

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA



PATRICIA SAMPAIO GADELHA

DISFUNÇÃO VENTRICULAR SUBCLÍNICA NA ACROMEGALIA ATIVA
AVALIADA POR MEIO DE ECOCARDIOGRAMA COM *STRAIN*

RECIFE

2021

PATRICIA SAMPAIO GADELHA

**DISFUNÇÃO VENTRICULAR SUBCLÍNICA NA ACROMEGALIA ATIVA
AVALIADA POR MEIO DE ECOCARDIOGRAMA COM *STRAIN***

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do título de Doutor em Cirurgia

Área de concentração: Cirurgia clínica e experimental

Orientador: Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

RECIFE

2021

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

G124d Gadelha, Patrícia Sampaio.
Disfunção ventricular subclínica na acromegalia ativa avaliada por meio de ecocardiograma com strain / Patrícia Sampaio Gadelha. – 2021. 63 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador : Lúcio Vilar Rabelo Filho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2021.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Acromegalia. 2. Ecocardiografia. 3. *Strain* de ventrículo esquerdo. 4. Cardiopatias. 5. Disfunção de ventrículo esquerdo. I. Rabelo Filho, Lucio Vilar (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2021-232)

PATRICIA SAMPAIO GADELHA

**DISFUNÇÃO VENTRICULAR SUBCLÍNICA NA ACROMEGALIA ATIVA
AVALIADA POR MEIO DE ECOCARDIOGRAMA COM *STRAIN***

Tese Apresentada ao Programa de Pós Graduação Em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Área de concentração: Cirurgia clínica e experimental

Aprovado em: 27/10/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. LUCIO VILAR RABELO FILHO (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. BRIVALDO MARKMAN FILHO (Examinador Externo)
Centro de Ciências da Saúde/UFPE

Prof^a. Dra. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. MARIA INÊS REMÍGIO DE AGUIAR (Examinador Externo)
Centro de Ciências da Saúde/UFPE

Dedico este trabalho:

Às minhas filhas, Luiza e Beatriz, minhas principais forças motrizes que me impulsionam a ser exemplo para elas de profissional em busca do constante aprendizado.

Ao meu parceiro de vida, Eduardo Lapa, pela imensa ajuda na realização dos ecocardiogramas, na revisão desta tese e por me incentivar constantemente a buscar a minha melhor versão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Lucio Vilar, meu orientador e chefe na disciplina de Endocrinologia, por ser um exemplo de dedicação à produção acadêmica, uma referência no estudo da neuroendocrinologia e pelo incentivo e orientações para elaboração desta tese.

Ao Dr José Maria del Castillo, cardiologista e ecocardiografista, pela inestimável ajuda na interpretação dos exames desta tese.

À toda a equipe do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, em especial aos colegas endocrinologistas e médicos residentes, pela ajuda no recrutamento dos pacientes.

Aos pacientes participantes, sem os quais o trabalho científico não seria possível.

RESUMO

Doença cardíaca sintomática pode estar presente em pacientes com acromegalia em estágios mais avançados da doença. Entretanto, uma avaliação mais precoce de disfunção ventricular sistólica subclínica pode ser feita mediante a análise do *strain* miocárdico pelo ecocardiograma com *speckle-tracking*. O objetivo desse estudo foi avaliar os parâmetros de *strain* ventricular em pacientes acromegálicos assintomáticos do ponto de vista cardiovascular. Realizamos um estudo prospectivo, observacional no qual foi realizado ecocardiograma com *speckle-tracking* em pacientes com acromegalia ativa e sem doença cardíaca conhecida e em grupo controle para avaliar a disfunção ventricular por meio de *strain* longitudinal global (SLG), *strain* radial, *strain* circunferencial e *twist*. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo (VE), o índice de massa de VE (MVE) e a espessura relativa da parede de VE também foram comparados entre os grupos. Como resultados, um total de 25 pacientes com acromegalia ativa (média de idade, 49 anos; 65% mulheres) e 44 controles foram incluídos. Hipertrofia de VE foi mais prevalente no grupo acromegálico (40% vs 19%, $p < 0,01$). A fração de ejeção de VE foi similar entre os grupos ($65.2\% \pm 5.99$ vs $62.9\% \pm 7.41$). Os valores médios de SLG (-18.8 ± 2.49 vs -19.7 ± 3.29 , $p = 0,24$), *strain* circunferencial (-16.7 ± 3.18 vs -16.6 ± 3.42 , $p = 0,90$) e *twist* (14.6 ± 5.02 vs 15.1 ± 3.94 , $p = 0,60$) não foram significativamente diferentes entre os grupos. Concluiu-se que em pacientes acromegálicos, apesar de apresentarem maiores índices de hipertrofia de VE, não houve comprometimento da contratilidade ventricular avaliada pelo ecocardiograma com *strain*, comparado a um grupo controle.

