



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

BARBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA

**PERFORMANCE CARDIOPULMONAR E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA
EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS**

Recife

2019

BARBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA

**PERFORMANCE CARDIOPULMONAR E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA
EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutorado.

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr Lucio Vilar Rabelo Filho

Coorientadora: Prof. Dra Maria Inês Remígio de Aguiar.

Recife

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

S586p Silva, Barbara Guiomar Sales Gomes da
Performance cardiopulmonar e disfunção autonômica em
pacientes acromegálicos/ Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva. –
Recife: o autor, 2019.
97 f.: il.; tab.

Orientador: Lucio Vilar Rabelo Filho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS,
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento. Recife, 2019.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Acromegalia. 2. Consumo de oxigênio. 3. Eficiência ventilatória. 4.
Reserva da frequência cardíaca. I. Rabelo Filho, Lucio Vilar (Orientador).
II. Título.

614

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2019-142)

BARBARA GUIOMAR SALES GOMES DA SILVA

**PERFORMANCE CARDIOPULMONAR E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA
EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de doutoramento.

Aprovada em: 27/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Profº. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Ruy Lyra da Silva Filho
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Drª. Brivaldo Markman Filho
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dra. Emmanuelle Tenório A. Godoi Berenguer de B. e Silva
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus filhos, Caio e Leila, que me enchem de amor..

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus, que ilumina meu caminho.

Aos meus pais, Roberto e Paz, pelo apoio incondicional de todas as horas.

A Leo, meu companheiro, meu amigo, meu amor.

Aos meus sogros, Paulo e Delza, pela torcida e disponibilidade com as crianças

Ao Prof Dr Lucio Vilar, pelas suas valiosas orientações e por acreditar no meu trabalho como pesquisadora e como médica.

À Prof Dra Maria Inês Remígio, pelas orientações, amizade e disponibilidade em realizar os testes ergoespiométricos deste estudo.

Às preceptoras e amigas do Departamento de Endocrinologia Pediátrica, Taciana Schuler e Jacqueline Araújo, pela amizade e aprendizado. Admiro muito vocês.

Ao meu colega Luciano Albuquerque, pela ajuda na coleta de dados e revisão do manuscrito.

Ao Dr Roberto Buril, pela disponibilidade em realizar os ecocardiogramas dos pacientes

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade em contribuir com suas orientações e conhecimentos na avaliação deste trabalho.

E, principalmente, agradeço aos pacientes, que tão bondosamente se dispuseram a participar deste estudo.

RESUMO

Complicações cardiovasculares contribuem fortemente para o aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com acromegalia. No entanto, há poucos dados em relação a função cardiopulmonar e autonômica nesses pacientes. Neste estudo nós objetivamos investigar vários parâmetros de função cardiopulmonar e autonômica cardíaca em pacientes com acromegalia comparando com controles saudáveis. Estudo observacional e transversal em que selecionamos 30 pacientes acromegálicos (66,7% de mulheres, idade média de $46,5 \pm 15,1$ anos) e 81 controles pareados para idade, sexo e presença de diabetes. Todos os pacientes foram submetidos a um teste cardiopulmonar de exercício. Nós avaliamos VO_2 máximo, potência máxima, VE/VCO_2 slope, tempo de diminuição de VO_2 após o exercício, reserva de frequência cardíaca e recuperação de frequência cardíaca após exercício. A recuperação de frequência cardíaca foi calculada subtraindo a frequência cardíaca no primeiro e segundo minuto a partir da frequência cardíaca máxima. As características de base foram similares entre os grupos. A potência máxima foi significativamente reduzida em pacientes com acromegalia ($3,25 \pm 1,45$ vs $4,69 \pm 2,08$; $p = 0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios de VO_2 máximo ($24,9 \pm 9,6$ vs $27,8 \pm 9,1$; $p=0,149$). O grupo acromegálico obteve maiores valores de VE/VCO_2 slope ($36,4 \pm 5,1$ x $30,7 \pm 4,3$; $p < 0,001$) e levaram mais tempo para reduzir o VO_2 máximo atingido em 50% durante o período de recuperação ($142,7 \pm 30,0$ vs. $104,4 \pm 18,0$ segundos, respectivamente, $p < 0,001$). Nas medidas de frequência cardíaca, pacientes acromegálicos tiveram um menor incremento de frequência cardíaca do repouso para o exercício máximo (reserva de frequência cardíaca e percentual de reserva de frequência cardíaca) quando comparado com o grupo controle ($72,3 \pm 18,4$ vs. $83,7 \pm 21,9$ batimentos por minuto; $p = 0,013$ e $46,9 \pm 8,6$ vs $50,8 \pm 9,2$; $p = 0,046$, respectivamente). Na fase de recuperação, no entanto, não houve diferença da frequência cardíaca de recuperação entre os grupos no primeiro ou segundo minuto pós-exercício ($23,6 \pm 11,1$ vs $23,9 \pm 8,4$ bpm; $p = 0,907$ e $38,7 \pm 12,0$ bpm; $p = 0,279$, respectivamente). Por fim, nós dividimos pacientes acromegálicos entre controlados e não-controlados e não observamos diferença significativa em nenhum dos parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar. Pacientes com acromegalia tem um maior VE/VCO_2 slope e maior tempo de diminuição de VO_2 após exercício do que controles não acromegálicos e isso confere pior prognóstico cardiovascular. Eles também mostraram

menor incremento na frequência cardíaca desde o repouso ao exercício máximo, o que pode indicar alteração na função autonômica cardíaca. O controle da doença não proporcionou melhores parâmetros quando comparados acromegálicos controlados ou não da doença. Estudos prospectivos envolvendo um maior número de pacientes são necessários para melhor definir o papel da normalização hormonal na disfunção cardiopulmonar e autonômica cardíaca.

Palavras-chave: Acromegalia. Consumo de oxigênio. Eficiência ventilatória. Reserva da frequência cardíaca. Recuperação da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Cardiovascular complications strongly contribute to increased morbidity and mortality in patients with acromegaly. However, there is little data regarding cardiopulmonary function and cardiac autonomic functions in these patients. Herein, we aimed to investigate several parameters of cardiopulmonary function and cardiac autonomic functions in patients with acromegaly compared to healthy subjects. This observational and transversal study enrolled 30 acromegalic patients (66,7% female, age $46.5 \pm 15,1$ years) and 81 -age, gender and presence of diabetes matched subjects. All participants underwent cardiopulmonary exercise test. We evaluated VO_2 maximum, workload, VE/VCO_2 slope, VO_2 recovery rate, heart rate reserve and heart rate recovery (HRR). HRR indices were calculated by subtracting 1st and 2nd minute heart rates from maximal heart rate. Baseline characteristics were similar among groups. Maximal workload was significantly reduced in patients with acromegaly ($3,25 \pm 1,45$ vs $4,69 \pm 2,08$; $p = 0,01$). There was no statistically significant difference in mean values of maximum VO_2 (24.9 ± 9.6 vs 27.8 ± 9.1 ; $p = 0,149$). The acromegaly group had greater values of VE/VCO_2 slope ($36,4 \pm 5,1$ vs $30,7 \pm 4,3$; $p < 0,001$) and have taken longer time to reduce the maximum VO_2 achieved by 50% during the recovery period ($142,7 \pm 30,0$ vs $104,4 \pm 18,0$ seconds, respectively, $p < 0,001$). In heart rate measurements, acromegalic patients had a lesser increment of heart rate from rest to maximum exercise (heart rate reserve and percentage of heart rate reserve) when comparing to control group ($72,3 \pm 18,4$ vs $83,7 \pm 21,9$ beats per minute; $p = 0,013$ and $46,9 \pm 8,6$ vs $50,8 \pm 9,2$; $p = 0,046$). In recovery phase, however, there was no difference in heart rate of recovery between groups neither in first or in second minute post-exercise (23.6 ± 11.1 vs 23.9 ± 8.4 bpm; $p = 0,907$ e $38,7 \pm 12,0$ bpm; $p = 0,279$, respectively). There was no significant difference in any parameter when we evaluated the acromegalic group compared to the controlled and non-controlled patients. Patients with acromegaly have higher VE/VCO_2 slope and slower VO_2 recovery rate post-exercise than controls subjects, even without systolic dysfunction, which would lead to a poorer cardiovascular prognosis. They also showed lesser increment of heart rate from rest to maximum exercise. Control of the disease did not provide better parameters in this cohort of patients. Prospective studies involving a larger number of patients are needed to better define the role of hormonal normalization on cardiopulmonary dysfunction and cardiac autonomic function.

Keywords: Acromegaly. Oxygen consumption. Ventilatory efficiency. Heart rate reserve.
Heart rate recovery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Máscara para coleta de gases expirados.....	34
Figura 2 -	Aparelho analisador de gases expirados.....	35
Figura 3 -	Tela para análise dos gráficos respiratórios.....	36
Figura 4 -	Algoritmo de seleção de pacientes.....	39
Figura 5 -	Comparação do VE/VCO ₂ slope médio entre casos e controles.	43
Figura 6 -	Comparação do T1/2 médio entre casos e controles.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características dos 30 pacientes com acromegalia.....	40
Tabela 2 -	Distribuição das características relacionadas ao pareamento dos casos e controles.....	41
Tabela 3 -	Parâmetros da ergoespirometria comparados entre casos e controles.....	42
Tabela 4 -	Comparação dos parâmetros da ergoespirometria entre casos com e sem doença controlada.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bpm	batimentos por minute
cols	colaboradores
CT	Colesterol total
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FC	Frequência cardíaca
FSH	Hormônio folículo estimulante
GH	Hormônio de crescimento
HDLc	Lipoproteína de alta densidade
HOMA IR	<i>homeostatic model assessment – insulin resistance</i>
HVE	Hipertrofia de ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IGF1	Fator de crescimento insulina-símile 1
IMC	Índice de massa corpórea
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína a
LH	Hormônio luteinizante
RT	Radioterapia
SSA	Análogo da somatostatina
SSTR	Receptor de somatostatina
T ½	Tempo de redução de 50% do consumo máximo de oxigênio
TG	Triglicerídeos
TCPE	Teste cardiopulmonar de exercício, cardiorrespiratório ou ergoespiométrico
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TSH	Hormônio tireoestimulante
VE	Ventilação
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VE/VCO2 <i>slope</i>	Eficiência ventilatória para eliminação de gás carbônico
VO2 máximo	Consumo máximo de oxigênio alcançado
VCO2	Produção de dióxido de carbono

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Apresentação do problema.....	15
1.2	Justificativa do estudo.....	17
1.3	Hipótese.....	17
1.4	Definição dos objetivos.....	17
1.4.1	Objetivo geral.....	17
1.4.2	Objetivos específicos.....	17
2	LITERATURA.....	19
2.1	Acromegalia – epidemiologia	19
2.2	Acromegalia – comorbidades.....	19
2.3	O coração do acromegálico.....	21
2.4	Acromegalia: fatores influenciando a mortalidade.....	24
2.5	Acromegalia: tratamento.....	26
2.6	Acromegalia: efeitos do tratamento na cardiomiopatia.....	27
2.7	O teste de esforço cardiopulmonar.....	28
2.8	O teste de esforço cardiopulmonar e a acromegalia.....	30
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
3.1	Local do estudo.....	32
3.2	Tipo do estudo.....	32
3.3	Seleção de pacientes.....	32
3.3.1	Critérios de inclusão.....	32
3.3.2	Critérios de exclusão.....	32
3.4	Procedimentos.....	33
3.4.1	Avaliação clínica.....	33
3.4.2	Exames laboratoriais.....	33
3.4.3	Teste ergoespirométrico.....	33
3.4.4	Avaliação ecocardiográfica.....	37
3.4.5	Análises estatísticas.....	37
3.4.6	Aspectos éticos.....	37
3.4.6.1	<i>Riscos</i>	38
3.4.6.2	<i>Benefícios</i>	38
4	RESULTADOS.....	39

4.1	Características dos pacientes acromegálicos e controles.....	39
4.2	Parâmetros cardiopulmonares do teste ergoespirométrico.....	41
4.3	Parâmetros de função autonômica do teste ergoespirométrico.....	43
4.4	Comparação dos parâmetros do teste ergoespirométrico entre pacientes acromegálicos controlados e não-controlados.....	44
5	DISCUSSÃO.....	45
5.1	Capacidade funcional.....	45
5.2	Eficiência ventilatória.....	45
5.3	Cinética de recuperação da captação de oxigênio após o exercício.....	46
5.4	Disfunção autonômica.....	47
5.5	Comparação entre acromegálicos com e sem controle da doença.....	48
5.6.	Limitações.....	49
6	CONCLUSÕES.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DO PROJETO DE PESQUISA.....	66
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	67
	APÊNDICE C - BASE DE DADOS DE ERGOESPIROMETRIA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS.....	70
	APÊNDICE D - BASE DE DADOS DE ERGOESPIROMETRIA DOS CONTROLES.....	71
	APÊNDICE E - ARTIGO SUBMETIDO AO <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY</i> – ACROMEGALY AND FUNCTIONAL CAPACITY: A NEW CARDIOPULMONAR EVALUATION THROUGHT THE ERGOSPIROMETRIC TEST.....	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

Acromegalia é uma doença insidiosa, rara, causada comumente por um adenoma hipofisário secretor de hormônio de crescimento (GH) e resulta em níveis elevados de fator de crescimento insulina-símile (IGF1)¹. Alguns estudos estimam que a prevalência seja de 2,8 a 13,7 casos por 100.000 de habitantes e incidência de 0,2 a 1,1 casos por 100000 habitantes/ano², no entanto, a incidência real é provavelmente bem maior^{3,4}. A idade média ao diagnóstico é 36 a 48 anos nos homens e 38 a 56 anos nas mulheres e, na maioria dos estudos, a prevalência entre homens e mulheres é similar². O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é, na maioria das vezes, muito longo, em torno de 4,5 anos, com relatos de 15 a 25 anos, e isto pode agravar as comorbidades apresentadas por estes pacientes^{2,5}.

As complicações sistêmicas mais comuns associadas à acromegalia incluem comorbidades cardiovasculares, respiratórias, neoplásicas e metabólicas que contribuem fortemente para o aumento da mortalidade associada à doença⁵⁻⁸. A expectativa de vida é reduzida em 10 anos em pacientes não tratados ou mal controlados em comparação à da população geral⁶⁻⁸. No entanto, em estudos mais recentes, a mortalidade em pacientes tratados adequadamente parece ser similar à da população saudável⁹⁻¹². Isto tem sido atribuído a avanços no tratamento da acromegalia e de suas complicações nas últimas décadas⁹.

A doença cardiovascular representa a comorbidade mais prevalente. A acromegalia é associada a uma cardiomiopatia típica, caracterizada por hipertrofia biventricular, principalmente de ventrículo esquerdo, em 80%, e consequente disfunção diastólica em 44% dos pacientes com doença ativa^{3,6}. Na fase terminal, o dano cardíaco pode incluir disfunção sistólica em repouso e insuficiência cardíaca até o desenvolvimento de miocardiopatia dilatada, que não é reversível, mesmo com o tratamento da doença¹³. Hipertensão, valvopatias e arritmias são outras complicações cardiovasculares que, juntamente com complicações respiratórias e metabólicas, contribuem para o maior risco cardiovascular em acromegálicos⁸.

O excesso de GH também pode levar a efeitos deletérios funcionais no coração hipertrófico, levando a perda da capacidade funcional e uma diminuição na performance cardiopulmonar durante o exercício^{14,15}.

O teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) realiza análise de gases expirados durante o esforço e tem ganho importância na avaliação funcional cardíaca e pulmonar tanto no Brasil e quanto no mundo¹⁶, mostrando ser uma ferramenta valiosa na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) nas últimas duas décadas¹⁷⁻¹⁹. É um método altamente acurado para avaliar status clínico e prognóstico na IC¹⁸, oferecendo uma medida objetiva da capacidade funcional. Os parâmetros do TCPE, especialmente o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) fornecem informações importantes sobre limitação funcional. VO₂max expressa a capacidade do corpo de consumir e transportar oxigênio durante o exercício e aumenta linearmente com o esforço físico¹⁴. Ainda, alguns estudos demonstraram uma diminuição do VO₂max em acromegálicos^{14,20}.

Recentemente, outras variáveis obtidas durante o TCPE têm demonstrado valor prognóstico importante em pacientes com IC^{14,19}. De fato, a eficiência ventilatória, expressada usualmente como razão ventilação minuto/produção de gás carbônico (VE/VCO₂) slope^{17,18,21-24}, assim como o tempo de redução do VO₂ pós-esforço (T ½) são fortes marcadores prognósticos em pacientes com IC^{25,26}.

Ademais, pode-se avaliar a função autonômica cardíaca através do TCPE²⁷, analisando a reserva da frequência cardíaca, que é o aumento da frequência cardíaca desde o repouso até o esforço máximo²⁸⁻³¹, e a recuperação da frequência cardíaca, que é o declínio da frequência cardíaca após o exercício^{32,33}. Esses parâmetros também estão relacionados à capacidade funcional têm significado prognóstico²⁹⁻³².

Há poucos estudos que avaliaram a função autonômica cardíaca em acromegálicos³⁴⁻³⁶ e nenhum estudo utilizando parâmetros de valor prognóstico do TCPE como o VE/VCO₂ slope ou o T ½ nesses pacientes.

Foi submetido o artigo *Acromegaly and functional capacity: a new cardiopulmonar evaluation throught the ergospirometric test* para a revista *International Journal of Cardiology*.

1.2 Justificativa do estudo

Há escassez na literatura de estudos sobre avaliação de capacidade funcional em pacientes acromegálicos o que impactaria na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. Ainda não está claro se há melhora da capacidade ao exercício com o controle da doença.

Apesar das conhecidas alterações cardiológicas nos acromegálicos, estudos sobre prevalência das alterações cardíacas tem resultados variáveis. Há estudos recentes com ressonância magnética que mostram que a prevalência de alteração estrutural cardíaca é bem menor do que foi relatada previamente em estudos utilizando ecocardiograma. O teste cardiopulmonar de esforço seria importante para investigarmos se esses pacientes têm algum grau de disfunção cardiopulmonar ou autonômica, mesmo na ausência de alteração ecocardiográfica.

