 ± 2.85	0.176
Vy (cm/s)	3.07 ± 2.13	4.12 ± 2.5	0.063	4.66 ± 2.49	6.09 ± 4.78	0.623

Data represent mean ± SD. X SD = Medial-lateral standard derivation. Y SD = Anterior-posterior standard derivation. X range = Medial-lateral range. Y range = Anterior-posterior range. V avg = Average velocity. Vx = Maximal medial-lateral velocity. Vy = Maximal anterior-posterior velocity.

Y SD x HA	-	-0.42	0.025	-	-	-	-	
X range x HVA	0.40	0.037	0.39	0.039	-	0.45	0.017	
Y range x HHA	-0.39	0.040	-0.43	0.039	-	-0.41	0.029	
Y range x HVA	0.40	0.037	-	0.40	0.036	0.38	0.047	
Length x HHA	-0.60	0.001	-	-0.55	0.002	-0.62	<0.001	
Length x HVA	0.43	0.023	-	0.62	<0.001	0.59	0.001	
Rectangle area x HHA	-0.48	0.011	-0.42	0.027	-0.55	0.002	-0.62	<0.001
Rectangle area x HVA	0.52	0.005	0.48	0.009	0.62	<0.001	0.60	0.001
Elliptical area x HHA	-0.40	0.035	-	-0.38	0.044	-	-	
Elliptical area x HVA	0.45	0.018	-	0.48	0.011	0.52	0.005	
Elliptical area x HA	-0.39	0.038	-	-	-	-	-	
V avg x HHA	-0.60	0.001	-0.43	0.023	-0.55	0.002	-0.62	<0.001
V avg x HVA	0.43	0.024	-	0.62	<0.001	0.60	0.001	
V _x x HHA	-	-	-	-0.53	0.004	-0.57	0.002	
V _x x HVA	0.39	0.043	-	-	-	-0.51	0.006	
V _y x HHA	-	-	-	-0.51	0.006	-0.61	0.001	
V _y x HVA	-	-	-	0.52	0.004	0.40	0.037	

X SD = Medial-lateral standard derivation. ASISHA = Anterior-superior iliac spine horizontal alignment. DBLL = difference between lower limbs. LLHA = Left leg-heel angle. Y SD = Anterior-posterior standard derivation. ST3HAs: Scapula - T3 horizontal asymmetry. X range = Medial-lateral range. AcASISA = angle between the acromion and anterior-superior iliac spine alignment. Y range = Anterior-posterior range. V_y = Maximal anterior-posterior velocity. HVA = Head - vertical alignment. TVA = Trunk - vertical alignment. HA = Hip - angle. HHA = Head - horizontal alignment. V avg = Average velocity. V_x = Maximal medial-lateral velocity.

15- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que pacientes acromegálicos apresentam maior massa corporal magra, menor força muscular periférica e maior fadigabilidade, sendo a magnitude destes achados dependentes da atividade da doença. Há correlação significativa entre a força muscular periférica e a composição corporal e entre a capacidade funcional e a qualidade de vida desses indivíduos. Existem anormalidades consistentes com o envolvimento das pequenas vias aéreas, tanto em termos de função quanto de estrutura pulmonar. No entanto, o aprisionamento de ar detectado pela tomografia computadorizada não é explicado nem pelos níveis hormonais nem pelas alterações na função pulmonar.

Na acromegalia, observaram-se alterações posturais em vista lateral e importantes alterações no equilíbrio corporal com deslocamento do centro de pressão, tanto na direção anterior-posterior quanto na direção medial-lateral. Há correlação significativa entre a postura e o equilíbrio, sugerindo que estas medidas sejam rotineiramente avaliadas na prática clínica destes pacientes.

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – UNISUAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Pulmonar, Capacidade Funcional, Equilíbrio e Postura em pacientes portadores de Acromegalia

Pesquisador: Débora Pedroza Guedes da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02963112.7.0000.5235

Instituição Proponente: Centro Universitário Augusto Motta/ UNISUAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 275.511

Data da Relatoria: 08/05/2013

Apresentação do Projeto:

O projeto foi apresentado de forma correta dentro das exigências do Comitê de Ética e do CONEP. A folha de rosto está devidamente preenchida, constando os nomes dos responsáveis pela pesquisa. O título da pesquisa é claro e objetivo; e o embasamento científico apresentado justifica a realização da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos estão bem definidos. No item, Material e Métodos, existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram avaliados, ficando clara a presença de riscos inerentes aos exames que serão realizados, assim como, a providências cabíveis nessa situação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado descreve todas as etapas da pesquisa a ser realizada, com embasamento científico criterioso, a descrição realizada justifica a realização da pesquisa, preenchendo, dessa forma, todos os requisitos necessários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos foram devidamente apresentados.