Palavras- chave: acromegalia; ecocardiografia; *strain* de ventrículo esquerdo; cardiopatias; disfunção de ventrículo esquerdo

ABSTRACT

Symptomatic heart disease may be present in advanced stages of acromegaly. However, an earlier assessment of subclinical ventricular systolic dysfunction can be done through speckle tracking echocardiography (STE) for the study of myocardial strain. There are few studies in this population so far, with conflicting results. The objective of our study was to evaluate the parameters of ventricular strain in acromegalic patients with no cardiac symptoms. We conducted a prospective, observational study where STE was performed in patients with active acromegaly with no detectable heart disease and in a control group to assess ventricular dysfunction through global longitudinal strain (GLS), radial strain, circumferential strain and twist. Left ventricular (LV) ejection fraction, left ventricular mass (LVM) index, and relative wall thickness were also compared between groups. Twenty-five patients with active acromegaly (median age 53 years, 65% women) and 44 controls were included. LV hypertrophy was more prevalent in the acromegalic group (40% vs 19%, $p < 0.01$). The LV ejection fraction was similar between groups ($65.2\% \pm 5.99$ vs $62.9\% \pm 7.41$). The mean values of GLS (-18.8 ± 2.49 vs -19.7 ± 3.29 , $p = 0.24$), circumferential strain (-16.7 ± 3.18 vs -16.6 ± 3.42 , $p = 0.90$) and twist (14.6 ± 5.02 vs 15.1 ± 3.94 , $p = 0.60$) were not significantly different between groups. In conclusion, in acromegalic patients, despite showing higher rates of LV hypertrophy, there was no impairment of ventricular contractility assessed by strain echocardiography, compared to a control group.

Keywords: acromegaly; echocardiography; left ventricular dysfunction; speckle tracking echocardiography; heart diseases

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Fases da cardiomiopatia acromegálica	17
Quadro 1-	Resumo dos principais estudos que avaliaram prevalência de HVE em pacientes com acromegalia	19
Figura 2-	Disposição das fibras musculares cardíacas	22
Figura 3-	Padrões de <i>strain</i> miocárdico	24
Figura 4 -	Mudanças de marcas acústicas (<i>speckles</i>) ao longo do ciclo cardíaco	24
Figura 5-	Medida do <i>strain</i> longitudinal global (SLG)	25
Figura 6 -	Medida do <i>strain</i> circunferencial	26
Figura 7-	Medida do <i>twist</i>	26
Quadro 2-	Resumo dos principais estudos que avaliaram medidas de <i>strain</i> de ventrículo esquerdo em pacientes com acromegalia	29
Figura 8-	Algoritmo de seleção dos pacientes	37
Figura 9-	Correlação entre IGF-1 e Massa de ventrículo esquerdo (MVE)	39
Figura 10-	Correlação entre valores de SLG com presença de acromegalia controlada ou não	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Características clínicas e bioquímicas do grupo acromegálico <i>versus</i> controles	38
Tabela 2-	Achados da ecocardiografia convencional no grupo acromegalia <i>versus</i> controles	38
Tabela 3-	Medidas de <i>strain</i> miocárdico	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	átrio esquerdo
AS	análogos da somatostatina
DDVE	diâmetro diastólico do VE
DM	diabetes melito
DP	desvio padrão
FE	fração de ejeção
GH	hormônio de crescimento
GHRH	hormônio liberador do hormônio de crescimento
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IC	insuficiência cardíaca
ICFEP	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IMC	índice de massa corpórea
IGF-1	fator de crescimento insulina- símile 1
MVE	massa do ventrículo esquerdo
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PP	parede posterior do VE
RI	regiões de interesse
RM	ressonância magnética
RMC	ressonância magnética cardíaca
SAOS	síndrome da apneia obstrutiva do sono
SC	<i>strain</i> circunferencial
SIV	septo interventricular
SL	<i>strain</i> longitudinal
SLG	<i>strain</i> longitudinal global
SR	<i>strain</i> radial
ST	<i>speckle tracking</i>
VE	ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Acromegalia- visão geral	14
2.2	Acromegalia e complicações	15
2.3	Acromegalia e complicações cardíacas	16
2.4	Tratamento da acromegalia	19
2.4.1	Tratamento da acromegalia e seu impacto nas complicações cardíacas	20
2.5	Deformação cardíaca	21
2.5.1	Conceitos básicos e parâmetros de mecânica ventricular	21
2.5.2	<i>Speckle Tracking</i> (ST) para medida de deformação ventricular	23
2.5.3	Deformação (<i>strain</i>) miocárdica: valores de normalidade e limitações	25
2.5.4	Utilidade clínica das medidas de <i>strain</i>	26
2.6	Acromegalia e <i>strain</i> miocárdico	27
3	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	29
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1	Local do estudo	30
4.2	Delineamento do estudo	30
4.3	Seleção	30
4.3.1	Critérios de inclusão	30
4.3.2	Critérios de exclusão	30
4.4	Procedimentos técnicos	30
4.4.1	Avaliação clínica e laboratorial	30
4.4.2	Avaliação ecocardiográfica	31
4.4.3	Medidas de mecânica de VE	33
4.5	Procedimentos analíticos	34
4.5.1	Expressão das variáveis	34
4.6	Procedimentos éticos	35
4.6.1	Aprovação pelo comitê de ética	35
4.6.2	Riscos da participação dos indivíduos no estudo	36
4.6.3	Benefícios para os indivíduos ou sociedade	36