1.3 Hipótese

Nossa hipótese é de que os pacientes portadores de adenoma produtor de hormônio de crescimento tenham uma capacidade cardiopulmonar ao exercício diminuída e alteração na função autonômica cardíaca quando avaliados por TCPE em comparação com controles não-acromegálicos e que os pacientes com acromegalia não controlados do ponto de vista hormonal tenham piora desses parâmetros em relação aos acromegálicos com controle da doença.

1.4 Definição de objetivos:

1.4.1. Objetivo geral

Avaliar a função cardiopulmonar e autonômica cardíaca em pacientes acromegálicos e correlacioná-los com controles sem acromegalia e também com o controle hormonal da doença.

1.4.2. Objetivos específicos:

Analisar as variáveis clínicas:

- Frequência cardíaca em repouso
- Pressão arterial sistólica e diastólica

- Índice de massa corpórea;

Analisar as variáveis do teste cardiopulmonar de exercício:

- Consumo máximo de oxigênio alcançado ($\text{VO}_{2\text{max}}$)
- Tempo para atingir o $\text{VO}_{2\text{max}}$
- Eficiência ventilatória para eliminação de gás carbônico ($\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$)
- Frequência cardíaca do esforço máximo
- Reserva da frequência cardíaca
- Percentual da reserva da frequência cardíaca
- Frequência cardíaca do primeiro minuto após o exercício
- Frequência cardíaca do segundo minuto após o exercício
- Tempo de redução de 50% do $\text{VO}_{2\text{max}}$ ($T_{1/2}$).
- Potência máxima

Comparar as variáveis entre acromegálicos e controles sem acromegalia e entre acromegálicos controlados e sem controle da doença.

2 LITERATURA

2.1 Acromegalia: epidemiologia

Acromegalia é uma doença insidiosa, rara, causada pelo excesso na produção de hormônio de crescimento (GH) e resulta em níveis elevados de fator de crescimento insulina-símile (IGF1)³. Mais de 95% dos casos de acromegalia são devido a um adenoma hipofisário. Em < 5% dos casos a acromegalia é relacionada a tumores neuroendócrinos ou hipotalâmicos que secretam hormônio liberador de GH. Tumores periféricos secretores de GH são extremamente raros³⁷.

A idade média ao diagnóstico é em torno de 40 a 50 anos^{1,4}. Homens e mulheres são igualmente afetados. Pacientes mais jovens tendem a apresentar tumores mais agressivos e maiores concentrações de GH e IGF1, resultando em alterações faciais, de extremidades, cardíacas, reumatológicas, respiratórias e metabólicas³⁸.

As manifestações clínicas dependem dos níveis de GH e IGF1, idade, tamanho do tumor e tempo que os órgãos são expostos aos níveis hormonais elevados. O tempo médio entre o desequilíbrio hormonal inicial e o diagnóstico é estimado em aproximadamente 10 anos⁴.

A incidência anual da acromegalia é de aproximadamente 3 a 4 casos por milhão de habitantes na maioria dos estudos, incluindo aqueles publicados na última década^{39,40}. No entanto, num estudo islandês, a incidência era de 1,15 casos/milhão/ano de 1955-1964 e aumentou progressivamente, atingindo 7,7 casos/milhão/ano de 2005-2013⁴¹. Não se sabe se há um verdadeiro aumento na incidência de acromegalia ou se há um aumento na conscientização da doença per si, então mais pacientes estão sendo diagnosticados com acromegalia⁹. A prevalência varia de acordo com os estudos. Em um estudo epidemiológico mexicano, a prevalência de acromegalia foi estimada em 18 casos por milhão de habitantes⁴², contrastando com estimativas bem maiores de 33,7 casos por milhão no Registro Espanhol de Acromegalia⁴³; 40 casos por milhão (com) em um estudo belga⁴ e 85cpm em uma coorte dinamarquesa⁴⁴.

2.2 Acromegalia: comorbidades

O excesso crônico da secreção de GH leva a uma doença multisistêmica caracterizada por crescimento de extremidades, doença musculoesquelética, hipertrofia miocárdica, distúrbios metabólicos, respiratórios e complicações neoplásicas^{2,3,6}. Essas múltiplas comorbidades resultam em um prejuízo da qualidade de vida e redução da expectativa de vida⁴⁵⁻⁴⁸.

Cardiomiopatia, hipertensão, doença valvar, arritmias e retenção de sódio e fluidos levando expansão do volume extracelular são vistos em mais de 60% dos pacientes com acromegalia e são a maior causa de morbimortalidade associada à doença^{6,7}.

Distúrbios respiratórios configuram a segunda comorbidade mais relevante nesses pacientes, com uma mortalidade respiratória que parece ser 3 vezes maior do que a da população geral^{6,49-51}. Os distúrbios respiratórios associados à acromegalia são consequência de mudanças anatômicas e funcionais envolvendo todo o sistema respiratório; estes incluem distúrbios respiratórios do sono, principalmente apneia do sono, com uma prevalência de 20 a 80% e insuficiência respiratória com uma prevalência de 30 a 80%⁶. Os distúrbios respiratórios complicam a doença cardiovascular e aumentam o risco cardiovascular associado à acromegalia⁷.

Complicações metabólicas, principalmente distúrbios do metabolismo da glicose e lípidos, são frequentemente associados a acromegalia e representam fatores de risco adjuvantes para o aumento da mortalidade cardiovascular⁶.

O excesso de GH está associado a resistência insulínica que reduz a habilidade da insulina de suprimir a produção de glicose^{52,53}. Os distúrbios do metabolismo da glicose incluem diabetes mellitus (DM), tolerância diminuída à glicose e glicemia de jejum alterada. A prevalência dessas alterações da homeostase da glicose varia de 19 a 56% para DM⁶, de 6 a 45% para tolerância diminuída à glicose⁵⁴⁻⁵⁶ e 7 a 22% para glicemia de jejum alterada⁵⁴⁻⁵⁶.

GH age como regulador da lipólise, levando à dislipidemia⁵⁷. Os distúrbios do metabolismo lipídico incluem principalmente a diminuição do HDLc, com a prevalência variando de 33 a 44% e hipertrigliceridemia, com a prevalência de 39 a 47%, respectivamente⁵⁴⁻⁵⁶, enquanto a incidência de hipercolesterolemia é similar à da população geral⁶.

Um estudo de Vilar e cols. evidenciou que pacientes com acromegalia ativa tinham valores significativamente mais altos de glicemia de jejum, colesterol total, LDL

colesterol, VLDL, triglicerídeos, Lp(a), HOMA – IR (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*) e fibrinogênio, assim como menores níveis de HDLc e proteína S quando comparados a controles sadios⁵⁸.

Em um grande estudo com 3173 acromegálicos realizado em dez diferentes países da Europa, hipertensão arterial sistêmica (28,8%) foi a complicação cardiovascular mais comum no momento do diagnóstico, seguido de hipertrofia cardíaca (15,5%), arritmia (3,6%), doença cardíaca isquêmica (3,5%), infarto do miocárdio (3,0%) e insuficiência cardíaca (1,6%)⁵⁹.

Outros estudos também mostram a hipertensão arterial sistêmica como uma das comorbidades mais comuns na acromegalia. Uma meta-análise relatou uma prevalência de aproximadamente 35%, variando de 18 a 60%⁶⁰. Mecanismos patogênicos responsáveis pela hipertensão na acromegalia ainda não foram completamente elucidados, mas exposição crônica ao excesso de GH e IGF1 tem sido sugerida agir diretamente nos rins por exercer um efeito potencial antidiurético e antinatriurético⁶¹, ou indiretamente por levar a expansão do volume plasmático e aumentar a responsividade à ação da angiotensina e consequentemente aumentar a resistência periférica⁶¹. Adicionalmente, a resistência insulínica associada à doença pode estimular a reabsorção renal de sódio, contribuindo para o aumento da pressão arterial e desenvolvimento da hipertensão⁶².

2.3 O coração do acromegálico

A acromegalia é associada a uma cardiomiopatia típica, caracterizada por hipertrofia biventricular, principalmente de ventrículo esquerdo, em 80%, e consequente disfunção diastólica em 44% dos pacientes com doença ativa⁶³.

A patogênese da cardiomiopatia acromegálica inclui uma ação direta do excesso de GH e IGF 1 no coração, ou mecanismos indiretos pelos quais o excesso de GH e IGF1 induzem hipertensão e distúrbios do metabolismo da glicose e lípidos, resultando em glucotoxicidade e lipotoxicidade cardíaca e remodelamento cardíaco com hipertrofia^{64,65}. Evidências coletadas em modelos animais e humanos apoiam o papel do GH e IGF1 em determinar mudanças diretas no músculo cardíaco. Receptores de GH e IGF1 são expressos e IGF1 é sintetizado diretamente em cardiomiócitos⁶⁶⁻⁶⁸. Em modelos animais, GH e IGF1 aumentam a contratilidade miocárdica e induzem uma resposta hipertrófica

do coração⁶⁹⁻⁷¹ e o GH estimula os miócitos cardíacos a reentrarem no ciclo celular, aumentando o seu número⁷².

O excesso crônico da secreção de GH e IGF1 afeta a morfologia cardíaca e performance, resultando em hipertrofia concêntrica biventricular devido ao aumento na largura do miócito cardíaco. As anormalidades histológicas mais relevantes são aumento do colágeno extracelular, desarranjo miofibrilar e áreas de necrose monocitária e infiltração linfomononuclear, tudo isso vai alterando gradualmente a arquitetura do órgão^{63,73}.

O eixo GH/IGF1 influencia três grandes aspectos do sistema cardiovascular: crescimento e estrutura do miócito, contratilidade cardíaca e função vascular. A superexpressão de IGF1 aumenta a transcrição de genes específicos do musculo cardíaco incluindo troponina 1, cadeia leve da miosina 2, actina alfa e proteína ligadora de IGF1, levando a fibrose e formação de sarcômeros⁷⁴. IGF1, em particular, promove síntese de colágeno por fibroblastos, enquanto o GH aumenta a taxa de deposição cardíaca de colágeno⁷⁴. Ainda, a influência inibitória do IGF1 na apoptose previne perda de miócitos, o que aumenta o desenvolvimento do coração acromegálico quando presente em excesso^{75,76}.

Clinicamente, essas alterações histológicas se manifestam em três principais estágios da cardiomiopatia acromegálica. O primeiro estágio é caracterizado como uma síndrome hiperkinética, em que um ventrículo esquerdo hiperkinético causa um aumento na contratilidade e no débito cardíaco, com menor resistência vascular periférica^{77,78}. Hipertrofia biventricular concêntrica, primariamente afetando o ventrículo esquerdo, está presente em mais de 2/3 dos pacientes nesta fase^{6,77,79}. O padrão de enchimento diastólico é normal nesta fase da doença⁸⁰. No segundo estágio, a hipertrofia miocárdica progride, desenvolve-se fibrose intersticial e a função diastólica começa a deteriorar. A cardiomiopatia acromegálica comumente desenvolve-se no segundo estágio, quando a disfunção diastólica diminui a capacidade de exercício do paciente. O terceiro estágio é caracterizado por disfunção das funções diastólica e sistólica, que culmina com insuficiência cardíaca congestiva^{78,79,81}.

Em um estudo longitudinal de 10 anos de seguimento, Colao e cols⁸² demonstraram que a duração da doença é um importante preditor do desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em acromegálicos. Pacientes com duração estimada da doença de mais de 10 anos tinham 3 vezes mais probabilidade de HVE

associada a disfunção diastólica e sistólica do que aqueles com menor duração da doença⁸².

Estudos de autópsia descrevem uma alta frequência de HVE, fibrose e infarto do miocárdio^{63,83}. Ainda, estudos clínicos que incluem ecocardiograma também relatam frequência aumentada de HVE e disfunção diastólica, e alguns autores tem sugerido que, em casos de acromegalia descontrolada, pacientes podem desenvolver disfunção sistólica^{6,84,85}.

Um dos primeiros estudos a relatar a alta frequência de HVE em pacientes com acromegalia foi publicado por Lie e cols⁶³ que mostrou uma frequência de 93% em estudos de autopsia de 27 pacientes. Ainda, 83% apresentavam fibrose miocárdica⁶³. Muitos estudos usando ecocardiograma mostraram, subsequentemente, um aumento na frequência de dilatação cardíaca, principalmente HVE, com um percentual altamente variável⁹.

A prevalência relatada de HVE em acromegálicos varia de 5 a 85% nos estudos. Essa variação reflete disparidades nos critérios diagnósticos, assim como diferenças nas modalidades de imagem utilizadas⁷⁸. Tradicionalmente, o ecocardiograma tem sido a técnica padrão usada para avaliar HVE. No entanto, estudos recentes tem empregado a ressonância magnética cardíaca^{86,87}. As vantagens do ecocardiograma incluem alta resolução em acessar a anatomia e função ventricular, é não invasivo, custo moderado e boa reprodutibilidade⁸⁸. O cálculo da massa ventricular emprega uma formula cubica, então pequenos erros são amplificados à terceira potência⁸⁹. Então, o ecocardiograma pode superestimar ou subestimar a medida da massa ventricular⁹⁰. A maior acurácia, reprodutibilidade e menor variabilidade da ressonância magnética comparada ao ecocardiograma tem feito esta ser o método não invasivo padrão – ouro para medida de volume e massa do ventrículo esquerdo e função cardíaca⁹¹⁻⁹³.

Recentemente, vários artigos têm publicado que as alterações cardiovasculares devido à acromegalia não são tão significativas como relatado previamente. É uma incógnita se isso é resultado de um tratamento mais efetivo ou o diagnóstico mais precoce da acromegalia ou erro no diagnóstico da cardiomiopatia dos estudos prévios⁹⁴. Dos Santos Silva e cols. publicaram um estudo realizado em 40 pacientes com acromegalia ativa que foram avaliados por ecocardiograma e por ressonância magnética. A fração de ejeção era normal em todos os pacientes e apenas 5% tinha HVE quando avaliados por ressonância magnética e, na mesma população, a frequência de HVE foi de 31% quando

analisados por ecocardiograma, indicando que esta metodologia superestima a presença de HVE nos acromegálicos⁹¹.

A disfunção diastólica tem sido observada em 11 a 58% dos pacientes quando analisados por eco^{79,82,86,91,95}. Disfunção diastólica é caracterizada pela capacidade de enchimento inadequada^{6,84}, é geralmente leve e pode ser revertida com tratamento medicamentoso^{64,95}. Akdeniz e cols⁷⁹ avaliaram especificamente disfunção diastólica em acromegálicos e acharam uma frequência de 35,7%; não houve, no entanto, diferença entre pacientes com doença ativa ou controlada. Apenas idade mais avançada e presença de diabetes foram associadas a um risco aumentado de disfunção diastólica⁷⁹.

A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo representa o estágio mais avançado de cardiomiopatia acromegálica e está associada com insuficiência cardíaca sintomática, hospitalizações e arritmias ventriculares^{77,96-98}. A prevalência é estimada em 3-4% em estudos observacionais e estudos de longo prazo sugerem que a duração da doença foi o maior preditor do desenvolvimento da disfunção sistólica^{79,96,97}.

Valvulopatia é uma característica comum da cardiomiopatia acromegálica⁷. Esta complicação é consequência da desregulação da matriz extracelular e depósito de colágeno e mucopolissacarídeos nos folhetos⁹⁹, promovendo fragilidade do anel e regurgitação valvar. As valvas mitral e aórtica são as mais frequentemente afetadas¹⁰⁰⁻¹⁰².

Arritmias também são frequentes em pacientes com acromegalia^{7,103}. Um estudo recente usando Holter de 24h relatou arritmias na maioria dos pacientes com acromegalia, descrevendo diferentes tipos de distúrbios de ritmo como batimentos ectópicos ventriculares e supraventriculares e taquicardia ventricular e supraventricular não-sustentada¹⁰⁴. Alterações no equilíbrio parassimpático em pacientes acromegálicos já foram relatadas em estudos prévios³⁴⁻³⁶, o que predispõe esses pacientes a arritmias cardíacas e morte súbita.

2.4 Acromegalia: fatores influenciando a mortalidade

Devido a vasta gama de comorbidades associada à acromegalia, as taxas de mortalidade nos acromegálicos aumentam 2 a 3 vezes comparados com controles saudáveis, e a expectativa de vida é diminuída em uma média de 10 anos¹⁰⁵. Como a acromegalia é diagnosticada frequentemente tardiamente na sua progressão, as complicações cardíacas podem contribuir com a morte de mais de 60% dos pacientes e quase todos os pacientes com história de doença cardiovascular vão a óbito em 15 anos¹⁰⁵.

Em 1970, Wright e cols.¹⁰⁶ descreveram pela primeira vez um excesso de mortalidade em pacientes com acromegalia quando comparados com a população geral. Vários estudos mais tarde confirmaram esses dados, mostrando taxas de mortalidade entre 1,2 e 3,3¹⁰⁷. Estudos recentes, no entanto, têm mostrado que a expectativa de vida na acromegalia é, hoje em dia, similar à da população geral^{11,108}. Uma meta-análise conduzida em diferentes períodos de tempo mostrou uma menor taxa de mortalidade em estudos publicados a partir de 1995 quando comparados com aqueles publicados previamente¹⁰⁷. Apesar de ainda elevada, a mortalidade na acromegalia vem diminuindo com o tempo¹⁰⁹. Durante as décadas recentes, importantes conquistas têm sido alcançadas no manejo da acromegalia como a introdução de técnicas de microcirurgia transesfenoidal e o desenvolvimento de terapias farmacológicas que melhoraram a remissão bioquímica da doença e a sobrevivência^{2,45,107,109}.

A presença de acromegalia ativa tem sido consistentemente associada ao aumento de mortalidade^{107,108,110-112}. Em um grande estudo incluindo 1512 pacientes, a mortalidade geral não estava aumentada¹⁰⁷. Porém, quando avaliados apenas pacientes com doença ativa, uma taxa de mortalidade de 1.93 (95% CI, 1.34 – 2.70) foi observada. Assim, controle da doença é essencial para melhorar a sobrevivência de pacientes com acromegalia⁹.