Endereço: Praça das Nações nº 34
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3868-5063 Fax: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisuum.edu.br



Continuação do Parecer: 275.511

Recomendações:

Nenhuma recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto reúne condições de aprovação sem qualquer exigência.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em encaminhar ao CEP-UNISUAM (comitedeetica@unisuum.edu.br) um relatório ao final da realização da pesquisa. Além disso, em caso de evento adverso, cabe comunicar ao referido comitê.

RIO DE JANEIRO, 17 de Maio de 2013

Assinador por:
Miriam Raquel Meira Mainenti
(Coordenador)

Endereço: Praça das Nações nº 34
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.041-010
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3868-5063 Fax: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@unisuum.edu.br

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL, EQUILÍBRIO
E POSTURA EM PACIENTES COM ACROMEGALIA.**

ANEXO1 - Avaliação inicial N° _____ Data: ___/___/___

Nome: _____

Telefones: _____ Estado Civil: _____

Profissão/ocupação: _____ Bairro: _____

Idade: _____ anos Peso: _____ Kg Altura: _____ cm

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

Doença: ATIVA () INATIVA () Início dos sintomas: _____

Faz tratamento fisioterapêutico: () SIM () NÃO Frequência: _____

Sente alguma dor no corpo: () SIM () NÃO Onde: _____

Doença cardíaca: () SIM () NÃO Qual: _____

Doença ortopédica: () SIM () NÃO Onde: _____

Medicamentos em uso _____

AVALIAÇÕES: (SUAM)

MRC: _____ ACROQOL: _____ BERG: _____

SAPO E ESTABILOMETRIA: _____

FORÇA MÁXIMA: _____ FADIGA: _____

TC6M (SUAM)

Distância percorrida: _____ PA INICIAL: _____ PA FINAL: _____

FC: Antes: _____ 3° min: _____ final: _____

Spo2: Antes: _____ 3° min: _____ final: _____

Borg: Antes: _____ 3° min: _____ final: _____

BIOIMPEDÂNCIA (SUAM)

% Massa magra: _____ % massa gorda: _____ % total: _____

Resistência: _____ Reatância: _____

ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

(Resolução nº196, de 10 de outubro de 1996. Conselho Nacional de Saúde)

O senhor(a) está sendo convidado a participar de um estudo denominado “AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR, CAPACIDADE FUNCIONAL, EQUÍLBRIO E POSTURA EM PORTADORES DE ACROMEGALIA”, cujos objetivos são: avaliar a postura e o equilíbrio de uma pessoa e relacioná-la com a acromegalia. Este estudo justifica-se, pois se sabe pouco sobre esse assunto e é importante para que o fisioterapeuta decida o melhor tratamento.

Sua participação no referido estudo é a de submeter-se à realização de testes físicos para avaliar sua capacidade respiratória, seu equilíbrio de pé sobre uma plataforma, além de uma avaliação de sua postura, através de fotos registradas em um programa de computador. Além dos exames, o senhor(a) terá que responder a questionários apresentados pelo pesquisador.

Será feita uma tomografia computadorizada de tórax (caso não tenha feito nos últimos 6 meses), neste exame o Sr.(a) deverá se deitar em uma mesa móvel (parte do aparelho) que se movimentará permitindo a entrada de seu corpo no aparelho que possui um tubo que emite radiação, esta radiação será usada para formar as imagens do seu pulmão. A tomografia computadorizada de tórax e o teste de função pulmonar serão realizados nos Serviços de Radiologia e Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, conforme marcação.

Através dos resultados dessa pesquisa, o senhor(a) poderá receber novas 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. Este estudo requer que seja feita uma tomografia de tórax que apesar de ser um exame comum, expõe o Sr.(a) a radiação. Sua privacidade será respeitada, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possam de qualquer forma identificar-lhe, 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.

Caso tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento mediante depósito em conta-corrente, cheque ou dinheiro. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da sua participação no estudo, o senhor (a) será devidamente indenizado, conforme determina a lei.

A pesquisadora envolvida com o referido projeto é: Débora Pedroza Guedes da Silva (UNISUAM) cujo contato se dará através do telefone: (21) 7863-1848. É a ela que o senhor (a) deverá se reportar para qualquer esclarecimento relacionado à pesquisa.