5	RESULTADOS	37
5.1	Morfologia e função de VE por ecocardiografia convencional	38
5.2	Medidas de mecânica de VE	39
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS	46
	APÊNDICE A - Ficha clínica de pesquisa – Pacientes Acromegalia	55
	APÊNDICE B – TCLE Pacientes com acromegalia	57
	APÊNDICE C - TCLE Controles	59
	ANEXO A – Parecer CEP	61

1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença rara caracterizada por um aumento do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1), usualmente causada por um adenoma hipofisário produtor de GH¹. A doença cardiovascular representa a comorbidade mais prevalente na acromegalia e uma importante causa de mortalidade nesses pacientes^{2,3}.

A cardiomiopatia acromegálica é caracterizada por hipertrofia biventricular concêntrica, afetando mais intensamente o ventrículo esquerdo (VE)². Ela está associada à disfunção diastólica, que pode evoluir para insuficiência cardíaca sistólica, a qual apenas se manifesta com a progressão da doença após longo período².

Como a disfunção sistólica é incomum ao diagnóstico da acromegalia, alguns métodos têm sido estudados para avaliar a presença de dano miocárdico em fases mais incipientes⁴. Essa avaliação é possível por meio do exame de ecocardiograma com análise do *strain* miocárdico, uma metodologia que estuda a deformação das fibras miocárdicas durante a sístole ventricular. A técnica de ecocardiografia com *speckle-tracking* (ST) é a forma mais moderna e acurada para estudar o *strain* miocárdico porque quantifica o *strain* regional e global dos diversos componentes da contração ventricular (*strain* longitudinal, radial, circunferencial e *twist*)⁵. De fato, a redução do *strain* longitudinal global (SLG) tem sido usada como um marcador de disfunção sistólica subclínica em diversas situações clínicas^{6,74,78,80-91}.

Poucos estudos prévios examinaram os efeitos da acromegalia ativa nos parâmetros de deformação ventricular e mostraram resultados conflitantes^{7,8}. Considerando a escassez na literatura, a discordância dos resultados nos poucos trabalhos disponíveis e que nem todos esses estudos avaliaram a totalidade dos tipos de *strain* cardíaco atualmente disponíveis, o presente estudo teve por objetivo avaliar os parâmetros de mecânica do ventrículo esquerdo, utilizando a técnica de *speckle tracking*, em pacientes acromegálicos comparados a um grupo controle.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Acromegalia-visão geral

Acromegalia é uma doença lentamente progressiva, rara, habitualmente causada por um adenoma hipofisário secretor de hormônio de crescimento (GH), o que gera, como consequência, níveis elevados de fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1)¹. Este último é produzido no fígado sob o estímulo do GH⁴. Mais raramente (cerca de 2% dos casos), a origem do excesso de GH são tumores neuroendócrinos ou hipotalâmicos que secretam hormônio liberador de GH (GHRH)^{9,10}. Mais de 95% dos adenomas hipofisários são esporádicos e a minoria restante são casos familiares, podendo vir acompanhadas de outras endocrinopatias (como na neoplasia endócrina múltipla tipo 1), ou de forma isolada⁹⁻¹¹.

Um estudo recente estimou que, na dependência população estudada, a prevalência global da doença variaria de 2,8 a 13,7 casos por 100.000 habitantes, enquanto sua incidência poderia chegar a 11 casos novos por milhão de habitantes/ano¹². Esses números são maiores do que previamente reportados em estudos publicados antes dos anos 2000 e as razões para esse aparente aumento na prevalência ao longo das décadas podem ser: a) aumento no rastreamento de casos, melhor conhecimento médico das doenças hipofisárias, melhora nas técnicas diagnósticas, diagnóstico mais precoce nos últimos anos, o que em conjunto contribuíram para reduzir o subdiagnóstico¹, b) aumento da sobrevivência de pacientes acromegálicos por melhora das técnicas cirúrgicas¹³, ou c) aumento real na prevalência da doença¹².

A acromegalia pode surgir em qualquer idade, porém, na maioria dos estudos, manifestou-se entre 30 e 50 anos, com igual frequência em homens e mulheres¹².

As manifestações clínicas da acromegalia dependem dos níveis de GH e IGF-1, idade, tamanho do tumor e tempo que os órgãos são expostos aos níveis hormonais elevados^{1,11}. Aumento das extremidades (pés e mãos), e características faciais grosseiras são as manifestações fenotípicas mais comumente relatadas (70-85% dos pacientes), seguidas por cefaleia, macroglossia, hiperidrose, artralgias, roncos, cansaço e síndrome de túnel do carpo^{11,12,14}. As manifestações faciais típicas incluem protrusão de frente, aumento de nariz e orelhas, engrossamento de lábios, acentuação de sulcos nasolabiais e dos malares, bem como prognatismo^{11,12,14}.