A melhora nos resultados cirúrgicos com o passar dos anos e a terapia farmacológica, especialmente a introdução dos análogos da somatostatina, tiveram um impacto importante na mortalidade. Bolfi e cols¹¹³ conduziram meta-análise que avaliou mortalidade em estudos realizados antes e após 2008 que mostra clara evidência de que a mortalidade na acromegalia está fortemente relacionada com o controle da doença, como observada pela taxa de normal em pacientes controlados em ambos os períodos do estudo e aumento da taxa de mortalidade em pacientes descontrolados, mesmo incluindo estudos publicados na última década¹¹³.

Em relação às causas de morte, o excesso de mortalidade era principalmente relacionado a doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias e, em alguns estudos, neoplásicas^{45,107,109}.

Em estudos epidemiológicos recentes onde a mortalidade na acromegalia tem sido normalizada e houve aumento na expectativa de vida, a principal causa de mortes mudou de complicações cardíacas e cerebrovasculares para câncer^{11,12,108,114,115}.

De acordo com estudo recente de 20 anos de seguimento¹¹⁵, as causas de morte em pacientes com acromegalia foi modificando progressivamente de 44% por causas cardiovasculares e 28% por causas neoplásicas durante a primeira década do estudo, para 23% por causas cardiovasculares e 35% por causas neoplásicas durante a segunda década. Similarmente, um estudo retrospectivo¹² tem demonstrado que a causa mais comum de morte era neoplasia, seguido de doenças cardiovasculares, sem impacto significativo de distúrbios metabólicos.

2.5 Acromegalia: tratamento

A cirurgia transesfenoidal é a primeira opção de tratamento para a maioria dos pacientes acromegálicos¹¹⁶. Infelizmente, em 50% dos casos a cura cirúrgica não é possível e tratamento adjuvante é necessário^{117,118}. A remissão cirúrgica é definida como um GH aleatório ou após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) menor que 1,0mcg/L e níveis normais de IGF1 três meses após a cirurgia e é atingida em, aproximadamente, 50% dos pacientes, com ressecção total do tumor sendo mais comum em microadenomas (mais de 85%) e a experiência do cirurgião tendo um grande impacto nas taxas de sucesso^{2,119}. Assim, em geral, metade dos pacientes vão requerer tratamento adjuvante⁹.

Os pacientes que continuam com atividade da doença após a cirurgia, análogos da somatostatina (octreotide, lanreotide, pasireotide) são a primeira escolha de terapia adjuvante. A terapia inicial com análogos da somatostatina (SSAs) é recomendada usualmente para os pacientes com menor chance de cura cirúrgica, alto risco cirúrgico ou que recusam cirurgia. Outras opções farmacológicas para atingir controle bioquímico incluem cabergolina e o antagonista do receptor de GH (pegvisomant)⁷⁸.

Em estudos prospectivos, sem viés de seleção, o controle da doença é atingido em aproximadamente 40% dos pacientes com o uso de SSAs¹²⁰. O pasireotide difere dos outros SSAs devido a sua alta afinidade por receptores da somatostatina dos subtipos 3 e 5 (SSTR 3 e SSTR5)¹²¹. Tem se mostrado mais efetivo do que outros SSAs em um estudo prospectivo¹²², e em outro estudo randomizado, prospectivo, o controle da doença foi atingido em 20% dos pacientes em que a doença estava descontrolada após o tratamento com octreotide LAR ou lanreotide auto gel¹²³. A cabergolina age ligando-se ao receptor de dopamina tipo 2 que é expresso em altos níveis nos somatotropinomas; e tem sido usada em monoterapia ou em combinação com SSAs nos resistentes aos SSAs¹²⁴. A cabergolina não é liberada para o uso na acromegalia (*off label*) e não há estudos

prospectivos randomizados que avaliam sua eficácia na acromegalia. Pode ser usada como terapia adjuvante, particularmente nos pacientes com doença leve (níveis de IGF1 até 1,5x o valor máximo)^{125,126}. O pegvisomant liga-se ao receptor de GH sem ativar as vias de sinalização intracelulares¹²⁷. É a droga mais eficaz em controlar a acromegalia, com taxas de controle variando de 63 a 97%, dependendo do tipo de estudo¹²⁸.

A radioterapia (RT) é reservada para pacientes com tumores agressivos que não foram completamente removidos e controlados com cirurgia ou terapia medicamentosa⁹⁸. A RT é efetiva em controlar o volume tumoral em mais de 90% dos casos e leva a controle bioquímico em aproximadamente 60% dos casos, mas a normalização do GH pode levar muitos anos¹²⁹. Apesar de ser muito efetiva, a RT é associada com muitos efeitos colaterais, incluindo hipopituitarismo, doença cerebrovascular, dano a nervos cranianos e, possivelmente, malignidade secundária¹³⁰. Ainda, é associada a um aumento de mortalidade¹³¹. Esses dados, no entanto, são derivados de estudos usando RT convencional e talvez as complicações não sejam tão frequentes com RT estereotáxica, porém não houve estudos de seguimento de longo prazo com o uso das técnicas mais modernas¹³². Assim sendo, a RT é considerada terapia de terceira linha e reservada para pacientes com tumores agressivos que são resistentes a terapia cirúrgica e medicamentosa¹²⁶.

2.6 Acromegalia: efeitos do tratamento na cardiomiopatia

O objetivo fundamental do tratamento da acromegalia é normalizar os níveis séricos de GH e IGF1, reduzir a mortalidade, melhorar sintomas clínicos, controlar o tamanho tumoral e manter uma função hormonal hipofisária normal¹²⁶.

Dados epidemiológicos têm demonstrado que o controle bioquímico da acromegalia é associado com redução da mortalidade e morbidade cardiovascular¹³³. A supressão dos níveis de GH e o controle dos valores de IGF1 reduz a mortalidade cardiovascular às taxas da população geral^{48,77,133}. Ainda, controle da acromegalia atingida após a cirurgia e/ou terapia medicamentosa tem mostrado reverter características específicas da cardiomiopatia acromegálica^{87,134}. Com o uso de octreotida, reduções significativas na massa de ventrículo esquerdo indexada e na espessura da parede ventricular, assim como melhora em parâmetros de enchimento diastólico, foram demonstrados após 6 meses de tratamento¹³⁵. Terapia a longo prazo com pegvisomant por 18 meses em 17 pacientes com acromegalia ativa melhoraram vários parâmetros da cardiomiopatia acromegálica, incluindo redução na prevalência de HVE (50 a 17% em

18 meses), melhora no tempo de relaxamento isovolumétrico e melhora na fração de ejeção de VE, sugerindo melhoras nas funções sistólica e diastólica⁹⁵.

Em resumo, o controle da acromegalia ativa com abordagens cirúrgicas ou medicamentosas parecem ter benefícios no fenótipo da cardiomiopatia acromegálica. Esses achados também apoiam a observação de que uma maior duração da doença e exposição ao excesso de GH e IGF1 contribuem para a progressão da disfunção estrutural cardíaca na acromegalia⁷⁸.

2.7 O teste de esforço cardiopulmonar

O teste cardiopulmonar de exercício, cardiorrespiratório ou ergoespirométrico (TCPE) utiliza os dados obtidos pelo teste ergométrico convencional e faz, simultaneamente, a análise dos gases respiratórios, trazendo informações funcionais dos sistemas pulmonar e cardiovascular¹⁵.

O TCPE vem ganhando importância crescente como método de avaliação funcional tanto no Brasil quanto no mundo. Este consiste em submeter o indivíduo a um exercício de intensidade gradativamente crescente até a exaustão ou o surgimento de sintomas e/ou sinais limitantes. Neste exame se mensura a ventilação (VE), o consumo de oxigênio (VO_2), a produção de gás carbônico (VCO_2) e as demais variáveis de um teste de exercício convencional. A análise integrada dos dados permite a completa avaliação dos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e metabólico no esforço, sendo considerado padrão-ouro na avaliação funcional cardiorrespiratória^{16,136,137}. Pode ser de grande aplicabilidade na avaliação prognóstica em cardiopatas, pneumopatas e no pré-operatório, além de auxiliar na prescrição mais criteriosa do exercício em sujeitos normais, em atletas, em cardiopatas e em pneumopatas¹⁶.

Uma das principais variáveis obtidas é o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{max}}$). O VO_2 é uma medida objetiva da capacidade do sistema cardiopulmonar em ofertar o oxigênio às necessidades metabólicas, aumentando linearmente com o trabalho muscular crescente durante o esforço. O VO_2 é diretamente relacionado ao débito cardíaco, sendo considerado máximo quando nenhum aumento mais ocorre apesar do incremento de cargas durante o esforço físico^{138,139}. O pico do VO_2 representa a maior taxa de consumo de oxigênio atingida. Uma redução no seu nível pode resultar de uma variedade de fatores incluindo limitação no débito cardíaco¹⁴⁰, diminuição do fluxo sanguíneo periférico²⁸,

alteração no metabolismo do musculo esquelético¹⁴¹, ou término precoce do teste por sinais e sintomas relacionados ou não ao coração²¹.

O VO₂max tem sido utilizado como marcador universal capaz de refletir amplamente a gravidade da doença em pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC), hipertensão pulmonar, miocardiopatia hipertrófica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença pulmonar restritiva, bem como o grau de condicionamento físico^{16,137,142}. Essa variável tem consistentemente demonstrado significado prognóstico^{21,139,143} e é o parâmetro do teste cardiopulmonar mais frequentemente analisado¹⁷.

Apesar das implicações prognósticas do VO₂max diminuído em pacientes com insuficiência cardíaca serem bem conhecidas¹⁴⁴, outros parâmetros do TCPE medidos surgiram e oferecem *insights* sobre a capacidade fisiológica multiorgânica e fornecem valor prognóstico adicional quando combinados com o VO₂max^{18,26}.

Estudos recentes têm mostrado que a eficiência ventilatória (VE/VCO₂ *slope*) é um forte fator prognóstico nos pacientes com insuficiência cardíaca²⁴. O equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO₂) expressa a necessidade ventilatória de eliminar o dióxido de carbono produzido no pico do esforço, com o intuito de compensar a progressiva acidose metabólica que, caracteristicamente, desenvolve-se no exercício intenso. Sua elevação está relacionada à ineficiência ventilatória e à intolerância ao exercício, constituindo uma variável independente para estimar prognóstico em portadores de insuficiência cardíaca^{21,23,24}.

Chua e cols.¹⁴⁵ avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) utilizando o TCPE e verificaram que pacientes com VE/VCO₂ *slope* > 34 corriam maior risco de hospitalização por descompensação, assim como de óbito. Outros autores^{17,21} também avaliaram o valor prognóstico do VE/VCO₂ *slope* na ICC demonstrando ser essa uma variável de ótimo valor independente, até maior que o próprio VO₂max, sendo importante naqueles pacientes que atingem apenas esforços submáximos. Na população de ICC por doença de Chagas, Ritt e cols.¹⁴⁶ verificaram que o melhor ponto de corte para pior prognóstico dessa variável foi acima do VE/VCO₂ *slope* > 32,5 - portanto mais precoce que o dos estudos de outras etiologias. Arena e cols.²⁴ publicaram as classes ventilatórias baseadas no valor do VE/VCO₂ *slope*: classe I VE/VCO₂ ≤ 29,9; classe II entre 30-35,9; classe III entre 36-44,9; classe IV ≥ 45.

Padrões de trocas gasosas no período de recuperação pós-esforço fornecem informações sobre as consequências metabólicas da exposição ao exercício²⁵. A velocidade de recuperação do VO_2 é informativa porque seu valor reflete a integração de vários mecanismos fisiológicos como adequação do transporte de oxigênio e capacidade oxidativa do músculo esquelético^{147,148}.

Uma recuperação do valor do VO_2 anormalmente prolongada após o exercício tem sido observada em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados com sujeitos saudáveis^{147,149}. Uma recuperação prolongada do VO_2 prediz resultados adversos na insuficiência cardíaca²⁶. Marc Fortin e cols²⁶ avaliaram a queda no VO_2 no período de recuperação do TCPE e evidenciaram que pacientes com insuficiência cardíaca que persistiam com valores elevados de VO_2 nos primeiros minutos pós-exercício tinham maior mortalidade e complicações do que aqueles com uma queda mais rápida desses valores.

Outra aplicação clínica do teste cardiopulmonar é na avaliação do equilíbrio do sistema nervoso autônomo. A disfunção do sistema nervoso central está associada a mortalidade e morbidade em pacientes com doença cardiovascular. O aumento da frequência cardíaca durante o exercício e a recuperação da frequência cardíaca pós-esforço são mediadas por uma interação entre o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático. Disfunção do sistema nervoso autônomo está envolvida no desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, diabetes e dislipidemia e está diretamente correlacionada com mortalidade e morbidade causadas por doença coronariana³³.

O tônus simpático prevalece durante o esforço determinando aumento da frequência cardíaca, enquanto o tônus vagal media a atenuação da frequência cardíaca no período de recuperação. Frequência cardíaca elevada em repouso, baixa variabilidade de frequência cardíaca no repouso, falha em atingir frequência cardíaca (FC) alvo durante o esforço (incompetência cronotrópica ou baixa reserva de frequência cardíaca) e queda lenta da FC na recuperação são marcadores de disfunção autonômica cardíaca³³ e estão associadas a maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular em populações com ou sem doença crônica documentada¹⁵⁰.

2.8 O teste de esforço cardiopulmonar e a acromegalia

Apenas três estudos disponíveis na literatura realizaram teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com acromegalia.

Giustina e cols¹⁴, em 1995, estudaram 10 pacientes com acromegalia ativa com teste ergoespirométrico antes e após uma infusão de octreotida por bomba de infusão subcutânea durante um período de 24h e compararam com 10 voluntários saudáveis. Os resultados mostraram um VO_2 diminuído em relação aos controles antes da infusão e melhora dos parâmetros após a infusão. Os autores sugerem que o excesso de GH pode causar alterações funcionais no coração do paciente acromegálico e que este pode ser melhorado após o tratamento adequado.

O estudo de Thomas e cols²⁰ em 2002 avaliaram 12 acromegálicos com TCPE e evidenciaram aumento da frequência cardíaca e percepção de fadiga durante o exercício e $\text{VO}_{2\text{max}}$ menor em pacientes com acromegalia quando comparados com coortes populacionais. Neste estudo foi realizado tratamento com octreotida por 3 e 6 meses com melhora dos parâmetros após o tratamento.

Manelli e cols¹⁵¹ estudaram dez acromegálicos antes e após 7 e 14 dias de uma injeção de Lanreotida 30mg de liberação lenta. Eles acharam uma diminuição na frequência cardíaca e um aumento significativo no VO_2 máximo no sétimo e décimo quarto dia após a injeção. A potência máxima também aumentou significativamente em relação à linha de base no sétimo e decimo quarto dia do estudo.

Esses três estudos acima não analisaram os valores de $\text{VO}_{2\text{max}}$ em relação a controles pareados e também não foram comparados pacientes acromegálicos controlados e não-controlados. Ainda, não avaliaram outros importantes parâmetros de prognóstico cardiovascular do TCPE, como o VE/VCO_2 slope e o $\text{T } \frac{1}{2}$.

Em relação à avaliação da disfunção autonômica cardíaca em pacientes acromegálicos, poucos estudos utilizando Holter durante 24h evidenciaram alterações na frequência cardíaca de recuperação pós-esforço e na variabilidade da frequência cardíaca em acromegálicos (34-36).

Como referido anteriormente, estudos recentes mostram diminuição da taxa de mortalidade em acromegálicos e transição da principal causa de morte de cardiovascular para neoplásica. O nosso objetivo é analisar parâmetros de prognóstico cardiovascular do TCPE em acromegálicos e compará-los com controles pareados, explorando assim, pela primeira vez, valiosos parâmetros de avaliação prognóstica do TCPE em pacientes com acromegalia.

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local do estudo:

O estudo foi desenvolvido no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Os ecocardiogramas foram realizados no setor de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas – UFPE e o teste ergoespiométrico (TCPE) no setor de Ergoespiometria do Realcor, Hospital Português, em Recife-PE.

3.2. Tipo do Estudo :

Observacional, analítico, transversal com comparação de grupos

3.3. Seleção:

A amostra foi de todos os pacientes com acromegalia, de 18 a 70 anos de idade, que compareceram ao Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) no período entre setembro de 2017 e abril de 2018.

3.3.1 Critérios de inclusão:

O diagnóstico de acromegalia foi baseado nos seguintes fatores:

1. Sinais e sintomas de acromegalia; nadir do GH durante teste oral de tolerância à glicose $> 1\mu\text{g/dL}$ + IGF1 aumentado para a idade e gênero;
2. Ressonância magnética demonstrando adenoma hipofisário.

3.3.2 Critérios de exclusão:

1. Cardiomiopatia com fração de ejeção $< 50\%$ ou doença valvar grave determinadas por ecocardiograma
2. Insuficiência renal crônica
3. Doença cerebrovascular
4. Doença arterial periférica

5. Doença neoplásica
6. Problema ortopédico que impedisse o paciente de caminhar na esteira ergométrica.

Controles foram recrutados do banco de dados da ergoespirometria e pareados para idade, sexo e presença de diabetes.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Avaliação clínica

Os pacientes foram analisados quanto a:

Medidas antropométricas:

- Altura, peso
- IMC – obesidade definida por um $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ e sobrepeso como $IMC \geq 25$ e $< 30\text{kg/m}^2$
- Pressão arterial em mmHg. Hipertensão definida como PAS > 140mmHg e PAD > 90mmHg
- Dados do tratamento da acromegalia – cirurgia, medicamentos, presença de hipopituitarismo.

Foi elaborada uma ficha para preenchimento dos dados pesquisados (Apêndice A)

3.4.2 Exames laboratoriais:

Amostras de sangue foram coletadas após jejum de 12 horas para medidas de Glicemia em mg/dL, hemoglobina glicosilada A1C (%), Colesterol Total (mg/dL), LDLc (mg/dL), HDLc (mg/dL) e triglicerídeos (mg/dL) por método enzimático; e LH (mUI/mL), FSH (mUI/mL), Estradiol (pg/mL) nas mulheres, Testosterona (ng/dL) nos homens, IGF-1 (ng/mL), Cortisol (ug/dL), TSH (uUI/mL) e T4livre (ng/dL) por quimioiluminescência. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald.

3.4.3 Teste ergoespirométrico (TCPE):

Os TCPE dos pacientes estudados foram realizados em esteira rolante (Centrium 300, Micromed Brasil) associada a eletrocardiograma de 13 derivações. O analisador de

gases ventilados foi o Metasoft (Micromed Brasil) e as curvas e medidas foram obtidas através do software ErgoPC Elite (Micromed Brasil).