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

ANEXO 4 - Teste de Equilíbrio – Escala de Berg (versão em português)

BRAZILIAN-PORTUGUESE VERSION OF THE BERG BALANCE SCALE

Escala de equilíbrio funcional de Berg - Versão Brasileira

Nome _____ Data _____

Avaliador _____

Descrição do item ESCORE (0-4)

1. Posição sentada para posição em pé _____
2. Permanecer em pé sem apoio _____
3. Permanecer sentado sem apoio _____
4. Posição em pé para posição sentada _____
5. Transferências _____
6. Permanecer em pé com os olhos fechados _____
7. Permanecer em pé com os pés juntos _____
8. Alcançar a frente com os braços estendidos _____
9. Pegar um objeto do chão _____
10. Virar-se para olhar para trás _____
11. Girar 360 graus _____
12. Posicionar os pés alternadamente no degrau _____
13. Permanecer em pé com um pé à frente _____
14. Permanecer em pé sobre um pé _____

Total _____

Instruções gerais

Por favor, demonstrar cada tarefa e/ou dar as instruções como estão descritas. Ao pontuar, registrar a categoria de resposta mais baixa, que se aplica a cada item.

Na maioria dos itens, pede-se ao paciente para manter uma determinada posição durante um tempo específico.

Progressivamente mais pontos são deduzidos, se o tempo ou a distância não forem atingidos, se o paciente precisar de supervisão (o examinador necessita ficar bem próximo do paciente) ou fizer uso de apoio externo ou receber ajuda do examinador. Os pacientes devem entender que eles precisam manter o equilíbrio enquanto realizam as tarefas. As escolhas sobre qual perna ficar em pé ou qual distância alcançar ficarão a critério do paciente. Um julgamento pobre irá influenciar

adversamente o desempenho e o escore do paciente. Os equipamentos necessários para realizar os testes são um cronômetro ou um relógio com ponteiro de segundos e uma régua ou outro indicador de: 5; 12,5 e 25 cm. As cadeiras utilizadas para o teste devem ter uma altura adequada. Um banquinho ou uma escada (com degraus de altura padrão) podem ser usados para o item 12.

1. Posição sentada para posição em pé

Instruções: Por favor, levante-se. Tente não usar suas mãos para se apoiar.

- 4 capaz de levantar-se sem utilizar as mãos e estabilizar-se independentemente
- 3 capaz de levantar-se independentemente utilizando as mãos
- 2 capaz de levantar-se utilizando as mãos após diversas tentativas
- 1 necessita de ajuda mínima para levantar-se ou estabilizar-se
- 0 necessita de ajuda moderada ou máxima para levantar-se

2. Permanecer em pé sem apoio

Instruções: Por favor, fique em pé por 2 minutos sem se apoiar.

- 4 capaz de permanecer em pé com segurança por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer em pé por 2 minutos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 1 necessita de várias tentativas para permanecer em pé por 30 segundos sem apoio
- 0 incapaz de permanecer em pé por 30 segundos sem apoio

Se o paciente for capaz de permanecer em pé por 2 minutos sem apoio, dê o número total de pontos para o item No. 3. Continue com o item No. 4.

3. Permanecer sentado sem apoio nas costas, mas com os pés apoiados no chão ou num banquinho

Instruções: Por favor, fique sentado sem apoiar as costas com os braços cruzados por 2 minutos.

- 4 capaz de permanecer sentado com segurança e com firmeza por 2 minutos
- 3 capaz de permanecer sentado por 2 minutos sob supervisão
- 2 capaz de permanecer sentado por 30 segundos
- 1 capaz de permanecer sentado por 10 segundos
- 0 incapaz de permanecer sentado sem apoio durante 10 segundos

4. Posição em pé para posição sentada

Instruções: Por favor, sente-se.

- 4 senta-se com segurança com uso mínimo das mãos

- 3 controla a descida utilizando as mãos
- 2 utiliza a parte posterior das pernas contra a cadeira para controlar a descida
- 1 senta-se independentemente, mas tem descida sem controle
- zero necessita de ajuda para sentar-se

5. Transferências

Instruções: Arrume as cadeiras perpendicularmente ou uma de frente para a outra para uma transferência em pivô. Peça ao paciente para transferir-se de uma cadeira com apoio de braço para uma cadeira sem apoio de braço, e vice-versa. Você poderá utilizar duas cadeiras (uma com e outra sem apoio de braço) ou uma cama e uma cadeira.