Menos de 15% dos pacientes, contudo, procuram ajuda médica devido a mudanças na aparência ou aumento de extremidades^{1,11}. Assim, a suspeita clínica inicial mais frequentemente ocorre em função das comorbidades sistêmicas da acromegalia ou dos sintomas decorrentes do

efeito de massa do tumor hipofisário, tais como cefaleia e perda de campos visuais por compressão do quiasma óptico^{11,15}.

Devido ao caráter insidioso dos sintomas, usualmente ocorre um atraso no diagnóstico da acromegalia^{1,11}. Estudos epidemiológicos mais recentes têm mostrado uma redução nesse atraso diagnóstico (média de 5 anos de atraso)^{12,14,16,17}. No entanto, em alguns casos, atrasos de até 25 anos já foram relatados¹⁶. Como a duração da doença ativa é o principal determinante da gravidade da maioria das complicações da acromegalia, isso ratifica a importância da educação e do conhecimento sobre a doença entre médicos e pacientes^{9,18,19}.

No momento do diagnóstico, a maioria (70 a 80%) dos pacientes com acromegalia são portadores de macroadenomas hipofisários (tumores ≥ 1 cm) produtores de GH, o que pode ser reflexo do atraso diagnóstico previamente citado e isso leva a maiores desafios no tratamento cirúrgico desses tumores^{1,11,20}.

O rastreio para o diagnóstico bioquímico da acromegalia pode ser feito por meio da dosagem dos níveis séricos de IGF-1 e é confirmado pela detecção de valores inquestionavelmente elevados de GH e IGF-1, ou elevação do IGF-1 associada à falta de supressão do GH para valores <1 $\mu\text{g/L}$ ($<0,4$ $\mu\text{g/L}$ com ensaios ultrasensíveis para o GH¹) durante o teste de tolerância oral com 75g de glicose anidra^{1,11,20}. Após a confirmação bioquímica, recomenda-se a realização de ressonância magnética (RM) de hipófise para estudo do tamanho tumoral, bem como sua extensão para áreas adjacentes^{1,11,20,21}.

A recomendação da Sociedade Americana de Endocrinologia (*Endocrine Society*) é que o rastreio da acromegalia seja feito com a dosagem de IGF-1 em pacientes com manifestações clínicas típicas, e também naqueles que não tenham quadro clínico típico mas que possuam múltiplas comorbidades clínicas associadas tais como: síndrome da apneia obstrutiva do sono, diabetes melito (DM), artrite debilitante, síndrome do túnel do carpo, hiperidrose e hipertensão arterial sistêmica (HAS)²⁰. O impacto da adoção desse rastreio na prevalência e incidência da acromegalia ainda merece ser estudado²⁰.

2.2 Acromegalia e complicações

O excesso crônico da secreção de GH leva a uma doença caracterizada por crescimento de extremidades, problemas musculoesqueléticos, distúrbios cardiovasculares e metabólicos, incluindo HAS, hipertrofia miocárdica, arritmias cardíacas, diabetes melito e dislipidemia, além de distúrbios respiratórios e complicações neoplásicas^{3,20,21}. Essas múltiplas comorbidades resultam em um prejuízo da qualidade de vida e redução da expectativa de vida^{22,23}.

A doença cardiovascular é a comorbidade mais prevalente, responsável por até 80% das complicações e historicamente responsável por até 50% da mortalidade na acromegalia. Entretanto, de acordo com dados mais recentes, as causas neoplásicas vêm aumentando progressivamente nas últimas décadas, assumindo o papel central como principal causa de mortalidade na acromegalia^{2,24-26}.

Em um grande estudo com 3.173 acromegálicos realizado em 10 diferentes países da Europa, DM estava presente ao diagnóstico em 27,5% dos casos, enquanto HAS (28,8%) foi a complicação cardiovascular mais comum no momento do diagnóstico, seguido de hipertrofia miocárdica (15,5%), arritmia (3,6%), doença cardíaca isquêmica (3,5%), infarto do miocárdio (3,0%) e insuficiência cardíaca (1,6%)⁹.

Hipertensão arterial sistêmica ocorre em até 50% dos pacientes e contribui de forma importante na mortalidade cardiovascular^{4,23}. O excesso de GH leva à disfunção endotelial, aumento de retenção de sódio e água, com consequente aumento do volume circulante plasmático. Também leva à maior resposta vascular à ação da angiotensina II, com consequente aumento da resistência vascular periférica²⁷. Tais achados podem não ser completamente reversíveis com o controle bioquímico da acromegalia²⁸.

O excesso de GH contribui para resistência insulínica, aumento da gliconeogênese e lipólise, bem como redução da captação periférica de glicose^{10,29}. Assim, complicações metabólicas, principalmente distúrbios do metabolismo da glicose e lípidos, são frequentemente associados à acromegalia e representam fatores de risco adjuvantes para o aumento da mortalidade cardiovascular³. A prevalência de DM em pacientes acromegálicos varia de 12% a 37,5%, na dependência da população estudada^{29,30}.