O TCPE é realizado em sala ampla, com ar condicionado, termômetro, barômetro e higrômetro para aferição das condições ambientais aplicadas na calibração do equipamento. O material para atendimento de emergência também deve estar disponível. O paciente é monitorado hemodinamicamente e eletrocardiograficamente enquanto é submetido ao esforço físico em ergômetro (esteira rolante). Durante o exercício, o ar ventilado pelo paciente é coletado através de recipiente bucal ou de máscara boca-nariz (Figura 1) e encaminhado, por meio de um sistema tubular de condução, a um aparelho analisador de gases (Figura 2). Esse aparelho é constituído de pneumotacógrafo e de um sensor de fluxo de ar que fazem a leitura mecânica do ar expirado e emitem sinais elétricos a um programa específico gerando gráficos e tabelas das diversas variáveis à tela do computador (Figura 3).

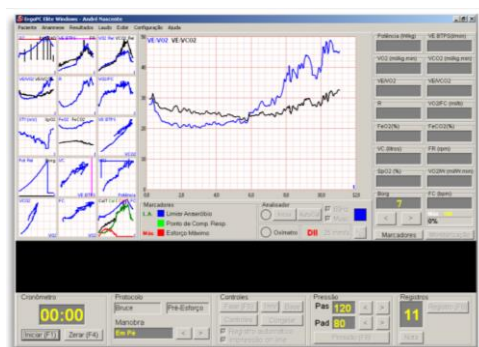
Figura 1. Máscara para coleta dos gases expirados.



Figura 2. Aparelho analisador de gases expirados.



Figura 3. Tela para análise dos gráficos respiratórios.



O teste foi realizado em uma esteira utilizando protocolo de rampa individualizado objetivando 8 a 12 minutos de exercício. A finalização do exercício é sintoma limitante, a pedido do paciente, e então é dado início à fase de recuperação do exame, com redução gradual da velocidade da esteira, com análise dos parâmetros de recuperação. No primeiro minuto pós- exercício a velocidade da esteira é reduzida em 50% da máxima atingida e o aclave da rampa é neutralizado. A velocidade é então reduzida em 10% a cada 20 segundos, terminando o exame no quarto minuto após o exercício.

As variáveis do TECP analisadas foram:

1. Consumo máximo de oxigênio alcançado (VO_2 máximo) em mL/Kg/min
2. Tempo para atingir o VO_2 máximo em minutos
3. Eficiência ventilatória para eliminação de gás carbônico (VE/VCO2 slope)

4. Tempo de redução de 50% do consumo máximo de oxigênio ($T_{1/2}$) em segundos
5. Potência máxima
6. Frequência cardíaca ao esforço máximo (FC máxima) em batimentos por minuto (bpm)
7. Frequência cardíaca em repouso em bpm
8. Reserva da frequência cardíaca (diferença, em bpm, entre a frequência cardíaca em repouso antes do exercício e a frequência cardíaca ao esforço máximo)
9. Percentual da reserva da frequência cardíaca
10. Frequência cardíaca no primeiro minuto após o exercício em bpm
11. Frequência cardíaca no segundo minuto após o exercício em bpm

O VO_2 foi registrado a cada respiração com um circuito de exercício (Metasoft, Micromed Brazil). O pico de VO_2 máximo foi definido como a mais alta média de VO_2 de oito respirações durante os últimos 20 segundos de exercício²⁵. A frequência cardíaca máxima foi registrada no pico do exercício. A reserva da frequência cardíaca foi calculada como a diferença entre a frequência cardíaca máxima e a frequência cardíaca de repouso antes do exercício¹⁵⁰. O VE/VCO_2 slope foi medido durante o exercício, assim como o tempo de atingir o VO_2 máximo e a potência máxima. Durante o período de recuperação, a frequência cardíaca do paciente foi registrada no primeiro e segundo minutos após o exercício, como sugerido por Jae e cols¹⁵⁰. As diferenças entre a frequência cardíaca máxima e as frequências cardíacas no primeiro e segundo minutos pós-esforço foram analisadas. A cinética de recuperação do VO_2 foi medida como o tempo requerido em segundos para reduzir o VO_2 máximo em 50% durante o tempo de recuperação ($T_{1/2}$), como sugerido por Cohen-Solal e cols¹⁴⁷.

Os exames foram realizados sempre pelo mesmo profissional médico, em ambiente adequado com todos os equipamentos de emergência e equipe de suporte treinada.

3.4.4 Avaliação ecocardiográfica:

Foram realizados exames ecocardiográficos modo M, bidimensional e Doppler com mapeamento de fluxo a cores para excluir cardiopatias. Todos os exames foram

realizados por profissional habilitado e experiente em aparelho Vivid da GE (General Electric Corporate)

3.4.5 Análises estatísticas

Os casos e controles foram pareados segundo a idade, considerando um intervalo de um ano para mais e para menos na idade do caso para pareamento com o controle, sexo e condição de diabetes. Na análise dos dados foram comparados os casos e controles para observação da distribuição dos grupos após o pareamento, para isso os grupos foram comparados utilizando o teste qui-Quadrado de Pearson na comparação das variáveis sexo e condição de diabetes, e na comparação da média da idade entre os grupos foi utilizado o teste T de student. Para as variáveis do parâmetro da ergoespirometria foi testada a normalidade pelo teste de komogorov-Smirnov. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal foi aplicada uma transformação logarítmica para a realização do teste paramétrico. Na comparação dos parâmetros da ergoespirometria em relação aos grupos casos e controle foi estimado o parâmetro β de uma regressão linear (valor da diferença média entre os grupos) com seus respectivos intervalos de confiança ao nível de 95% e testada a hipótese de significância do parâmetro da regressão. A significância estatística adotada no estudo foi de 5% ($p < 0,05$) e o software utilizado na análise foi o Stata versão 14.0.

3.4.6 Aspectos éticos

Essa pesquisa seguiu os princípios que regem o Código de Ética Médica e as normas vigentes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE com o parecer de número 2.419.063.

Todos os participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, não tendo sido submetidos a qualquer tipo de procedimento que pudesse acarretar dano ou constrangimento (APÊNDICE B).

3.4.6.1 Riscos:

Durante o teste ergoespiométrico há o risco de evento cardiológico (angina do peito, arritmia cardíaca ou infarto agudo do miocárdio), porém o mesmo é remoto já que pacientes com doença cardiovascular manifesta foram excluídos na seleção do estudo e o médico responsável pelo exame está presente durante todo o tempo em sala equipada com todos os aparelhos para reanimação caso seja necessário. Risco também de queda que é minimizado pois o paciente pode pedir a interrupção do exame a qualquer momento do mesmo, sendo respeitado seu limite físico e vontade individual.

3.4.6.2 Benefícios:

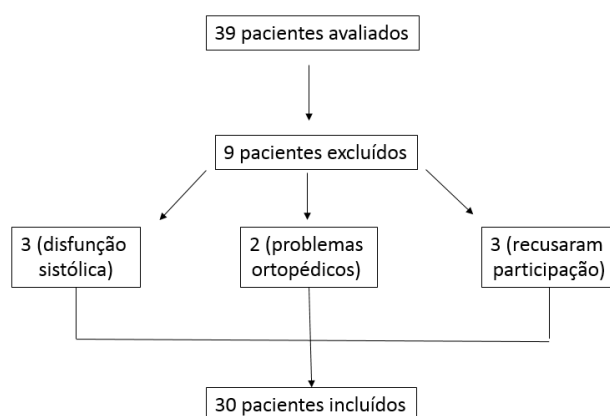
Os pacientes são avaliados quanto a alterações cardiovasculares que possam estar presentes devido à acromegalia e são monitorizados e tratados caso ocorram alterações que tragam risco cardiovascular.

4 – RESULTADOS

4.1 Características dos pacientes acromegálicos

Trinta e nove pacientes foram recrutados para participar do estudo. Nove foram excluídos: três por apresentarem fração de ejeção < 50%, dois por problemas ortopédicos que os impedia de andar na esteira ergométrica e quatro por recusarem participação devido a motivos pessoais (Figura 4).

Figura 4. Algoritmo de seleção de pacientes



As características dos pacientes estão apresentadas na tabela 1. Trinta adultos (10 homens e 20 mulheres, idade média de $46,5 \pm 15,1$ anos) preencheram os critérios de inclusão. Treze (43%) eram diabéticos, 16 (53%) eram hipertensos e 14 (46,6%) tinham dislipidemia. O índice de massa corpórea médio foi $31,3 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$. Quase todos os pacientes, com exceção de três deles, estavam acima do peso corporal normal, e mais da metade (53%) eram obesos.

Apenas onze pacientes (36,7%) tinha controle hormonal da doença, definido como um IGF1 normal, ajustado para a idade e gênero e GH suprimido ($< 1 \text{ } \mu\text{g/L}$) após uma sobrecarga de 75g de glicose via oral (TOTG)^{3,5}. Desses, sete obtiveram cura após a cirurgia transesfenoidal e quatro estavam em uso de análogos da somatostatina como monoterapia ou em combinação com cabergolina. Todos os pacientes com descontrole hormonal estavam em uso de análogos da somatostatina como monoterapia ou em combinação com cabergolina, exceto dois que foram recém-diagnosticados. Os níveis

médios de IGF1 foram $19,8 \pm 60,9$ ng/ml e $720,5 \pm 484,4$ ng/ml para os pacientes controlados e não-controlados, respectivamente.

Tabela 1. Características dos 30 pacientes com acromegalia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE

Características	Casos (n = 30)
Idade, media em anos (DP)	46,5 ± 15,1
Homens, n (%)	10 (33,3%)
Mulheres, n (%)	20 (66,7%)
Obesidade, n (%)	16 (53%)
Diabetes, n (%)	13 (43%)
Hipertensão, n (%)	16 (53%)
Dislipidemia, n (%)	14 (46,6%)
Doença controlada (%):	11 (36,7%)
Cura cirúrgica, n	7
Com análogos da somatostatina com ou sem cabergolina, n	4
Doença não controlada (%):	19 (63,3%)
Sem cirurgia, n	4
Com análogos da somatostatina com ou sem cabergolina, n	17

Média ±DP

O grupo controle foi pareado para idade, gênero e presença de diabetes mellitus. Vinte e três casos foram pareados com três controles cada, cinco casos com 2 controles cada e dois casos com um controle cada (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das características relacionadas ao pareamento dos pacientes acromegálicos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e controles sem acromegalia.

Características	Casos (n = 30)	Controles (n = 81)	p-valor
Sexo			
Masculino	10 (33,3%)	29 (35,8%)	0,809
Feminino	20 (66,7%)	52 (64,2%)	
Idade			
Média ± dp	46,5 ± 15,1	45,9 ± 15,0	0,855
Diabetes Mellitus			
Sim	13 (43,3%)	24 (29,6%)	0,174
Não	17 (56,7%)	57 (70,4%)	

Teste qui-Quadrado de Pearson

4.2 Parâmetros cardiopulmonares do teste ergoespiométrico

Os parâmetros do teste de exercício cardiopulmonar estão expostos na Tabela 3. Comparando os resultados do TECP entre os grupos, a potência máxima foi significativamente diminuída em pacientes com acromegalia ($3,25 \pm 1,45$ vs. $4,69 \pm 2,08$; $p = 0.01$). Não houve diferença estatisticamente significativa na média dos valores de VO₂ máximo (24.9 ± 9.6 vs 27.8 ± 9.1 ; $p = 0.149$). Os pacientes acromegálicos demoraram menos tempo para atingir o VO₂ máximo quando comparados com o grupo controle ($7,79 \pm 2,31$ vs. $9,08 \pm 1,65$, respectivamente; $p=0.001$).

Analisando outras variáveis fisiológicas como a razão ventilação sobre excreção de gás carbônico (VE/VCO₂ slope), houve uma diferença estatisticamente significativa, com maiores valores no grupo de acromegálicos ($7,79 \pm 2,31$ vs. $9,08 \pm 1,65$, respectivamente; $p=0.001$) (Figura 5). Em relação à cinética de recuperação da captação de oxigênio, o tempo gasto no período pós-exercício para reduzir em 50% o VO₂ máximo atingido ($T_{1/2}$) foi menor no grupo controle. Valores médios de $T_{1/2}$ foram estatisticamente diferentes entre os grupos; pacientes acromegálicos gastaram mais tempo para reduzir o VO₂ máximo em 50% no período de recuperação ($142,7 \pm 30,0$ vs. $104,4 \pm 18,0$ segundos, respectivamente, $p < 0.001$) (Figura 6).

Tabela 3. Parâmetros da ergoespirometria comparados entre pacientes acromegálicos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco e controles sem acromegalia.

Parâmetros	Casos (n = 30)	Controles (n = 81)	Diferença (IC 95%) (Coeficiente β) ^a	p-valor
VO ₂ Máxima	24,9 ± 9,6	27,8 ± 9,1	-2,88 (-6,80 a 1,04)	0,149
Tempo de VO ₂ Máxima (em minutos)	7,79 ± 2,31	9,08 ± 1,65	-1,29 (-2,07 a -0,51)	0,001 ^b
VE/VCO ₂ slope	36,4 ± 5,1	30,7 ± 4,3	5,65 (3,73 a 7,58)	<0,001 ^b
T1/2 (em segundos)	142,7 ± 30,0	104,4 ± 18,0	38,3 (28,9 a 47,6)	<0,001 ^{bc}
Potência máxima	3,25 ± 1,45	4,69 ± 2,08	-1,44 (-2,26 a -0,62)	0,001
Reserva da frequência cardíaca	72,3 ± 18,4	83,7 ± 21,9	-11,3 (-20,2 a -2,42)	0,013 ^b
% de Reserva da frequência cardíaca	46,9 ± 8,6	50,8 ± 9,2	-3,19 (-7,74 a -0,08)	0,046 ^b
Diferença entre a FC máxima e a do 1º min pós esforço (bpm)	23,6 ± 11,1	23,9 ± 8,4	-0,23 (-4,13 a 3,67)	0,907
Diferença entre a FC máxima e a do 2º min pós esforço (bpm)	38,7 ± 12,0	41,4 ± 11,4	-2,69 (-7,6 a 2,21)	0,279

^a Referência o grupo controle – regressão linear

^b Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

^c Significância estatística de variável com transformação logarítmica

bpm – batimentos por minuto; min – minutos; FC – frequência cardíaca

Figura 5. Comparação do VE/VCO₂ slope médio entre casos e controles.

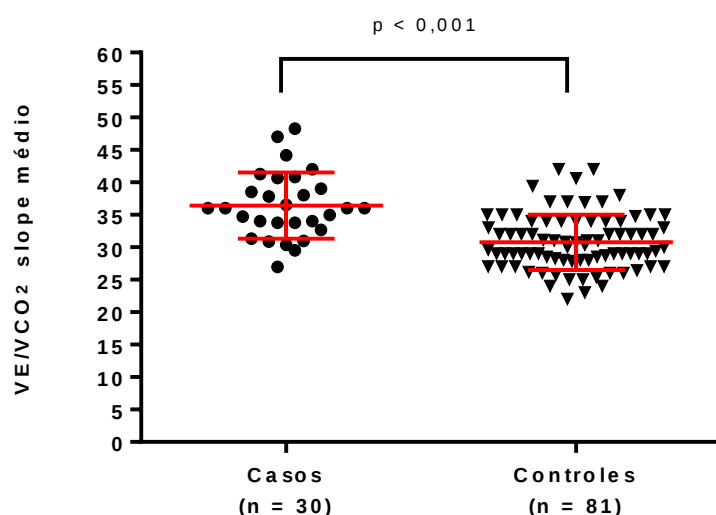
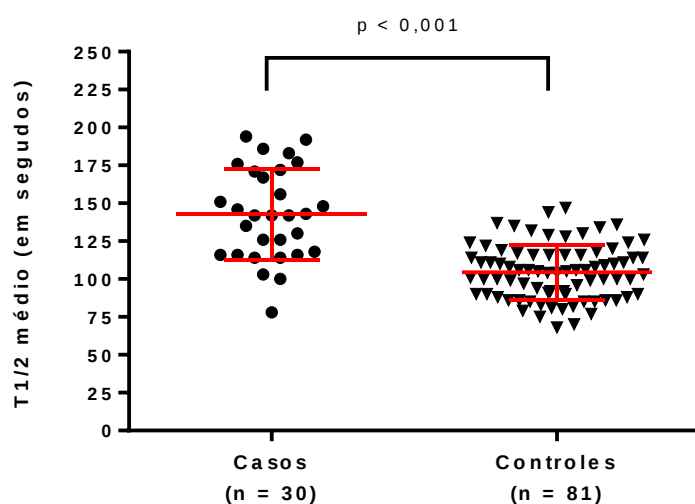


Figura 6. Comparação do T1/2 médio entre casos e controles.



4.3. Parâmetros de função autonômica do teste ergoespiométrico

Com relação às medidas de frequência cardíaca (FC), pacientes acromegálicos tiveram menor incremento de FC desde o repouso até o exercício máximo (reserva de frequência cardíaca e percentual da reserva da frequência cardíaca) quando comparados com o grupo controle ($72,3 \pm 18,4$ vs. $83,7 \pm 21,9$ batimentos por minuto (bpm); $p = 0,013$ e $46,9 \pm 8,6$ vs. $50,8 \pm 9,2$ bpm; $p = 0,046$, respectivamente). Na fase de recuperação, no entanto, não houve diferença da frequência cardíaca de recuperação entre os grupos no primeiro ou segundo minuto pós-exercício ($23,6 \pm 11,1$ vs $23,9 \pm 8,4$ bpm; $p = 0,907$ e $38,7 \pm 12,0$ bpm; $p = 0,279$, respectivamente).

4.4. Comparação dos parâmetros do teste ergoespirométrico entre pacientes acromegálicos controlados e não-controlados

Por fim, dividimos os pacientes acromegálicos entre controlados e não-controlados (Tabela 4) e não observamos diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros do TECP.

Tabela 4. Comparação dos parâmetros da ergoespirometria entre casos de acromegalia com e sem doença controlada.