- 4 capaz de transferir-se com segurança com uso mínimo das mãos
- 3 capaz de transferir-se com segurança com o uso das mãos
- 2 capaz de transferir-se seguindo orientações verbais e/ou supervisão
- 1 necessita de uma pessoa para ajudar
- 0 necessita de duas pessoas para ajudar ou supervisionar para realizar a tarefa com segurança

6. Permanecer em pé sem apoio com os olhos fechados

Instruções: Por favor, fique em pé e feche os olhos por 10 segundos.

- 4 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com segurança
- 3 capaz de permanecer em pé por 10 segundos com supervisão
- 2 capaz de permanecer em pé por 3 segundos
- 1 incapaz de permanecer com os olhos fechados durante 3 segundos, mas mantém-se em pé
- 0 necessita de ajuda para não cair

7. Permanecer em pé sem apoio com os pés juntos

Instruções: Junte seus pés e fique em pé sem se apoiar.

- 4 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com segurança
- 3 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 1 minuto com supervisão
- 2 capaz de posicionar os pés juntos independentemente e permanecer por 30 segundos
- 1 necessita de ajuda para posicionar-se, mas é capaz de permanecer com os pés juntos durante 15 segundos
- 0 necessita de ajuda para posicionar-se e é incapaz de permanecer nessa posição por 15 segundos

8. Alcançar a frente com o braço estendido permanecendo em pé

Instruções: Levante o braço à 90°. Estique os dedos e tente alcançar a frente o mais longe possível. (O examinador posiciona a régua no fim da ponta dos dedos quando o braço estiver a 90°. Ao serem esticados para frente, os dedos não devem tocar a régua. A medida a ser registrada é a distância que os dedos conseguem alcançar quando o paciente se inclina para frente o máximo que ele consegue. Quando possível peça ao paciente para usar ambos os braços para evitar rotação do tronco).

- 4 pode avançar à frente mais que 25 cm com segurança
- 3 pode avançar à frente mais que 12,5 cm com segurança
- 2 pode avançar à frente mais que 5 cm com segurança
- 1 pode avançar à frente, mas necessita de supervisão
- 0 perde o equilíbrio na tentativa, ou necessita de apoio externo

9. Pegar um objeto do chão a partir de uma posição em pé

Instruções: Pegue o sapato/chinelo que está na frente dos seus pés.

- 4 capaz de pegar o chinelo com facilidade e segurança
- 3 capaz de pegar o chinelo, mas necessita de supervisão
- 2 incapaz de pegá-lo, mas se estica até ficar a 2-5 cm do chinelo e mantém o equilíbrio independentemente
- 1 incapaz de pegá-lo, necessitando de supervisão enquanto está tentando
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

10. Virar-se e olhar para trás por cima dos ombros direito e esquerdo enquanto permanece em pé

Instruções: Vire-se para olhar diretamente atrás de você por cima do seu ombro esquerdo sem tirar os pés do chão. Faça o mesmo por cima do ombro direito.

(O examinador poderá pegar um objeto e posicioná-lo diretamente atrás do paciente para estimular o movimento)

- 4 olha para trás de ambos os lados com uma boa distribuição do peso
- 3 olha para trás somente de um lado, o lado contrário demonstra menor distribuição do peso
- 2 vira somente para os lados, mas mantém o equilíbrio
- 1 necessita de supervisão para virar
- 0 necessita de ajuda para não perder o equilíbrio ou cair

11. Girar 360 graus

Instruções: Gire-se completamente ao redor de si mesmo. Pausa. Gire-se completamente ao redor de si mesmo em sentido contrário.

- 4 capaz de girar 360 graus com segurança em 4 segundos ou menos
- 3 capaz de girar 360 graus com segurança somente para um lado em 4 segundos ou menos
- 2 capaz de girar 360 graus com segurança, mas lentamente
- 1 necessita de supervisão próxima ou orientações verbais
- 0 necessita de ajuda enquanto gira

12. Posicionar os pés alternadamente no degrau ou banquinho enquanto permanece em pé sem apoio

Instruções: Toque cada pé alternadamente no degrau/banquinho. Continue até que cada pé tenha tocado o degrau/banquinho quatro vezes.

- 4 capaz de permanecer em pé independentemente e com segurança, completando 8 movimentos em 20 segundos
- 3 capaz de permanecer em pé independentemente e completar 8 movimentos em mais que 20 segundos
- 2 capaz de completar 4 movimentos sem ajuda
- 1 capaz de completar mais que 2 movimentos com o mínimo de ajuda
- 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair

13. Permanecer em pé sem apoio com um pé à frente

Instruções: (demonstre para o paciente) Coloque um pé diretamente à frente do outro na mesma linha; se você achar que não irá conseguir, coloque o pé um pouco mais à frente do outro pé e levemente para o lado.