Presumivelmente, devido ao efeito estimulatório do IGF-1 na tumorigênese, a acromegalia tem sido associada com o aumento de certas neoplasias. A associação com a neoplasia colorretal é a mais extensamente estudada e dados mostram incidência até 2,5 vezes maior dessa neoplasia em acromegálicos^{31,32}. No entanto, há ainda controvérsia se esses achados refletem efeito do excesso de GH/IGF-1 ou do aumento da disponibilidade exames de rastreamento dessas neoplasias¹⁰.

2.3 Acromegalia e complicações cardíacas

A cardiomiopatia acromegálica caracteriza-se por hipertrofia biventricular concêntrica, principalmente envolvendo ventrículo esquerdo (VE), com consequente disfunção diastólica^{2,3}.

Já a disfunção sistólica progressiva só ocorre após longo tempo de doença não controlada, podendo acometer até 10% dos pacientes².

Arritmias e valvopatias (calcificações, espessamentos e regurgitação valvares) também já foram relatadas em até 48% e 75% dos pacientes, respectivamente, no momento do diagnóstico^{33,34}. Arritmias ventriculares podem ser consequência de fibrose intersticial, desarranjo miofibrilar e hipertrofia cardíaca, os quais possivelmente contribuem para anormalidade de condução³³. Estudo recente, que avaliou arritmias por meio do exame de holter de 24 horas em pacientes acromegálicos não tratados, encontrou arritmias ventriculares isoladas em 70% dos pacientes, mas não evidenciou nenhuma arritmia sustentada, nem antes, nem um ano após o tratamento³⁵.

A patogênese da cardiomiopatia acromegálica inclui uma ação direta do excesso de GH e IGF-1 no coração, bem como mecanismos indiretos pelos quais o excesso de GH e IGF-1 induzem HAS e distúrbios do metabolismo da glicose e lípidos, resultando em glicotoxicidade e lipotoxicidade cardíaca, bem como remodelamento cardíaco com hipertrofia³⁶.

Tanto o GH quanto o IGF-1 têm efeitos diretos no músculo cardíaco, atuando em receptores que são expressos nos cardiomiócitos^{10,21}. Em modelos animais, o IGF-1 aumenta a contratilidade miocárdica e induz hipertrofia cardíaca³⁷. Histologicamente, as anormalidades mais relevantes da cardiopatia acromegálica são fibrose intersticial, aumento de depósito de colágeno extracelular, desarranjo miofibrilar e áreas de infiltração linfomononuclear que, gradualmente, distorcem a arquitetura miocárdica³⁸.

A cardiomiopatia acromegálica pode ser dividida didaticamente em três etapas (Figura 1). A fase inicial, que é reversível, é caracterizada por uma hipertrofia cardíaca inicial, associada a aumento da frequência cardíaca e débito cardíaco, configurando uma cardiopatia hipercinética³. Hipertrofia biventricular concêntrica, primariamente afetando o ventrículo esquerdo, está presente em mais de dois terços dos pacientes nessa fase^{3,39}.

Figura 1- Fases da cardiomiopatia acromegálica.



Fonte: Figura adaptada de Ramos-Levi e Marazuela³⁹.

MVE: massa de ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco; IC: insuficiência cardíaca. Figura adaptada de Ramos-Levi e Marazuela³⁹.

Na fase intermediária da acromegalia não controlada, a hipertrofia cardíaca se torna mais evidente e ocorre aparecimento da disfunção diastólica, essa última podendo estar presente em até 44% dos pacientes com doença ativa⁴⁰. O quadro clínico de cardiomiopatia acromegálica comumente se desenvolve no segundo estágio, quando a disfunção diastólica diminui a capacidade de exercício do paciente².

Já na fase final da doença não tratada ou não controlada, o acometimento cardíaco pode incluir disfunção sistólica e consequente insuficiência cardíaca (IC), as quais não são reversíveis com o tratamento da doença^{3,36}. Apesar da prevalência dessa fase ser baixa, o prognóstico global dos pacientes que desenvolvem IC não é favorável, podendo apresentar taxas de mortalidade tão altas quanto 37,5% em cinco anos⁴¹.

O tempo de doença determina um importante papel no aparecimento da cardiomiopatia acromegálica, uma vez que se correlaciona com a prevalência de HAS⁴², DM³ e complicações cardíacas, tais como valvopatias³⁴ e disfunções sistólica e diastólica⁴², o que sugere um efeito cumulativo da exposição prolongada a níveis séricos elevados de GH e IGF-1².

Em um estudo longitudinal de 10 anos de seguimento, Colao e colaboradores⁴² 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 probabilidade de HVE associada a disfunção diastólica e sistólica três vezes maior em comparação àqueles com menor duração da doença⁴².

Como parte da manifestação da fase inicial da cardiomiopatia, a prevalência de HVE em acromegálicos varia de 5 a 85% nos estudos^{3,43,44} (Quadro 1). Essa variação reflete disparidades nos critérios diagnósticos, assim como diferenças nas modalidades de imagem utilizadas⁴⁵.