Parâmetros	Controlada (n = 11)	Não controlada (n = 19)	p-valor
VO ₂ máximo	23,3 ± 11,3	24,4 ± 7,3	0,763
Tempo de VO ₂ máximo (em minutos)	6,79 ± 1,98	8,44 ± 2,47	0,078
VE/VCO ₂ slope	36,4 ± 5,1	35,4 ± 5,1	0,613
T1/2 (em segundos)	139,9 ± 36,0	144,5 ± 27,7	0,711
Potência máxima	3,35 ± 1,76	3,18 ± 1,40	0,782
Reserva da frequência cardíaca	70,4 ± 20,6	71,8 ± 18,1	0,851
% de Reserva da frequência cardíaca	47,7 ± 9,0	46,7 ± 9,4	0,843
Diferença entre a FC máxima e a do 1º min pós esforço (bpm)	23,6 ± 9,4	24,3 ± 13,3	0,886
Diferença entre a FC máxima e a do 2º min pós esforço (bpm)	37,2 ± 7,9	39,2 ± 14,8	0,767

^a Associação estatisticamente significativa (p < 0,05)

bpm – batimentos por minuto; min – minutos; FC – frequência cardíaca

5 DISCUSSÃO

Disfunção cardiopulmonar e autonômica cardíaca são conhecidos fatores preditores de desfechos cardiovasculares desfavoráveis e aumento de mortalidade^{147,152,153}. Apesar deste conhecimento, a análise desses parâmetros tem sido pouco estudada nessa população específica. No presente estudo, que compara parâmetros do teste ergoespirométrico entre pacientes acromegálicos e controles sem acromegalia, identificou-se um pior perfil prognóstico em acromegálicos em relação à potência máxima, à eficiência ventilatória, ao tempo de recuperação do VO₂ após o exercício e à reserva da frequência cardíaca.

5.1 Capacidade funcional

No nosso estudo não encontramos diferença significativa nos valores de VO₂ máximo entre acromegálicos e controles ou entre pacientes acromegálicos quando analisamos a coorte de acromegálicos em relação ao controle da doença, se controlados ou não controlados. Não há estudos na literatura avaliando VO₂max com controles pareados que sirvam de comparação para este achado.

O TCPE tem se tornado o pilar da estratificação de risco para pacientes com insuficiência cardíaca²¹. O pico de consumo de oxigênio (VO₂) foi a primeira variável do TCPE a demonstrar valor prognóstico e é ainda a mais frequente variável analisada na prática clínica^{21,24,145,154}. A captação de oxigênio se eleva com o aumento da intensidade do exercício e o pico de VO₂ representa a mais alta taxa de captação de oxigênio atingida²¹.

5.2 Eficiência ventilatória

Outros parâmetros obtidos durante o TCPE têm demonstrado, recentemente, valor prognóstico. Por causa da riqueza de informações que o TCPE oferece, explorar a utilidade prognóstica de parâmetros adicionais é importante¹⁷.

Não há estudo na literatura, até o presente momento, que tenha analisado a eficiência ventilatória na acromegalia. Nosso estudo achou maiores valores desta curva nos pacientes acromegálicos quando comparados com controles ($36,4 \pm 5,1$ vs. $30,7 \pm$

4.3; $p < 0,001$). Ainda, vários estudos definem que um valor de VE/VCO_2 slope de aproximadamente 34 é um valor limite para pior prognóstico^{17,24,145,147} e a média dos valores na nossa coorte de acromegálicos foi mais alta que este limiar, sugerindo risco cardiovascular.

Muitas investigações têm mostrado que a eficiência ventilatória, tipicamente expressa como ventilação minuto/produção de gás carbônico (VE/VCO_2) slope, é um forte marcador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Curiosamente, esta variável ainda tem significância prognóstica, mesmo quando a performance não está seriamente comprometida^{21,24,145,155}. A ineficiência ventilatória durante o exercício prevê mortalidade na IC mesmo na presença de pico de VO_2 máximo normal^{22,145}. Pacientes com curvas acima do limite do normal tem uma pior tolerância ao exercício e um pior prognóstico^{21,147}.

5.3 Cinética de recuperação da captação de oxigênio após o exercício

Não há estudos na literatura avaliando a cinética de recuperação do VO_2 na acromegalia. Neste estudo, pacientes acromegálicos apresentaram $T_{1/2}$ mais prolongado quando comparados com controles ($142,7 \pm 30,0$ vs. $104,4 \pm 18,0$ segundos).

Padrões de troca de gases imediatamente após o exercício (período de recuperação) oferecem informação valiosa em relação a consequências metabólicas da exposição ao exercício, integridade dos sistemas cardíaco e pulmonar e gravidade da doença^{25,26}. A recuperação do VO_2 é tipicamente calculada como uma fração do pico de VO_2 que foi recuperada em um determinado período pós-exercício, e uma recuperação mais rápida está associada a melhor função fisiológica. A taxa de recuperação do VO_2 é informativa porque seu valor reflete a integração de vários eventos fisiológicos como adequação do transporte de oxigênio e capacidade oxidativa da musculatura esquelética^{25,26,154}.

O $T_{1/2}$ é o tempo gasto para o VO_2 diminuir 50% do seu valor de pico¹⁴⁹. Uma recuperação prolongada de VO_2 ($T_{1/2}$) anormal está associada com capacidade aeróbica inferior¹⁵⁰, limiar ventilatório precoce¹⁵⁶, presença de disfunção de ventrículo esquerdo¹⁵⁴ e status funcional ruim^{25,26}. Ainda, pacientes com IC que persistem com altos valores de VO_2 nos primeiros minutos do período de recuperação pós-exercício se apresentam com maior taxa de mortalidade do que aqueles que exibem uma diminuição mais rápida do

consumo de oxigênio^{25,26}. Importante, o atraso na recuperação do VO_2 pós-exercício é facilmente reconhecido, não invasivo e prevê resultados desfavoráveis na IC²⁶.

Esta capacidade aeróbica prejudicada pode ser um fator de risco adicional para pior prognóstico cardiovascular em pacientes acromegálicos, mesmo sem disfunção sistólica.

5.4 Disfunção autonômica

O sistema nervoso autonômico (SNA) cardíaco modula a eletrofisiologia cardíaca normal³⁴. Há uma relação significativa entre o desequilíbrio do SNA e a mortalidade cardiovascular, incluindo morte súbita^{34,150}.

Durante o teste de exercício cardiopulmonar, a ativação do sistema nervoso simpático aumenta a frequência cardíaca linearmente com a carga de exercício e a demanda de oxigênio. A inabilidade da frequência cardíaca de aumentar o débito cardíaco para corresponder às demandas metabólicas durante o exercício tem sido definida como incompetência cronotrópica (ou reserva da frequência cardíaca reduzida) e pode significar anormalidades no balanço autonômico¹⁵⁷ e sua presença está associada com um maior risco de doença arterial coronariana e mortalidade³⁰.

Na fase de recuperação, a ativação do sistema nervoso parassimpático diminui a frequência cardíaca. Entre pacientes submetidos a eletrocardiograma durante o exercício, uma lenta recuperação da FC após o exercício pode refletir reativação parassimpática atenuada e é um marcador de atividade parassimpática reduzida e um preditor de mortalidade por todas as causas^{32,34,36,157}.

Poucos estudos investigaram o desequilíbrio simpático-vagal em pacientes com acromegalia³⁴⁻³⁶. Dural e cols³⁴ investigaram alguns parâmetros de funções autonômicas cardíacas em pacientes com acromegalia comparados com pessoas normais. Eles apontaram que a FC máxima e a recuperação da frequência cardíaca no primeiro, segundo e terceiro minuto após o exercício eram significativamente maiores no grupo controle e todos os parâmetros autonômicos cardíacos, incluindo variação da FC, persistiram alterados em acromegálicos comparados com controles saudáveis mesmo quando diabéticos foram excluídos da análise. Comunello e cols³⁵ também encontraram uma variabilidade reduzida da FC na população acromegálica, independente da

presença de diabetes. Da mesma forma, o estudo de Resmini e cols³⁶ evidenciou que o desequilíbrio simpático-vagal foi maior em acromegálicos do que em pessoas normais e que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes acromegálicos não tratados e aqueles em uso de análogos da somatostatina.

Em nosso estudo, pacientes acromegálicos apresentaram menor incremento da FC desde o repouso até o exercício máximo do que os controles (reserva da frequência cardíaca, $72,3 \pm 18,4$ vs. $83,7 \pm 21,9$ bpm; $p = 0.013$ e percentual da reserva cardíaca $46,9 \pm 8,6$ vs. $50,8 \pm 9,2$ bpm; $p = 0.046$), sugerindo uma ativação simpática reduzida durante o exercício. Apesar de haver diferença na reserva da FC, não houve diferença entre a população acromegálica e os controles na FC de recuperação no primeiro ou segundo minuto pós-exercício. Esses resultados estão em desacordo com aqueles relatados por Dural e cols³⁴ e Resmini e cols³⁶, nos quais esses valores estão significativamente maiores em acromegálicos quando comparados com controles.

5.5 Comparação entre acromegálicos com e sem controle da doença

Comparando pacientes acromegálicos controlados com não-controlados, nós não encontramos diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros do TCPE, seja por parâmetros cardiopulmonares como VO₂max, VE/VCO₂ slope ou T ½, ou por parâmetros de disfunção autonômica como reserva da FC ou recuperação da FC pós-esforço. Não há estudos na literatura que sirvam de comparação para os nossos dados, pois os estudos descritos acima avaliaram o efeito do tratamento com ASs no VO₂max, mas não compararam pacientes controlados e não-controlados. Nos estudos de Giustina e cols¹⁴ e Manelli e cols¹⁵¹, inclusive, foi usada apenas uma dose de medicação e a melhora do VO₂max pode ter sido um efeito direto desta. Assim, o estudo atual é o primeiro a demonstrar que pacientes acromegálicos, com ou sem controle da doença, não apresentam diferença nos valores de VO₂ máximo ou em qualquer outro parâmetro do TCPE.

Isto pode ser explicado pelo diagnóstico e tratamento tardios e atraso em controlar a doença na nossa população, o que pode afetar a estrutura cardíaca de uma maneira irreversível. Estes pacientes devem, portanto, serem seguidos periodicamente para avaliarmos se haverá melhora desses parâmetros naqueles com doença controlada.

Vários estudos utilizando ecocardiograma e ressonância magnética demonstraram melhora na estrutura e função cardíaca após o tratamento cirúrgico ou

medicamentoso da acromegalia^{5,7}. Três estudos citados previamente realizaram TCPE em pacientes acromegálicos pré e pós uso de análogos da somatostatina^{14,20,151}.

Giustina e cols¹⁴ avaliaram dez pacientes com acromegalia ativa e observaram que, comparados aos controles, pacientes acromegálicos tem menor potência, ventilação minuto, VO₂ e VCO₂ no esforço máximo e que estes parâmetros melhoraram após uma infusão contínua de octreotida durante 24h. Thomas e cols²⁰ avaliaram 12 pacientes com acromegalia ativa antes e depois de 3 e seis meses de octreotida LAR 30mg por via intramuscular por 4 semanas e achou que valores iniciais de VO₂ máximo eram menores que valores medidos no laboratório para controles saudáveis. Esses valores não tiveram uma mudança significativa após 3 ou 6 meses de terapia. Manelli e cols¹⁵¹ estudaram dez acromegálicos antes e após 7 e 14 dias de uma injeção de lanreotida 30mg de liberação lenta. Eles acharam uma diminuição na frequência cardíaca e um aumento significativo no VO₂ máximo no sétimo e décimo quarto dia. A potência também aumentou significativamente em relação à linha de base no sétimo e decimo quarto dia do estudo. Não houve grupo controle neste estudo.

5.6 Limitações

A demonstração de parâmetros de mau prognóstico cardiovascular do TCPE em pacientes com acromegalia é o achado principal do nosso estudo. No entanto, nosso estudo tem algumas limitações. Primeiro, o número de pacientes do estudo foi relativamente pequeno. Segundo, é um estudo transversal e avaliou parâmetros do TCPE e disfunção autonômica cardíaca em um único centro. Terceiro, nós não avaliamos por quanto tempo a acromegalia estava ativa antes do diagnóstico, ou por quanto tempo a doença estava inativa nos casos de sucesso no tratamento. Finalmente, os possíveis efeitos de uma droga específica não foram explorados neste estudo.

6 CONCLUSÕES

- Pacientes com acromegalia tem um maior VE/VCO₂ slope e recuperação do VO₂ após exercício mais lenta do que indivíduos não-acromegálicos mesmo na ausência de disfunção sistólica e isto confere um pior prognóstico cardiovascular
- Eles também apresentaram evidência de disfunção autonômica caracterizada por um menor incremento na frequência cardíaca desde o repouso até o exercício máximo.
- Não houve diferença nos parâmetros estudados entre pacientes acromegálicos controlados e não-controlados.
- Estudos prospectivos envolvendo uma maior quantidade de pacientes são necessários para melhor definir o papel da normalização hormonal na disfunção cardiopulmonar e disfunção autonômica cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. Capatina C, Wass JA. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol*. 2015; 226:T141-60
2. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr Pract*. 2011; 17 Suppl 4:1-44.
3. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573
4. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:203-208
5. Ben Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:101-122
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004;25 (1):102–152
7. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20(1):46-62
8. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003;24 (3):272–277
9. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DS, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev*. 2019; 40(1): 268-332
10. Rajasoorya C, Holdaway I, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41 (1):95–102
11. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, Chabre O, François P, Bertherat J, Cortet-Rudelli C, Chanson P; French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(5):645-655
12. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality

- reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4438-4446
13. Low MJ. Neuroendocrinology. In: Melmed S et al. (Eds.). *Williams's textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2011. p. 103-74
 14. 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
 15. Wasserman A. Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest* 1997;112 (4); 1091-101
 16. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, Araújo CG, Milani M, Meneghelo RS, Ferraz AS, Hossri C, Almeida AE, Fernandes-Silva MM, Serra SM. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(5):467-48
 17. Arena R, Myers J, Salman Aslam S, Varughese EB, Peberdy M. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J* 2004;147 (2) :354–60
 18. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, Ashley E, West E, Forman DE, Pinkstaff S, Lavie CJ, Guazzi M. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18 (1) :79–94
 19. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982; 65 (6):1213–1223
 20. Thomas S, Woodhouse L, Pagura S, Ezzat S. Ventilation threshold as a measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56 (3):351–358
 21. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, Coats AJ. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000;21 (2) :154–61
 22. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(10):1883-90

23. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J* 160 2010; (6): 1004-1014
24. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115 (18):2410-2417
25. Bailey CS, Wooster LT, Buswell M, Patel S, Pappagianopoulos PP, Bakken K, White C, Tanguay M, Blodgett JB, Baggish AL, Malhotra R, Lewis GD. Post-exercise oxygen uptake recovery delay: a novel index of impaired cardiac reserve capacity in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6(4):329-339
26. Fortin M, Turgeon PY, Nadreau É, Grégoire P, Maltais LG, Sénéchal M, Provencher S, Maltais F. Prognostic value of oxygen kinetics during recovery from cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2015; 31(10):1259–1265
27. Remígio MI, Santa Cruz F, Ferraz Á, Remígio MC, Parente G, Nascimento I, Brandão D, Dornelas de Andrade AF, de Moraes Neto F, Campos J. The impact of bariatric surgery on cardiopulmonary function: analyzing VO₂ recovery kinetics. *Obes Surg* 2018; 28 (12):4039-4044
28. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995;49(3):225-31
29. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93 (8):1520–1526
30. Lauer MS, Mehta R, PashkowFJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32 (5):1280–1286
31. Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH, Lauer MS. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86 (6): 602-609
32. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341(18):1351-1357

33. Grad C, Zdrengea D. Rate Recovery in patients with ischemic heart disease – Risk factors. *Clujul Med* 2014; 87 (4): 220-225
34. Dural M, Kabakcı G, Cınar N, Erbaş T, Canpolat U, Gürses KM, Tokgözoğlu L, Oto A, Kaya EB, Yorgun H, Sahiner L, Dağdelen S, Aytemir K. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary* 2014;17(2):163-170
35. Comunello A, Dassi F, Martini C, De Carlo E, Mioni R, Battocchio M, Paoletta A, Fallo F, Vettor R, Maffei P. Heart rate variability is reduced in acromegaly patients and improved by treatment with somatostatin analogues. *Pituitary* 2015;18(4):525-534
36. Resmini E, Casu M, Patrone V, Murialdo G, Bianchi F, Giusti M, Ferone D, Minuto F. Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):115–120.
37. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119:3189–202
38. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29–41
39. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sorensen HT, Jorgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:181-190
40. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4268-4275
41. Hoskuldottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 2015; 18:803-807
42. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, Garcia-Dominguez A, Reza-Albarran AA, Cuevas-Ramos D, Melgar V, Talavera J, Rivera-Hernandez AJ, Valencia-Mendez CV, Mercado M & Mexican Acromegaly Registry G. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 101 3997-4004
43. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M & Gilabert M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in

- acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004 151 439-446
44. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K & Maiter D. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007;157 399-409
 45. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31:301–342
 46. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, 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;90:2731–2739
 47. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5369–5376
 48. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA & Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study 392 Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-2734
 49. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12:71–79
 50. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;481–512
 51. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223:327–335
 52. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:1429-1433
 53. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009;30:152-177
 54. Giordano C, Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Galluzzo A, Colao A. Clinical and metabolic effects of first-line treatment with somatostatin analogues or surgery in acromegaly: a retrospective and comparative study. *Pituitary* 2012;15(4):539–551
 55. Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary* 2011;14:231–235

56. Ciresi A, Amato MC, Pivonello R, Nazzari E, Grasso LF, Minuto F, Ferone D, Colao A, Giordano C. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1):E51–E59
57. Romero MJ, Lucas R, Dou H, Sridhar S, Czikora I, Mosieri EM, Rick FG, Block NL, Sridhar S, Fulton D, Weintraub NL, Bagi Z, Schally AV. Role of growth hormone-releasing hormone in dyslipidemia associated with experimental type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:1895–900
58. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*. 2007;13(4):363-72
59. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:505-518
60. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-49
61. Feld S, Hirschberg R. Growth Hormone, the insulin-like growth factor system, and the kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;5:423–480
62. Hansen TK, Møller J, Thomsen K, Frandsen E, Dall R, Jørgensen JO, Christiansen JS. Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(6):E1326–E1332
63. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 1980; 100:41–52
64. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54:137–154
65. Isgaard J, Tivesten A, Friberg P, Bengtsson BA. The role of the GH/IGF-I axis for the cardiac function and structure. *Horm Metab Res* 1999;31:50–54
66. Isgaard J, Nilsson A, Vickman K, Isaksson, OGP. Growth hormone regulates the level of insulin-like growth factor- I mRNA in rats skeletal muscle. *J Endocrinol* 1989;120:107–112
67. Delafontaine P. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 1995;30:825–834
68. Han VK, D’Ercole AJ, Lund PK. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus. *Science* 1987; 236:193–197

69. Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, Douglas PS. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 1996;93:800–809
70. Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamotharan S, Robbins PD, McTiernan CF, Liu JL, Jiang J, Frank SJ, Menon RK. Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2001;276:22892–22900
71. Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pents S. Insulin-like growth factors and insulin increase the contractility of neonatal rat cardiocytes in vitro. *Basic Res Cardiol* 1988;83:647–654
72. Brüel A, Christoffersen TE, Nyengaard JR. Growth hormone increases the proliferation of existing cardiac myocytes and the total number of cardiac myocytes in the rat heart. *Cardiovasc Res* 2007;76(3):400–408
73. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ Cardiovascular Disease in Acromegaly *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017 ;13(2):64-67
74. Castellano G, Affuso F, Conza PD, Fazio S. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:203–15
75. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch. Physiol Biochem.*2008;114:23–37
76. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2018 41(3):419-425
77. Ramos-Levi AM, Marazuela M: Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017; 55:346-359
78. Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic Cardiomyopathy: An Overview of Risk Factors, Clinical Manifestations and Therapeutic Options. *Cardiol Rev.* 2018;26(6):307-311
79. Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Ikiz AO, Itil O, Badak O, Baris N, Cömlekçi A. Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012; 53:299-305
80. Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P. A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients? *Acta Med Scand.* 1988; 223:337-343
81. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev.* 1994; 15:555-573

82. Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, Lombardi G. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:713-721
83. Hurchard H. Anatomie Pathologique lesions et troubles cardiovasculaires de l'acromegalie. *J Praticiens* 1895; 9:249-251
84. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 2004; 3:309-318
85. Sacca L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:660-671
86. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Talini E, Martino E. High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:361-368
87. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Lombardi M, Urbani C, Di Bello V, Cosci C, Sardella C, Talini E, Martino E. Effects of somatostatin analogues on acromegalic cardiomyopathy: results from a prospective study using cardiac magnetic resonance. *J Endocrinol Invest.* 2010;33:103-108
88. Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. The Framingham Heart Study. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;14:85-97
89. Celebi AS, Yalcin H, Yalcin F. Current cardiac imaging techniques for detection of left ventricular mass. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010;8:19
90. Bottini PB, Carr AA, Prisant LM, Flickinger FW, Allison JD, Gottdiener JS. Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient. *Am J Hypertens.* 1995;8:221-228
91. dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Balarini Lima GA, Xavier SS, Pedrosa RC, Neto LV, Gadelha MR. Low Frequency of Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in an Acromegaly Contemporary Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4447-4455
92. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, de Albuquerque AS, Rochitte CE, Nomura CH, Azevedo CF, Jasinowodolinski D, Tassi EM, Medeiros Fde M, Kay FU, Junqueira FP, Azevedo GS, Monte GU, Pinto IM, Gottlieb I, Andrade J, Lima JA, Parga Filho JR, Kelendjian J, Fernandes JL, Iquizli L, Correia LC, Quaglia LA, Gonçalves LF, Ávila LF, Zapparoli M, Hadlich M, Nacif MS, Barbosa Mde M, Minami MH, Bittencourt MS, Siqueira MH, Silva MC, Lopes MM, Marques MD, Vieira ML, Coellho Filho OR, Schwartzman PR, Santos RD, Cury RC, Loureiro R, Cury RC, Sasdelli Neto R, Macedo R, Cerci RJ, de Faria Filho RA, Cardoso S, Naves T,

- Magalhães TA, Senra T, Burgos UM, Moreira Vde M, Ishikawa WY; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Colégio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86
93. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90:29-34
 94. Popielarz-Grygalewicz A, Gąsior JS, Konwicka A, Grygalewicz P, Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W, Dąbrowski M. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease *Int J Endocrinol.* 2018;6935054. doi: 10.1155/2018/6935054
 95. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, D'Errico A, Kourides I, Burman P, Lombardi G, Colao A. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:476-482
 96. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson P. Long-Term Outcome of Patients with Acromegaly and Congestive Heart Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5308-5313
 97. Dutta P, Das S, Bhansali A, Bhadada SK, Rajesh BV, Reddy KS, Vaiphei K, Mukherjee KK, Pathak A, Shah VN. Congestive heart failure in acromegaly: A review of 6 cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:987-990
 98. Mantri NM, Amsterdam E, Tan M, Singh GD. Power Failure: Acromegalic Cardiomyopathy. *Am J Med.* 2016;129:674-677
 99. Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, Fukumoto Y, Libby P, Schoen FJ. Activated myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix re- modeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 2001;104:2525–2253
 100. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi, G. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3196–3201
 101. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:71–75
 102. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, Bleeker GB, Holman ER, Corssmit EP, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Uncontrolled

- acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 2006;16:101–107
103. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*. 1992; 13(1):51-6
 104. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, Pedrosa RC, Gadelha MR. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 2016; 19(6):582–589
 105. Colao A. 5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best Pract. Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:S31–8
 106. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. 1970;39:1–16
 107. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:61–67
 108. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, et al. Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol*. (2012)167:189-198
 109. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018 ;178(5):459-4
 110. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary* 2016; 19:251-261
 111. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:89-95
 112. McCabe J, Ayuk J, Sherlock M. Treatment Factors That Influence Mortality in Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016; 103:66-74
 113. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jul;179(1):59-71
 114. Bogazzi F, Colao A, Rossi G, Lombardi M, Urbani C, Sardella C, Iannelli A, Scattina I, Manetti L, Del Sarto S, Pivonello R, Grasso LF, Lupi I, Auriemma RS, Lombardi G & Martino E. Comparison of the effects of primary

- somatostatin analogue therapy and pituitary adenomectomy on survival in patients with acromegaly: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013 169 367-376
115. Ritvonen E, Loyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, Kauppinen-Makelin R & Schalin-Jantti C. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer* 2016 23 469-480
 116. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, Jallad RS, Musolino NR, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Junior A, Vilar L, Faria Mdos S & Gadelha MR. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011 55 725-726
 117. Nomikos P, Buchfelder M & Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005 152 379-387
 118. Dallapiazza RF & Jane JA, Jr. Outcomes of endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015 44 105-115
 119. Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76:399-406
 120. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary* 2016; 19(3):235-47
 121. Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17:579-588
 122. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, Fleseriu M, van der Lely AJ, Farrall AJ, Hermosillo Resendiz K, Ruffin M, Chen Y, Sheppard M, Pasireotide CSG. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:791-799
 123. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:875-884
 124. Kasuki L, Vieira Neto L, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine* 2014; 46:220-225

125. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF, Melmed S, Acromegaly Consensus G. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:243-248
126. Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Endocrine S. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3933-3951
127. Kopchick JJ. Discovery and mechanism of action of pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 Suppl 2:S21-25
128. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, Dimaraki EV, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342:1171-1177
129. Abu Dabrh A, Asi N, Farah W, Mohammed K, Wang Z, Farah M, Prokop L, Katznelson L, Murad M. Radiotherapy vs. Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract* 2015:1-33
130. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:800-804
131. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1613-1617
132. Franzin A, Spatola G, Losa M, Picozzi P, Mortini P. Results of gamma knife radiosurgery in acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012; 2012:342034
133. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3419- 3426
134. De Marinis L, Bianchi A, Mazziotti G, Mettimano M, Milardi D, Fusco A, Cimino V, Maira G, Pontecorvi A, Giustina A. The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary*. 2008;11:13-20
135. Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Saccà L, Lombardi G. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:790-793

136. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1975 Aug;112(2):219-49
137. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2012;126(18):2261-74
138. Araújo CG, Herdy AH, Stein R. Maximum oxygen consumption measurement: valuable biological marker in health and in sickness. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):e51-e3
139. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2015; 40 (8): 322-72
140. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1758–64.
141. Lipkin DP, Jones DA, Round JM, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187–95
142. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CS, Ommen SR. Prognostic utility of metabolic exercise testing in minimally symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(10):1494-8
143. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83: 778–86
144. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-42
145. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1585-90
146. Ritt LE, Carvalho AC, Feitosa GS, Pinho-Filho JA, Andrade MV, Feitosa-Filho GS, et al. Cardiopulmonary exercise and 6-min walk tests as predictors of quality of life and long-term mortality among patients with heart failure due to Chagas disease. *Int J Cardiol.* 2013;9(4):4584-5

147. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995;91:2924-32
148. Wiener DH, Fink LI, Maris J, Jones RA, Chance B, Wilson JR. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 1986;73:1127-36
149. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, Nikolaou C, Tsagalou E, Sakellariou D, Terovitis I, Papazachou O, Drakos S, Papamichalopoulos A, Roussos C. Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:685-692
150. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Zaccardi F, Choi YH, Fernhall B, Carnethon M, Franklin BA. Exercise heart rate reserve and recovery as predictors of incident type 2 diabetes. *Am J Med* 2016; 129(5):536.e7-536.e12
151. Manelli F, Desenzani P, Boni E, Bugari G, Negrini F, Romanelli G, Grassi V, Giustina A. Cardiovascular effects of a single slow release lanreotide injection in patients with acromegaly and left ventricular hypertrophy. *Pituitary* 1999; 2(3):205–210
152. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, Lima JAC, Bluemke DA; DCCT/EDIC. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61 (4): 447–454
153. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta J, Hunninghake G, Celli B; BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:155–161
154. Tanabe Y, Takahashi M, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1228–1236
155. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, Florea V, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;103 (7) :967–972
156. Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* 1999;116:808-13
157. Villeda-Beltrán-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jiménez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus

continuous exercise on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol* 2017;244:17-23

APÊNDICE A - FORMULÁRIO PROJETO DE PESQUISA ACROMEGALIA

Paciente:			
Data de nascimento:			
Sexo:			
Idade:			
Peso:			
Altura:			
IMC			
Comorbidades e medicações	DM()		
	HAS ()		
	Tabagismo ()		
	Dislipidemia()		
Data do início dos sintomas:			
Data da cirurgia:			
Medicação:	Dose	Tempo de uso	
Análogo da somatostatina			
Pegvisomant			
Cabergolina			
Radioterapia ()	Data:		
Panhipopituitarismo:	Medicação:		
Hipotireoidismo ()			
Hipogonadismo ()			
Hipocortisolismo ()			
Diabetes insipidus ()			
IGF1:			
GH:			
Glicemia:			
HbA1C:			
T4 livre;			
Testosterona:			
Cortisol:			
Estradiol:			
Doença controlada ()			
PA em repouso:			
FC em repouso:			
CT			
HDL			
LDL			
TG			
TAMANHO TUMOR			
NODULO TIREOIDE			

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução 466/12

Convidamos o (a) Sr.(a) para participar como voluntário(a) da pesquisa PERFORMANCE CARDIOPULMONAR E DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS que está sob a responsabilidade da pesquisadora Barbara Guiomar Sales Gomes da Silva, Av. Visconde de Jequitinhonha, 2616/501, Boa Viagem Recife-PE CEP 51130-020, 81-987923657, email – barbarasgomes@hotmail.com – inclusive ligações a cobrar - e está sob a orientação de Dr Lucio Vilar Rabelo Filho – fone 21263721 e email: lvilarf@gmail.com

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O sr (a) é portador (a) de um nódulo no cérebro chamado somatotropinoma. Este nódulo produz um hormônio chamado hormônio de crescimento, e a síndrome resultante do excesso deste hormônio é chamada de acromegalia.

Pacientes que são portadores deste tumor são tratados com cirurgia no cérebro para retirada do tumor e, caso necessário, uma medicação injetável em via subcutânea

uma vez por mês, e a pesquisa vai avaliar se estes pacientes tem risco de problemas no coração como infarto e arritmias e se, quando o tratamento é adequado, este risco diminui.

Pacientes que tem este nódulo podem ter problemas no coração e o objetivo desta pesquisa é avaliar se o sr (a) tem alguma alteração no coração e se o sr(a) está com alguma dificuldade de realizar atividades habituais através de um teste de esforço físico.

Serão coletados 20 ml de sangue de uma veia do braço após garroteamento para coleta de exames de laboratório. Será realizado também um ecocardiograma (que é como uma ultrassonografia do coração) e um exame na esteira ergométrica com eletrocardiograma durante o esforço.

RISCOS diretos para o voluntário – desconforto no momento da coleta de sangue na veia do braço. Durante o teste ergoespirométrico há o risco de evento cardiológico (angina do peito, arritmia cardíaca ou infarto agudo do miocárdio), porém o mesmo é remoto já que pacientes com doença cardiovascular manifesta serão excluídos na seleção do estudo e o médico responsável pelo exame estará presente durante todo o tempo em sala equipada com todos os aparelhos para reanimação caso seja necessário. Risco também de queda que será minimizado pois o(a) sr(a) pode pedir a interrupção do exame a qualquer momento do mesmo, sendo respeitado seu limite físico e vontade individual. BENEFÍCIOS – O(A) sr (a) será avaliado (a) quanto a alterações cardiovasculares que possam estar presentes devido à acromegalia e será monitorizado(a) e tratado(a) caso ocorram alterações que tragam risco de infarto ou arritmia do coração.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal sob a responsabilidade do pesquisador no endereço acima informado pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço:

(Avenida da Engenharia s/n –1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 –e-mail: cepccs@ufpe.br).

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO(A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo PERFORMANCE CARDIOPULMONAR E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS como voluntário (a).

Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelo(a) pesquisador(a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.

Nome:

Assinatura:

Nome:

Assinatura:

APÊNDICE C – BASES DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS

APÊNDICE C – BASE DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS PACIENTES ACROMEGÁLICOS									
Pacientes	VO2 max (ml/kg/min)	Tempo de VO2max (min)	VE/VCO2 slope	T ½ (seg)	Potência Máxima	Reserva da FC (bpm)	Percentual da reserva da FC	FC de rec 1º min	FC de rec 2º min
G5064	17,7	04:49	33,75	126	2,64	63	39,13043	16	36
D5650	43,98	12:09	34,96	100	6,5	74	42,52874	21	33
A5104	28,2	07:19	39	142	3,15	66	40,2439	22	39
T5044	23,1	06:39	44,18	171	2,71	89	48,36957	19	33
A5677	19,5	08:59	34	146	2,95	64	45,39007	31	36
J4602	30,0	11:29	30,97	130	4,11	98	57,30994	43	59
R5233	44,7	07:16	30,4	88	5,34	101	54,30108	25	35
C5103	21,9	05:39	42,03	194	2,95	51	40,47619	26	36
B5675	33,94	08:19	36	116	5,77	73	44,24242	23	49
R5106	9,0	06:51	36	114	2,88	94	52,22222	27	45
S5147	25,8	07:46	37,83	151	3,1	110	58,51064	56	50
M5292	29,3	10:39	40,82	172	3,66	51	33,77483	21	40
M5205	31,7	11:42	33,75	103	6,01	71	41,04046	38	62
G5266	27,8	08:36	36,5	118	4,51	74	49,00662	26	36
M9999	15,1	06:07	32	142	1,91	35	26,71756	19	26
M5062	48,3	09:59	40,68	116	3,85	90	47,61905	19	52
C5619	38,12	09:29	38	135	5,73	96	57,48503	26	47
L5505	18,84	04:30	47	167	2,08	66	50	-2	20
E5439	24,76	09:39	30,88	126	2,66	80	51,6129	22	31
E5206	18,6	07:16	34,7	186	2,85	56	35	12	25
M5999	16,67	06:39	48,3	143	2,52	38	28,78788	13	22

APÊNDICE D – BASES DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS CONTROLES

APÊNDICE D – BASE DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS CONTROLES

Pacientes	VO2 max (ml/kg/min)	Tempo de VO2max (min)	VE/VCO 2 slope	T ½ (seg)	Potência Máxima	Reserva da FC (bpm)	Percentual da reserva da FC	FC de recup 1º min	FC de recup 2º 2º min
A4402	38,18	08:09	32	70	5,09	97	58,78788	35	65
A4407	19,26	10:59	24	100	4,09	69	46	21	42
A4516	17,44	09:29	27	110	3,26	86	48,86364	8	30
A4777	47,5	09:59	32	88	7,21	92	51,11111	24	47
A4855	20,73	10:39	29	96	3,74	62	52,54237	26	38
A4932	18,71	08:59	28,5	120	3,26	54	36,48649	22	30
A5017	31,33	07:59	28	85	4,42	100	55,55556	18	28
A5021	24,78	10:20	31	117	4,52	76	49,03226	24	43
A5132	31,92	12:29	27	106	9,94	106	63,09524	23	46
A5183	26,44	08:56	35	111	3,15	82	55,40541	30	48
A5265	26,08	08:03	42	79	3,43	98	54,44444	38	53
A5350	31,87	09:59	25	103	6,44	114	62,29508	29	51
A5369	22,72	08:09	30	104	4,63	102	55,43478	27	39
A5382	25,83	08:59	34,8	124	4,44	102	56,04396	27	42
A5442	19,85	08:29	34	126	2,39	51	35,17241	19	39
A5452	41,67	09:19	27	83	10,88	105	58,65922	22	51
A5477	16,88	09:49	33	100	3,49	64	50	21	46
A5488	43,24	10:49	25,4	86	10,01	107	66,04938	28	61
A5496	20,3	07:39	29	135	2,01	29	21,48148	8	11
A5507	28,03	08:49	35	97	5,22	69	42,59259	22	40
A5518	15,32	06:09	29	153		28	25,22523	13	21
A5794	24,25	07:20	31	90	3,74	107	55,44041	17	45
A5832	41,66	09:40	29	88	7,38	115	59,89583	40	67
A5968	21,94	10:39	23	119	3,52	64	38,55422	20	36
A5974	36,82	11:36	32	106	5,93	100	57,80347	35	57
A6031	22,85	09:59	29	134	3,82	88	54,65839	22	44
B4346	33,3	09:19	30,4	100	4,42	114	61,29032	30	42
B5004	39	08:59	35	80	6,36	98	52,40642	13	27
B5347	20,43	08:09	28,7	114	3,88	64	42,66667	25	41
B5773	20,12	09:44	30,7	111	2,86	66	46,15385	21	32