- 4 capaz de colocar um pé imediatamente à frente do outro, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 3 capaz de colocar um pé um pouco mais à frente do outro e levemente para o lado, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 2 capaz de dar um pequeno passo, independentemente, e permanecer por 30 segundos
- 1 necessita de ajuda para dar o passo, porém permanece por 15 segundos
- 0 perde o equilíbrio ao tentar dar um passo ou ficar de pé

14. Permanecer em pé sobre uma perna

Instruções: Fique em pé sobre uma perna o máximo que você puder sem se segurar.

- () 4 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 10 segundos
- () 3 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por 5-10 segundos
- () 2 capaz de levantar uma perna independentemente e permanecer por mais que 3 segundos
- () 1 tenta levantar uma perna, mas é incapaz de permanecer por 3 segundos, embora permaneça em pé independentemente
- () 0 incapaz de tentar, ou necessita de ajuda para não cair
- () Escore total (Máximo = 56)

ANEXO 5 – Questionário de Qualidade de Vida na Acromegalia (ACROQOL)

QUESTIONÁRIO ACROQOL**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO QUESTIONÁRIO**

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

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

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

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

É muito importante que você responda a todas as perguntas.

Muito obrigado pela sua colaboração

Devido à Acromegalia....

1. Falta-me força nas pernas

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

2. Sinto-me feio/a

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

3. Sinto-me deprimido/a

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

4. Vejo-me horroroso/a nas fotografias

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

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

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

6. Procuro evitar as relações sociais

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

Devido à Acromegalia...

7. Vejo-me diferente ao espelho

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Devido à Acromegalia....

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

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

14. Sinto dores nas articulações

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

15. Sinto-me cansado/a

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

16. Ronco à noite

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

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

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

18. Tenho problemas para manter relações sexuais

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

Devido à Acromegalia....

19. Sinto-me uma pessoa doente

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

21. Tenho pouco desejo sexual

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

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

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

22. Sinto-me fraco/a

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

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

Muito obrigado novamente pela sua colaboração

ANEXO 6 – CARTA DE SUBMISSÃO DOS ARTIGOS

CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 1 – JPTS

De: jpts@ipec-pub.co.jp

Para: phel.lop@uol.com.br

Assunto: The Journal of Physical Therapy Science - Decision on Manuscript ID JPTS-2013-240.R1

Enviada: 23/06/2013 22:51 24-Jun-2013

Dear Dr. Lopes:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: Are they candidates for rehabilitation programs?" in its current form for publication in the The Journal of Physical Therapy Science.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the The Journal of Physical Therapy Science, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

The Journal of Physical Therapy Science Editorial Office

jpts@ipec-pub.co.jp

CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 2 – MULTIDISCIPLINARY RESPIRATORY
MEDICINE

Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly

----- Forwarded message -----

From: **Claudio F Donner** <editorial@mrmjournal.com>

Date: 2013/11/4

Subject: Your manuscript is acceptable for publication in principle.

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

Authors: Gustavo B Camilo, Fernando S Guimarães, Débora PG Silva, Roberto Mogami, Leandro Kasuki, Mônica R Gadelha, Pedro L Melo and Agnaldo J Lopes
Title : Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly
Journal: Multidisciplinary Respiratory Medicine
MS : 3488445881071100

Dear Prof Lopes,

Peer review of your manuscript (above) is now complete and we are delighted to accept the manuscript for publication in Multidisciplinary Respiratory Medicine.

Before publication, our production team needs to check the format of your manuscript, to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will get in touch with you shortly to request any necessary changes or to confirm that none are needed.

If you have any problems or questions regarding your manuscript, please do get in touch.

Best wishes,

Claudio F. Donner , MD
Editor, Multidisciplinary Respiratory Medicine
e-mail: editorial@mrmjournal.com
Web: <http://www.mrmjournal.com/>

CARTA DE SUBMISSÃO MANUSCRITO 3 – GAIT & POSTURE

De: Gait & Posture <P.Gait@elsevier.com>

Enviada: Sexta-feira, 4 de Outubro de 2013 22:55

Para: phel.lop@uol.com.br

Assunto: Submission Confirmation

Dear Dr. LOPES,

Your submission entitled "Posture and balance control in patients with acromegaly: Results of a cross-sectional study" has been received by Gait and Posture

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/gaipos/>.

If you need to retrieve password details, please go to:

http://ees.elsevier.com/GAIPOS/automail_query.asp

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Yours sincerely,

Elsevier Editorial System

Gait and Posture

For further assistance, please visit our customer support site at

<http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.