Quadro 1- Resumo dos principais estudos que avaliaram prevalência de HVE em pacientes com acromegalia

Autor (ano)	N	HVE (%)	Disfunção diastólica (%)
Pivonello, 2007	12	50	58
Bogazzi, 2008- ECO	14	36	29
Bogazzi, 2008- RNM	14	72	N/A
Colao, 2011	116	20	N/A
Akdeniz, 2012	42	33	36
Dos Santos Silva, 2015- ECO	29	31	41
Dos Santos Silva, 2015-RNM	29	5	N/A
Sanchez-Ortiga, 2015	32	25	58
Petrossians, 2017	3173	16	N/A

Fonte: A autora (2021)

ECO: ecocardiograma, RNM: ressonância nuclear magnética; HVE: hipertrofia ventricular esquerda

Tradicionalmente, o ecocardiograma tem sido a técnica padrão para avaliar a HVE. No entanto, estudos mais recentes têm empregado a ressonância magnética cardíaca (RMC)^{43,46}. As vantagens da ecocardiografia incluem uma boa resolução para acessar anatomia e função ventricular, além de ser método não invasivo, acessível e com boa reprodutibilidade. Entretanto, como a massa de VE usa uma fórmula cúbica, pequenos erros podem amplificar e superestimar ou subestimar a massa de VE⁴³.

A melhor acurácia e reprodutibilidade da RMC para cálculo da massa de VE, tornou esse método o padrão-ouro para medida não invasiva do volume e massa de VE⁴⁷. Um estudo com RMC concluiu que prevalência de HVE pode ser inferior às relatadas anteriormente, se avaliada pela RMC (5% vs. 31%)⁴⁵.

Mesmo com a possibilidade de o ecocardiograma superestimar o diagnóstico de HVE, a RMC ainda não é recomendada rotineiramente para determinação da presença da cardiomiopatia na acromegalia por ser menos disponível, de maior custo e também pelos achados de cardiomiopatia acromegálica detectados à RMC ainda serem discordantes na literatura^{43,45}.

A avaliação da função sistólica do VE é rotineiramente feita com a medida da fração de ejeção (FE) de VE. A fração de ejeção mede a quantidade de sangue que sai do VE durante a sístole⁴³. Trata-se de uma medida indireta da função contrátil desta câmara. No caso de pacientes acromegálicos, a queda da FE de VE só ocorre em estágios finais da doença e em uma minoria dos pacientes⁴¹. Entretanto, sabe-se que há situações clínicas em que a contratilidade de VE está reduzida, mas a FE mantém-se preservada devido à presença de

hipertrofia das paredes e redução da cavidade desta câmara⁴⁸, situação que pode ser encontrada na cardiopatia acromegálica.

Finalmente, levando-se em consideração que a cardiomiopatia pode acontecer desde fases precoces da acromegalia, a avaliação precisa e rotineira dessa comorbidade é importante para o manejo de longo prazo dos pacientes³⁹, tendo em vista seu aumento de expectativa de vida nas últimas décadas^{49,50}.

2.4 Tratamento da acromegalia

O objetivo do tratamento da acromegalia é alcançar o controle bioquímico, assim como melhorar a qualidade de vida do paciente controlando sinais e sintomas, além de reduzir o excesso de morbimortalidade e manter a normalidade da função hipofisária²⁰. Para isso, uma abordagem múltipla que exige neurocirurgia, tratamento medicamentoso e, por vezes, radioterapia precisa ser implementada⁴⁹.

Durante o acompanhamento, as dosagens de IGF-1 e GH são recomendadas para acessar o controle bioquímico. As recomendações atuais da *Endocrine Society* sugerem que valores de IGF-1 ajustados para sexo e idade de até 1,2 a 1,3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), com valores de GH randômicos $< 1,0 \mu\text{g/L}$ ($< 0,4 \mu\text{g/L}$ com ensaios ultrasensíveis¹) são considerados suficientes para controle hormonal da acromegalia⁴⁹.

A ressecção tumoral via transesfenoidal é o tratamento primário de escolha para a maioria dos pacientes^{1,20,21}. Com a ressecção cirúrgica, em centros de referência, a cura da doença é alcançada em 67 a 100% dos microadenomas (tumores $< 1\text{cm}$) e em apenas 47 a 68% dos macroadenomas, que representam 80 a 90% dos casos⁵¹. Assim, cerca de 50% dos pacientes vão requerer tratamento adjuvante¹.

A terapia medicamentosa de primeira linha após a falha da terapia neurocirúrgica é realizada com análogos de somatostatina (AS) de primeira geração: octreotide de liberação prolongada (octreotide LAR) e lanreotide autogel. São medicamentos de alto custo, de administração parenteral mensal e que levam a controle bioquímico em 25% a 55% dos pacientes⁵²⁻⁵⁴. O pasireotide é um análogo da somatostatina de segunda geração que atua sobre os subtipos 1, 2, 3 e 5 de receptores da somatostatina.^{1,53}

O agonista dopaminérgico cabergolina, pode ser usado em monoterapia ou em conjunto com um análogo da somatostatina em casos parcialmente responsivos ao AS, particularmente em pacientes que permaneçam com níveis de GH/IGF-1 leve/moderadamente elevados, apesar do uso de AS^{20,52,55}.