CONTINUAÇÃO APÊNDICE D – BASE DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS CONTROLES

Pacientes	VO2 max (ml/kg/min)	Tempo de VO2max (min)	VE/VCO 2 slope	T ½ (seg)	Potência Máxima	Reserva da FC (bpm)	Percentual da reserva da FC	FC de recup 1º min	FC de recup 2º min
B6058	31,36	08:29	37	99	4,68	81	57,85714	20	37
C4713	36	09:49	34	114	4,82	100	56,49718	18	33
C5321	32,97	10:59	27	82	5	105	58,98876	29	50
D5497	40,91	10:39	29	99	7,84	115	60,52632	32	45
D5758	29,36	07:29	25,7	86	5,07	86	46,99454	16	41
D5871	28,68	07:50	34	124	2,35	84	44,68085	25	45
E5169	16,83	07:39	32	108	2,28	38	32,20339	15	23
E5240	42,97	09:49	26,18	117	6,89	93	51,66667	29	54
E5306	16,99	09:39	29	104	3,09	65	46,42857	27	47
E5322	27,5	10:19	33	86	4,61	93	52,54237	25	42
E5562	22,09	06:39	29,6	114	2,95	72	45,56962	15	36
E5938	25,17	11:39	35	100	7,52	76	47,5	18	31
F4654	24,02	12:00	34	111	4,52	76	55,47445	12	30
G4619	19,57	10:09	28	116	4,72	90	54,54545	16	31
G5134	32,22	07:39	34	101	4,81	92	48,67725	23	38
G5722	33,19	11:09	34	118	6,56	90	52,63158	26	45
G5834	24,03	10:09	26	106	5,19	100	56,17978	20	46
H5192	46,86	09:09	29		6,52	111	63,06818	21	43
I4684	32,32	09:49	29	116	4,72	78	45,08671	24	39
I4800	26,33	10:19	27	129	3,41	69	46,93878	24	32
I5336	40,2	09:59	35	68	5,62	112	61,87845	31	52
I5879	15,41	07:29	28	100	2,45	49	40,49587	21	31
J4515	41,72	05:49	25	110	4,72	89	51,44509	18	43
J5724	17,14	07:19	37	137	1,99	54	45,37815	17	23
K4518	21,68	07:19	36,9	92	4,63	99	53,80435	50	69
K4805	25,61	08:50	32		3,36	82	48,52071	25	37
K4973	31,9	09:29	34	122	4,72	90	55,90062	40	46
L4430	29,11	08:30	40,61	105	4,26	97	56,39535	27	42
L4769	34,4	10:09	22	90	5,83	107	59,11602	40	53
M5842	13,59	07:49	32	130	2,52	52	39,09774	22	34

CONTINUAÇÃO APÊNDICE D – BASE DE DADOS DA ERGOESPIROMETRIA DOS CONTROLES									
Pacientes	VO2 max (ml/kg/min)	Tempo de VO2max (min)	VE/VCO 2 slope	T ½ (seg)	Potência Máxima	Reserva da FC (bpm)	Percentual da reserva da FC	FC de recup 1º min	FC de recup 2º min
M5898	24,45	07:49	29,41	90	3,74	73	45,06173	14	42
N4557	53,27	12:29	26	86	13,15	115	62,5	30	56
N4892	27,32	11:39	26	108	4,26	105	53,57143	38	56
N4974	26,23	08:39	31	85	3,05	78	54,54545	23	49
N5907	22,61	07:09	32	90	4,53	96	52,17391	42	63
N6019	15,48	06:59	37	147	2,3	40	31,49606	21	31
O5198	26,53	09:26	32		3,18	73	56,58915	11	24
R4490	40,05	07:39	30	75	6,35	83	50,60976	16	31
R4876	15,32	06:09	29	116	1,53	28	25,22523	13	21
S4406	13,51	05:19	39,4	136	1,24	69	54,33071	29	40
S4784	16,11	06:19	30,81	109	2,73	102	61,81818	22	54
S4961	28,77	07:59	24	91	5,75	86	50	14	36
S5301	42	12:29	32	92	7,08	98	60,86957	25	41
S5723	24,79	09:59	28,3	105	4,08	66	41,25	25	39
S5931	19,72	07:20	27,9	144	2,73	74	54,0146	13	24
S5981	21,43	06:59	28,5	81	4,08	100	57,14286	24	54
S6027	21,89	09:09	38	132	4,91	78	47,56098	22	37
T4753	24,78	11:39	29	94	5,59	85	53,125	23	40
T4867	33,52	09:29	42	128	4,49	125	64,76684	48	66
T5087	41,88	09:59	26,42	85	5,64	79	42,93478	19	35
T5802	22,23	07:19	31,12	106	3,75	70	45,75163	27	34

**APÊNDICE E - ARTIGO SUBMETIDO AO INTERNATIONAL
JOURNAL OF CARDIOLOGY**

**Acromegaly and functional capacity: a new
cardiopulmonary evaluation through the
ergospirometric test**

Bárbara Gomes¹, Maria Inês Remígio², José Luciano Albuquerque³, Roberto Buril⁴, Ícaro Sampaio⁵, and Lucio Vilar⁶

1. Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

2. Department of Internal Medicine, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

3. Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

4. Division of Cardiology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

5. Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

6. Division of Endocrinology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

Correspondence to:

Bárbara Gomes

Hospital das Clínicas (Departamento de Medicina Clínica)

Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901

barbarasgomes@hotmail.com

Acknowledgement of grant support

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Keywords: Acromegaly; VO_2 ; VO_2 recovery kinetics; VE/VCO_2 slope; heart rate reserve; heart rate recovery.

Bárbara Gomes

Hospital das Clínicas (Departamento de Medicina Clínica)
Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901
barbarasgomes@hotmail.com

Editor-in-Chief

International Journal of Cardiology

April 18th, 2019

Dear Editor-in-chief,

I am pleased to submit an original research article entitled “Acromegaly and functional capacity: a new cardiopulmonar evaluation through the ergospirometric test” for consideration for publication in the *International Journal of Cardiology*.

Prevalence of cardiac complications in acromegaly varies between studies, being found less prevalent in more recent papers that used different diagnostic tools. In order to evaluate cardiopulmonary function in this population and compare to non-acromegalic controls, we performed cardiopulmonary exercise test in 30 acromegalic patients without systolic dysfunction by ECHO and 81 controls matched for gender, age and presence of diabetes mellitus. We found evidence of ventilatory inefficiency, slower VO₂ recovery rates and autonomic dysfunction, which worsens cardiovascular prognosis in these patients. We also compared these parameters between controlled and non-controlled acromegalic patients, but found no statistically difference between these two groups.

In conclusion, in this manuscript we found that acromegalic patients still have cardiovascular risk when compared with normal population, contrasting with recent findings that show low prevalence of cardiovascular morbidity.

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. We have no conflicts of interest to disclose.

Thank you for your consideration!

Sincerely,

Barbara Gomes

Department of Endocrinology

Federal University of Pernambuco, Brazil

Abstract

Background

Cardiovascular complications strongly contribute to increased morbidity and mortality in acromegaly. However, there is little data regarding cardiopulmonary function and cardiac autonomic function in these patients. We aimed to investigate several parameters of cardiopulmonary function and cardiac autonomic functions in acromegalic patients compared to the control group.

Methods

Cardiopulmonary exercise test was performed in 30 acromegalic patients (66.7% female, aged 46.5 ± 15.1 years) and 81 controls matched for gender, age and presence of diabetes mellitus. We evaluated VO_2max , workload, VE/VCO_2 slope, VO_2 recovery rate ($\text{T}_{1/2}$), heart rate reserve, and heart rate recovery (HRR).

Results

No difference in mean values of VO_2max (24.9 vs 27.8 mL/kg/min, $p = 0.149$) was observed between both groups. Greater values of VE/VCO_2 slope (36.4 ± 5.1 vs 30.7 ± 4.3 ; $p < 0.001$) and $\text{T}_{1/2}$ (142.7 ± 30.0 vs 104.4 ± 18.0 seconds, $p < 0.001$) and a lesser heart rate reserve were found in acromegalic subjects (72.3 ± 18.4 vs 83.7 ± 21.9 beats per minute; $p = 0.013$). There was no difference in HRR between groups either in the first ($p = 0.907$) or second minute ($p = 0.279$) post-exercise. Finally, there was no significant difference in any parameter when controlled and non-controlled acromegalic patients were compared.

Conclusion

Patients with acromegaly have higher VE/VCO_2 slope, lesser heart rate reserve and slower $\text{T}_{1/2}$ than in control subjects, which would lead to a poorer cardiovascular prognosis. Control of the disease did not provide improvement of these parameters in our cohort of patients.

1. Introduction

Acromegaly is a rare, insidious and chronic systemic disease resulting from excess levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) that is caused by a GH-secreting pituitary adenoma (somatotropinoma) in approximately 98% of cases (1-3). It is associated with increased mortality when not adequately treated. (2,4).

Cardiovascular complications are the most prevalent comorbidity in acromegaly and has been historically reported as the main cause of death (5-7). In recent epidemiologic studies, however, where mortality in acromegaly is similar to normal populations, the leading cause of death has switched from cardiovascular complications to cancer (8-11).

GH and IGF-1 excess may lead to the development of the typical acromegalic cardiomyopathy characterized by biventricular hypertrophy, mainly involving the left

ventricle (in up to 80% of patients), diastolic dysfunction (in up to 44% of patients), as well as systolic dysfunction and congestive heart failure (in up to 10% of patients) in later stages (2,4-6,12). Other associated complications such as hypertension and arrhythmias may also contribute to the increased cardiovascular risk in these patients (5,6).

Cardiopulmonary exercise test (CPET) is an exercise test protocol with ventilatory expired gas analysis, which has been gaining importance as a functional assessment method worldwide (13,14). It has proven to be a valuable tool for assessing patients with heart failure (15,16), providing various objective cardiopulmonary parameters (17). VO_2max , also known as maximal oxygen uptake, expresses the body's capacity to deliver and consume oxygen during intense exercise and provide important information regarding functional limitations (13,14). Some studies have demonstrated decrease in VO_2max in acromegalic patients (18-20).

The ventilatory efficiency, typically expressed as the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO_2) slope (21-24), as well as the rate of VO_2 reduction post-exertion, are strong prognostic markers in patients with heart failure (25,26).

We can also access through CPET cardiac autonomic functions evaluating heart rate reserve, which is the increase in heart rate from rest to maximum exercise (27-30), and heart rate recovery, which is the decline in heart rate after exercise (31,32). These parameters are also related to functional capacity in these patients and have been proven to have prognostic significance (28-31).

Despite the established association between acromegaly and heart disorders, there are only a few studies accessing cardiopulmonary and cardiac autonomic functions using CPET in subjects with acromegaly (18-20). The aim of this study is to evaluate cardiovascular prognostic parameters and cardiac autonomic function obtained from

CPET in acromegalic patients. Using these data, we can better stratify patients with greater cardiovascular risk.

2. Methods

2.1. Study population

We recruited adult patients with diagnosis of acromegaly referred to the Division of Endocrinology of the *Hospital das Clínicas* at the Federal University of Pernambuco, in Recife, Brazil, from September 2017 to April 2018. Diagnosis of acromegaly was based in clinical features, as well as in age-adjusted elevated IGF-1 and non-suppressible GH ($> 1 \mu\text{g/L}$) *after a 75g oral glucose load* (1,12). Magnetic resonance imaging revealed a pituitary adenoma in all cases.

We excluded patients with systolic heart failure (ejection fraction $<50\%$), valvar cardiac disease, kidney disease or neoplastic disease. Patients with orthopedic problems that prevented them from walking on the treadmill were also excluded. All patients underwent a cardiological evaluation and a two-dimensional echo Doppler cardiogram was performed to rule out systolic dysfunction.

Controls were recruited from the CPET database, coupled and drawn based on gender, age and presence of diabetes mellitus, a disease often associated with cardiac autonomic dysfunction (33, 34).

Informed consent was obtained from each patient and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

2.2. Laboratory tests

The hormonal evaluation included measurements with commercial chemiluminescent micro particle immunoassays (CMIA) of IGF-1, GH, cortisol, free T₄,

testosterone (in men) and estradiol (in women). Enzymatic assays were used to measure fasting plasma glucose, hemoglobin A1C and lipid profile.

2.3. Cardiopulmonary exercise test:

The CPET was performed on a treadmill (Centrium 300, Micromed Brazil) coupled with a 12-lead electrocardiogram (ECG). The gas analyzer was a Metasoft (Micromed, Brazil) and measures and curves were obtained by ErgoPC Elite software (Micromed, Brazil).

The CPET were performed using standardized procedures for all participants at the cardiopulmonary exercise research laboratory of our institution. The test was performed under standard temperature conditions. Before each teste, the equipment was calibrated for volume, pressure and gas. The ramp protocol of exercise with linear increase of the speed and inclination of the mat was used in all participants. The termination of the test was done by patient's request. In this moment, the speed of the treadmill was reduced, the slope of the ramp neutralized and the recovery fase was analyzed.

VO₂ was recorded breath-by-breath with an exercise circuit (Metasoft, Micromed Brazil). The following parameters were evaluated: peak VO₂, defined as the highest eight-breath average of VO₂ during the last twenty seconds of exercise (25); VE/VCO₂ slope; workload; time to reach VO₂ maximum; maximum heart rate, recorded at the peak of the exercise; heart rate reserve, calculated as the difference between the maximal heart rate and the supine resting heart rate (35). In the recovery period, heart rate was recorded at the first and second minutes after exercise during the recovery period, as suggested by Jae et al. (35). The differences between maximum heart rate and first and second minute post exercise heart rates were analyzed. We also measured T_½, which is the time required

in seconds to reduce VO_2max achieved by 50% during the recovery period, as suggested by Cohen-Solal et al. (36).

2.4. Statistical analysis

In the data analysis, the cases and controls were compared for observing the distribution of the groups after the pairing, for which the groups were compared using the Pearson Chi-Square test in comparing the variables of gender and diabetes mellitus status, and the Student's t-test was used in the mean comparison of the age between the groups. Normality for the variables of the CPET parameter was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. A logarithmic transformation was applied to perform the parametric test for the variables that did not present normal distribution. In comparing the CPET parameters in relation to the cases and control groups, the β parameter of a linear regression (value of the mean difference between the groups) was estimated with their respective confidence intervals at the 95% level and the significance hypothesis of the regression parameter was tested. The statistical significance adopted in the study was 5% ($p < 0.05$), and the software used in the analysis was Stata version 14.0.

3. Results

3.1. Patient characteristics

Thirty-nine patients were enrolled to participate in the study, of which nine were excluded; three for presenting ejection fraction $< 50\%$, two had orthopedic problems which prevented them from walking on the treadmill, and four refused to participate due to personal reasons.

Patient's characteristics are reported in Table 1. Thirty (10 men and 20 women, mean age 46.5 ± 15.1 years old) met the inclusion criteria. Thirteen (43%) had diabetes, 16 (53%) had hypertension, and 14 (46.6%) dyslipidemia. The mean body mass index

(BMI) was $31.3 \pm 5.46 \text{ kg/m}^2$. All but three patients were above the normal weight, and more than half (53%) were obese.

Only 11 patients (36.7%) had control of acromegaly, defined by a normal age adjusted IGF-1 and a suppressed GH ($< 1 \text{ } \mu\text{g/L}$) after a *75g oral glucose* load [1,12]. Of these, seven had undergone surgery and four were using somatostatin analogs (octreotide LAR or lanreotide autogel) alone or in combination with cabergoline. All uncontrolled patients were using somatostatin analogs alone or in combination with cabergoline, except the two who were newly diagnosed. The mean IGF-1 levels were $19.8 \pm 60.9 \text{ ng/mL}$ and $720.5 \pm 484.4 \text{ ng/mL}$ for the controlled and uncontrolled patients, respectively.

Table 1. Characteristics of the 30 patients with acromegaly

Variable	
Mean age ($\pm$ SD) in years	46.5 ± 15.1
Males, n (%)	10 (33.3%)
Females, n (%)	20 (66.7%)
Obesity, n (%)	16 (53%)
Diabetes mellitus, n (%)	13 (43%)
Hypertension, n (%)	16 (53%)
Dyslipidemia, n (%)	14 (46.6%)
Controlled disease, n (%):	11 (36.7%)
Surgical cure, n	7
With somatostatin analogs, with or without cabergoline, n	4
Uncontrolled disease n(%)	19 (63.3%)
No surgery, n	4
With somatostatin analogs, with or without cabergoline, n	17

SD: standard deviation

The patients of the present study were paired for age, gender and presence of diabetes mellitus with 81 controls. There was no significant difference between the two groups concerning those three parameters.

3.2.CPET parameters

CPET parameters are disclosed in Table 2. In comparing the results of the CPET parameters between groups, maximal workload was significantly reduced in patients with acromegaly (3.25 ± 1.45 vs 4.69 ± 2.08 ; $p = 0.01$). There was no statistically significant difference in mean values of VO_2 max ($p = 0.149$). Acromegalic patients took significant less time to achieve VO_2 max when compared with the control group (7.79 ± 2.31 vs 9.08 ± 1.65 , respectively; $p=0.001$)

Table 2. CPET parameters comparing acromegalic versus controls

Parameters	Acromegalic patients (n = 30)	Controls (n = 81)	Difference (CI 95%) (Coefficient β) ^a	p-value
VO_2 Maximum (mL/kg/min)	24.9 ± 9.6	27.8 ± 9.1	-2.88 (-6.80 to 1.04)	0.149
Time of VO_2 Max (min)	7.79 ± 2.31	9.08 ± 1.65	-1.29 (-2.07 to -0.51)	0.001 ^b
VE/ VCO_2 slope	36.4 ± 5.1	30.7 ± 4.3	5.65 (3.73 to 7.58)	<0.001 ^b
T1/2 (seconds)	142.7 ± 30.0	104.4 ± 18.0	38.3 (28,9 to 47.6)	<0.001 ^{bc}
Workload	3.25 ± 1.45	4.69 ± 2.08	-1.44 (-2.26 to -0.62)	0.001
Heart Rate reserve (in bpm)	72.3 ± 18.4	83.7 ± 21.9	-11.3 (-20.2 to -2,42)	0.013 ^b
% Heart Rate reserve	46.9 ± 8.6	50.8 ± 9.2	-3.19 (-7.74 to -0.08)	0.046 ^b
Heart rate recovery first minute post exercise (in bpm)	23.6 ± 11.1	23.9 ± 8.4	-0.23 (-4.13 to 3.67)	0.907

Heart rate recovery second minute post exercise (in bpm)	38.7 ± 12.0	41.4 ± 11.4	$-2.69 (-7.6 \text{ to } 2.21)$	0.279
--	-----------------	-----------------	---------------------------------	-------

bpm – beats per minute

^a Reference to control group – linear regression

^b Statistically significant association ($p < 0.05$)

^c Statistical significance of variable with logarithmic transformation

The analysis of other physiological variables such as ventilation to carbon dioxide excretion ratio (VE/VCO_2 slope) encountered a statistically significant difference with greater values in the acromegaly group (36.4 ± 5.1 vs 30.7 ± 4.3 ; $p < 0.001$) (Figure 1a). Regarding the oxygen uptake recovery kinetics, the time spent in the post-exertion period to reduce $VO_{2\max}$ reached by 50% was lower in the control group. Mean values of $T_{1/2}$ were statistically different between groups; acromegalic patients took longer to reduce $VO_{2\max}$ achieved by 50% during the recovery period (142.7 ± 30.0 vs 104.4 ± 18.0 seconds, respectively, $p < 0.001$) (Figure 1b).

Figure 1a

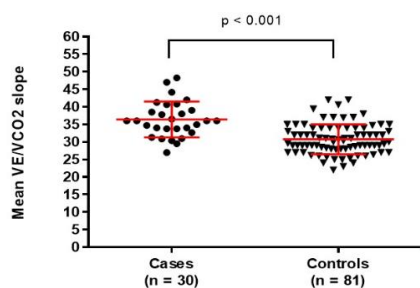


Figure 1b.

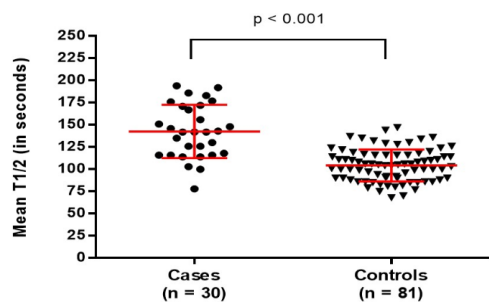


Figure 1. a. Comparison of mean VE/VCO₂ slope between acromegalic patients and controls. b. Comparison of mean T $\frac{1}{2}$ in seconds between acromegalic patients and controls.

Concerning heart rate measurements, acromegalic patients had a lesser increment of heart rate from rest to maximum exercise (heart rate reserve and percentage of heart rate reserve) when compared to control group (72.3 ± 18.4 vs 83.7 ± 21.9 in beats per minute (bpm); $p = 0.013$ and 46.9 ± 8.6 vs 50.8 ± 9.2 bpm; $p = 0.046$). However, there was no difference in HRR between groups in the recovery phase, either in the first or second minute post-exercise ($p = 0.907$ and $p = 0.279$, respectively).

Lastly, no significant difference in any CPET parameter was observed between controlled and non-controlled acromegalic patients (Table 3).

Table 3. Comparison of CPET parameters between acromegalic patients regarding disease control.

CTEP Parameters	Controlled acromegaly (n = 11)	Non-Controlled acromegaly (n = 19)	p-value
VO ₂ Maximum	23.3 ± 11.3	24.4 ± 7.3	0.763
Time of VO ₂ Max (min)	6.79 ± 1.98	8.44 ± 2.47	0.078
VE/VCO ₂ slope	36.4 ± 5.1	35.4 ± 5.1	0.613
T1/2 (seconds)	139.9 ± 36.0	144.5 ± 27.7	0.711
Workload	3.35 ± 1.76	3.18 ± 1.40	0.782

Heart Rate reserve (in bpm)	70.4 ± 20.6	71.8 ± 18.1	0.851
% Heart Rate reserve	47.7 ± 9.0	46.7 ± 9.4	0.843
Heart rate recovery first minute post exercise (in bpm)	23.6 ± 9.4	24.3 ± 13.3	0.886
Heart rate recovery second minute post exercise (in bpm)	37.2 ± 7.9	39.2 ± 14.8	0.767

bpm – beats per minute

4. Discussion

Cardiopulmonary dysfunction and cardiac autonomic dysfunction are known predictors of unfavorable cardiovascular outcomes and increased mortality rate (34-37). Although they have been mostly described in patients with diabetes mellitus or severe chronic kidney disease (33, 34, 38-40), they also seem to affect acromegalic patients. Indeed, comparing acromegalic patients with non-acromegalic subjects in our study, we found a worse prognostic profile in the acromegalic cohort regarding maximal workload, ventilator efficiency, VO₂ recovery rate post exercise and heart rate reserve.

4.1.Functional capacity

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) has been reported to be an important procedure to risk stratification in heart failure patients (21). Peak oxygen consumption (VO₂) relates to morbidity and mortality and is the most frequent analyzed CPET parameter (21,22,41,42). VO₂max represents the highest rate of oxygen uptake achieved during exercise (21).

In the present study, we did not find statistical differences in VO_2max between acromegalic and controls. There are no studies in literature evaluating VO_2max with paired controls that serve as a comparison for this finding.

4.2. Ventilatory efficiency

Ventilatory efficiency, expressed as the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO_2) slope, has been shown to be powerful prognostic marker in heart failure. Interestingly, this variable still had prognostic significance even when overall exercise performance was not severely compromised (21, 22, 41, and 42).

So far, there are no studies that have addressed ventilatory efficiency in acromegaly. Our study found greater values of this curve in acromegalic subjects when compared to the control group (36.4 ± 5.1 vs 30.7 ± 4.3 ; $p < 0.001$). Furthermore, a number of studies defined VE/VCO_2 slope of ~ 34 as a threshold value for predicting a poorer prognosis (15, 22, 36, 42), which is lower than the mean values of our acromegalic cohort, confirming worse cardiovascular prognosis in these patients.

4.3. Post-exercise Oxygen Uptake Recovery Kinetics

Gas exchange patterns immediately following exercise (recovery period) provides valuable information regarding metabolic consequences of exercise exposure, integrity of the cardiac and pulmonary systems and the severity of the disease (25,26,43).

$T_{1/2}$ is the time spent for VO_2 to decrease to 50% of peak during the recovery period (26). Abnormally prolonged VO_2 recovery ($T_{1/2}$) is associated with poor aerobic capacity (45), early ventilator threshold (45), presence of left ventricle dysfunction (43), and poor functional status (25,26). Studies shown that high VO_2 values in the recovery phase in patients with heart failure lead to higher mortality rates (25,26).

There are no studies in the literature evaluating VO_2 recovery kinetics in acromegaly. In the present study, acromegalic patients showed longer $T_{1/2}$ when compared

to controls (142.7 ± 30.0 vs 104.4 ± 18.0 seconds). This poor aerobic capacity could be an additional risk factor for worse cardiovascular prognosis in acromegalic subjects, even without systolic dysfunction.

4.4. Autonomic dysfunction

Cardiac autonomic nervous system (ANS) modulates normal cardiac electrophysiology (46). There is a significant relationship between ANS imbalance and cardiovascular mortality, including sudden cardiac death (35, 46).

During a treadmill exercise test, the inability of heart rate to augment cardiac output to match metabolic demands during exercise (heart rate reserve) and a slow heart rate recovery after exercise may reflect ANS imbalance and are independent predictors of all-cause mortality (31,33,47).

Only a few previous studies have investigated the sympathovagal imbalance in patients with acromegaly (46,48,49). Dural et al. (46) looked into some parameters of cardiac autonomic functions in patients with acromegaly compared to healthy control subjects. They pointed out that maximal heart rate and heart rate recovery in the first, second and third minute post-exercise were significantly higher in control group, and that all of these cardiac autonomic parameters, including heart rate variability, remained impaired in acromegalic patients compared to the control group, even when diabetic subjects were excluded from the analysis (46). Comunello et al. (48) also encountered a reduced heart rate variability in acromegalic population, regardless of the presence of diabetes mellitus (48). Likewise, the study by Resmini et al. (49) evidenced that sympathovagal imbalance was higher in acromegalic patients than in normal subjects. Noteworthy, no statistically significant differences were found between untreated acromegalic patients and those treated with somatostatin analogs (49).

In our study, acromegalic patients presented a lower heart rate increment from rest to maximum exercise than controls (heart rate reserve, 72.3 ± 18.4 vs 83.7 ± 21.9 seconds; $p = 0.013$), suggesting reduced sympathetic activation during exercise. However, although there was a difference in heart rate reserve, there was no difference between acromegalic population and controls in heart rate recovery in first or second minute post-exercise.

4.5. Acromegaly patients

Several studies using echocardiography and magnetic resonance imaging have demonstrated improvement of cardiac structure and function after surgical or medical therapy for acromegaly (1,5-7). Nevertheless, only three trials have evaluated CPET in acromegalic patients (18,19,20). Giustina et al. (18) studied ten patients with active acromegaly and observed that they had less workload, minute ventilation, VO_2 and VCO_2 at maximum effort compared with controls, and that these parameters improved after a 24 h continuous subcutaneous infusion of octreotide. Thomas et al. (19) evaluated 12 patients with active acromegaly before and after three and six months of octreotide LAR 30 mg intramuscularly every four weeks and found that $\text{VO}_{2\text{max}}$ values were smaller than values measured in their laboratory for healthy volunteers at baseline. These values did not have a significant change after 3 or 6 months of therapy (19). Manelli et al. (20) studied 10 acromegalic patients before and after 7 and 14 days of one injection of 30 mg of slow-release lanreotide. They found a decrease in heart rate on both 7th and 14th day of the study and a significant increase in VO_2 at the 7th and 14th day. Workload was also significantly increased with respect to the baseline data at the 7th and 14th day of the study. There was no control group in this study (20).

Comparing controlled and non-controlled acromegalic patients, we did not find a statistically significant difference in CPET parameters, neither for cardiopulmonary

parameters such as VO_2 max, VE/VCO_2 slope or $\text{T1}/2$, nor for autonomic parameters such as heart rate reserve or heart rate recovery. The previous studies evaluated the effect of treatment with somatostatin analogs on VO_2 max, but they did not compare controlled and non-controlled patients. In the studies by Giustina et al (18) and Manelli et al (20), disease control was not tried and the improvement in VO_2 max could be a direct effect of the medication. Thus, this present study is the first to demonstrate that acromegalic patients, with or without control of the disease do not have difference in relation to VO_2 max or any cardiopulmonary parameter evaluated by CPET.

Possible explanations for these findings could be the late diagnosis and treatment or delay in controlling the disease in our population, which could affect heart structure in an irreversible manner. These patients should be followed-up periodically to assess whether there is an improvement of these parameters in those subjects who have controlled disease.

4.6.Limitations

The demonstration of CPET parameters of poor cardiovascular prognosis in patients with acromegaly is the main strength of our study. However, our study has some limitations. First, the number of patients in our study was relatively small. Second, this is a cross-sectional study and evaluated CPET parameters and cardiac autonomic dysfunctions in acromegalic patients in a single center. Third, we did not take into account for how long the acromegaly was active after the diagnosis, or for how long the disease was inactive in case of successful treatment. Finally, the possible effects of a specific drug were not explored in this study.

5. Conclusion

Our results demonstrated that acromegalic patients have higher VE/VCO₂ slope and slower VO₂ recovery rate post-exercise than controls subjects even without systolic dysfunction, which would lead to a poorer cardiovascular prognosis. They also showed evidence of heart autonomic dysfunction characterized by a lesser increment of heart rate from rest to maximum exercise. Noteworthy, these findings were similar in controlled and non-controlled patients. Prospective studies involving a larger number of patients are needed to better define the role of hormonal normalization on cardiopulmonary and cardiac autonomic dysfunctions.

Author Contributions

BG, MR and LV designed the study; BG, JA, IS enrolled the patients and recorded clinical information; MR conducted the cardiopulmonary tests; RB performed the echocardiographies; BG and MR analyzed the data; BG wrote the manuscript; and MR, JA and LV revised the manuscript.

Disclosures

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References:

1. Ben Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37 :101-122. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002
2. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DS, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev* 2019; 40 (1) :268-332 doi: 10.1210/er.2018-0011
3. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* 2017; 20 (1):22-32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8

4. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25 (1):102–152. doi:10.1210/er.2002-0022
5. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017; 20(1):46-62. doi: 10.1007/s11102-017-0797-7.
6. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24 (3):272–277. DOI: 10.1210/er.2003-0009
7. Rajasoorya C, Holdaway I, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41 (1):95–102
8. Maione L, Brue T, Beckers A, et al. French Acromegaly Registry Group. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 2017; 176 (5):645-655 doi: 10.1530/EJE-16-1064
9. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4438-4446. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
10. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:189-198. DOI: 10.1530/EJE-12-0084
11. Bogazzi F, Colao A, Rossi G, et al. Comparison of the effects of primary somatostatin analogue therapy and pituitary adenomectomy on survival in patients with acromegaly: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:367-376, doi: 10.1530/EJE-13-0166

12. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509–1517. doi: 10.1210/jc.2008-2421
13. Herdy AH, Ritt LE, Stein R, et al. Cardiopulmonary exercise test: background, applicability and interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(5):467-48. doi: 10.5935/abc.20160171
14. Adachi H. Cardiopulmonary exercise test. *Int Heart J.* 2017; 58(5):654–665. doi: 10.1536/ihj.17-264
15. Arena R, Myers J, Salman Aslam S, Varughese EB, Peberdy M. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147 (2) :354–60. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.07.014
16. Cahalin LP, Chase P, Arena R, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18 (1) :79–94. doi: 10.1007/s10741-012-9332-0
17. Remígio MI, Santa Cruz F, Ferraz Á, et al. The impact of bariatric surgery on cardiopulmonary function: analyzing VO₂ recovery kinetics. *Obes Surg* 2018; 28 (12):4039-4044. doi: 10.1007/s11695-018-3469-4
18. 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
19. Thomas S, Woodhouse L, Pagura S, Ezzat S. Ventilation threshold as a measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56 (3):351–358

20. Manelli F, Desenzani P, Boni E, et al. Cardiovascular effects of a single slow release lanreotide injection in patients with acromegaly and left ventricular hypertrophy. *Pituitary* 1999; 2 (3):205–210
21. Francis DP, Shamim W, Davies LC, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J* 2000; 21 (2) :154–61. DOI: 10.1053/euhj.1999.1863
22. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115 (18):2410-2417. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.686576
23. Guazzi M, Myers J, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in the clinical and prognostic assessment of diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10):1883-90. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.051
24. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J* 2010;160 (6): 1004-1014. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.037.
25. Bailey CS, Wooster LT, Buswell M, et al. Post-exercise oxygen uptake recovery delay: a novel index of impaired cardiac reserve capacity in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6(4):329-339. doi: 10.1016/j.jchf.2018.01.007
26. Fortin M, Turgeon PY, Nadreau É, et al. Prognostic value of oxygen kinetics during recovery from cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Can J Cardiol* 2015; 31(10):1259–1265. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.015

27. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1995; 49(3):225-31
28. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93 (8):1520–1526.
29. Lauer MS, Mehta R, PashkowFJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (5):1280–1286.
30. Dresing TJ, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH, Lauer MS. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86 (6): 602-609.
31. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341(18):1351-1357. DOI: 10.1056/NEJM199910283411804
32. Grad C, Zdrengha D. Rate Recovery in patients with ischemic heart disease – Risk factors. *Clujul Med* 2014; 87 (4): 220-225. doi: 10.15386/cjmed-385
33. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci* 2018; 27 (12) :591. doi: 10.3389/fnins.2018.00591
34. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. DCCT/EDIC Research Group: Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (4): 447–454. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.028

35. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Exercise heart rate reserve and recovery as predictors of incident type 2 diabetes. *Am J Med* 2016; 129(5):536.e7-536.e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.01.014
36. Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, Geneves M, Caviezel B, Gourgon R. Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure. Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995; 91:2924-2932.
37. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186:155–161. doi: 10.1164/rccm.201201-0034OC
38. Caron J, du Manoir GR, Labrecque L, et al. Impact of type 2 diabetes on cardiorespiratory function and exercise performance. *Physiol Rep* 2017; 5(4): e13145. doi: 10.14814/phy2.13145
39. Doulgerakis D, Moyssakis I, Kapelios CJ, Eleftheriadou I, Chorepsima S, Michail S, et al. Cardiac autonomic neuropathy predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal failure: a 5-year prospective study. *Kidney Int Rep* 2017; 2(4):686–694. doi: 10.1016/j.ekir.2017.03.002
40. Drawz PE, Babineau DC, Brecklin C. Heart rate variability is a predictor of mortality in chronic kidney disease: a report from the CRIC Study. *Am J Nephrol*. 2013; 38(6):517–528. doi: 10.1159/000357200
41. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103 (7) :967–972.

42. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1585–1590.
43. Tanabe Y, Takahashi M, Hosaka Y, Ito M, Ito E, Suzuki K. Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1228–1236.
44. Nanas S, Nanas J, Kassiotis C, et al. Early recovery of oxygen kinetics after submaximal exercise test predicts functional capacity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:685-692.
45. Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest* (1999) 116:808-13.
46. Dural M, Kabakcı G, Cınar N, et al. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary* 2014; 17(2):163-170. doi: 10.1007/s11102-013-0482-4
47. Villelabeitia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jiménez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol* 2017; 244:17-23. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.067
48. Comunello A, Dassie F, Martini C, et al. Heart rate variability is reduced in acromegaly patients and improved by treatment with somatostatin analogues. *Pituitary* 2015; 18(4):525-534. doi: 10.1007/s11102-014-0605-6.
49. Resmini E, Casu M, Patrone V, et al. Sympathovagal imbalance in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1):115–120. DOI: 10.1210/jc.2005-1506