Pegvisomant é um antagonista do receptor do GH e bloqueia a produção periférica de IGF-1¹. É indicado após falha da cirurgia e/ou resistência aos AS, na forma de monoterapia ou em combinação com um AS^{1,56}.

Finalmente, a radioterapia (RT) pode ser considerada como terapia de terceira linha no tratamento da acromegalia quando existe tumor residual pós-operatório e/ou o tratamento medicamentoso não é bem tolerado ou mostra-se eficaz²⁰. Embora seja efetiva, a RT é associada a muitos efeitos colaterais, incluindo hipopituitarismo, doença cerebrovascular, dano a nervos cranianos e, possivelmente, malignidade secundária⁵⁷.

2.4.1 Tratamento da acromegalia e seu impacto nas complicações cardiovasculares

O controle da acromegalia, obtido seja por meio de neurocirurgia, seja com terapia medicamentosa com AS ou de antagonistas do receptor do GH (pegvisomant), melhora a estrutura e o desempenho cardíacos^{3,58-60}.

O controle da doença obtido com cirurgia hipofisária bem-sucedida melhora HAS, hipertrofia cardíaca e disfunções sistólica e diastólica^{61,62}. De forma similar, o controle da doença alcançado com a terapia medicamentosa com AS mostrou-se eficiente em reduzir a hipertrofia ventricular⁶³ e melhorar as funções sistólica e diastólica ventriculares⁴⁴ naqueles que obtiveram controle do excesso hormonal.

O tratamento com o pegvisomant, antagonista do receptor do GH, também se mostrou eficaz em melhorar a cardiomiopatia acromegálica, reduzindo o índice de massa de VE de 50% para 18%⁶⁴.

A melhora dos parâmetros de função ventricular após o tratamento depende, contudo, não somente do controle hormonal adequado como também da idade do paciente, duração da doença e controle das outras comorbidades metabólicas⁶³. De fato, o tratamento com ocreotide LAR foi capaz de normalizar a massa de VE em 100% dos pacientes < 40 anos e em apenas 50% dos pacientes > 40 anos⁶³.

Assim, a importância do diagnóstico e tratamento precoces e a monitorização da estrutura e função cardíacas, mesmo nos pacientes bioquimicamente curados, faz-se necessária e importante, especialmente em pacientes mais idosos e naqueles com doença de longa data^{2,40}.

Além disso, a presença de qualquer grau de cardiopatia acromegálica ao diagnóstico triplica as chances de hospitalização, mesmo com o tratamento adequado da acromegalia, o que onera o sistema de saúde⁶⁵. Tal fato ratifica a importância do diagnóstico precoce da

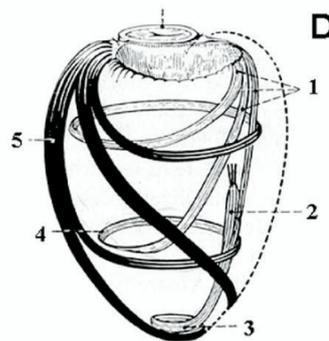
comorbidade cardiovascular, a fim de fornecer tratamento eficaz e minimizar morbimortalidade e custos do tratamento⁶⁶.

2.5 Deformação cardíaca

2.5.1 Conceitos básicos e parâmetros de mecânica ventricular

O coração humano é uma complexa rede de fibras musculares organizadas em diferentes camadas. O ventrículo esquerdo (VE) é composto por três camadas musculares, sendo uma superficial (subepicárdica), uma média e uma profunda localizada no subendocárdio. As camadas superficial e profunda possuem uma disposição oblíqua em direções opostas, enquanto que a porção média tem fibras dispostas em sentido circunferencial (Figura 2)⁶⁷.

Figura 2 - Disposição das fibras musculares cardíacas.



Fonte: Sengupta PP e colaboradores⁶⁸

1-Fibras subendocárdicas dispostas obliquamente; 2 – músculo papilar; 3 – ápice do VE; 4 – fibras da camada média, dispostas em sentido circunferencial; 5 – fibras superficiais subepicárdicas dispostas em sentido oblíquo contrário ao das fibras mais profundas.

A complexidade da arquitetura do VE faz com que a mensuração da sua função contrátil não seja simples. Novos métodos de avaliação vêm sendo testados nas últimas décadas com o objetivo de avaliar os diferentes componentes da contratilidade do VE⁴⁸. O conceito de deformação miocárdica (*myocardial strain*, em inglês) foi proposto no começo da década de 1970. Trata-se da quantificação da deformação que um objeto pode sofrer, usando como referência seu tamanho e forma originais⁵.

A forma mais usada para se medir a deformação é o chamado *strain* Lagrangiano⁶⁹. A fórmula é: $\text{Strain } (\epsilon) = \frac{L-L_0}{L_0}$, onde L é igual a comprimento final e L₀ é igual a comprimento inicial.

No caso do músculo cardíaco, o comprimento inicial (L₀) é o medido no final da diástole

e o comprimento final (L) é o visto ao final da sístole. O resultado é expresso em porcentagem. Quando o objeto se encurta, o *strain* apresenta resultado negativo. Quando o objeto se alonga, o resultado é positivo⁶⁹.

Além do encurtamento das fibras cardíacas, durante a sístole ventricular ocorre uma torção do coração. Após o início da ejeção do sangue através da valva aórtica, o ápice do VE rotaciona em sentido anti-horário, enquanto a base roda em sentido oposto, horário. Esse comportamento faz com que o VE se comporte durante a sístole como uma toalha sendo torcida sobre si mesma^{70,71}. A medida do *twist* (ou torção do VE) é obtida calculando-se a diferença absoluta, em graus, entre a rotação da base e do ápice cardíaco. Por convenção, movimentos em sentido horário recebem sinal negativo e movimentos em sentido anti-horário, positivo⁵.

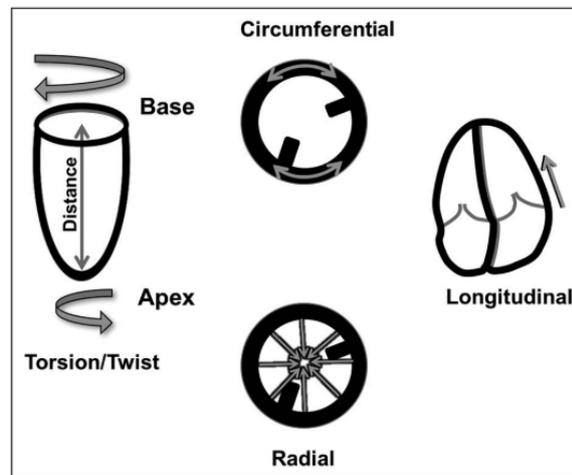
A orientação das fibras miocárdicas e seu padrão de contração geram três padrões principais de deformação ou *strain*: longitudinal (SL), circunferencial (SC) e radial (SR). (Figura 3)

O *strain* longitudinal representa o encurtamento das fibras durante a sístole, da base ao ápice, e normalmente apresenta resultado negativo. O *strain* circunferencial representa o encurtamento das fibras no eixo curto, também com resultado negativo. Já no sentido radial há espessamento das fibras cardíacas durante a contração do VE, fazendo com que o *strain* radial seja expresso com sinal positivo⁶⁹.

Nos casos dos *strain* longitudinal e circunferencial, deve-se considerar sempre o valor absoluto ao comparar-se as medidas. Ou seja, medidas mais negativas representam valores maiores (p.ex.: *strain* longitudinal de -20% representa melhor função contrátil quando comparado a -15%)⁶⁹.

O outro parâmetro de mecânica ventricular usado, o *twist*, é calculado mediante a subtração das rotações dos segmentos apical e basal de VE ($Twist = \text{rotação apical} - \text{rotação basal}$). O resultado é expresso em graus e tem valor positivo⁷⁰.

Figura 3- Padrões de *strain* miocárdico

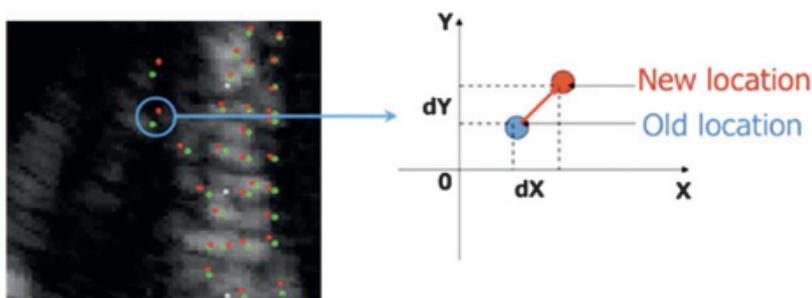


Fonte: Narang e Addetia⁷²

2.5.2 *Speckle Tracking* (ST) para medida de deformação ventricular

Atualmente a técnica mais usada para avaliar a deformação (*strain*) miocárdica na ecocardiografia é o *Speckle-Tracking* (ST)^{6,48,72,73}. Esta baseia-se no princípio de que marcas acústicas estáveis são criadas a partir do resultado da interação das ondas do ultrassom com o miocárdio. Tais marcas (*speckles*) podem ser seguidas ao longo de todo o ciclo. Essa movimentação, isto é, a distância entre as marcas, após ser analisada por algoritmos, permite avaliar a deformação do tecido miocárdico (Figura 4)⁷¹. Na Figura 4, vemos pontos brilhosos no miocárdio e sua mudança ao longo da contração ventricular. Os pontos em verde mostram a posição inicial e os pontos vermelhos a posição final.

Figura 4- Mudanças de marcas acústicas (*speckles*) ao longo do ciclo cardíaco



Fonte: Blessberger H & Binder T⁷¹

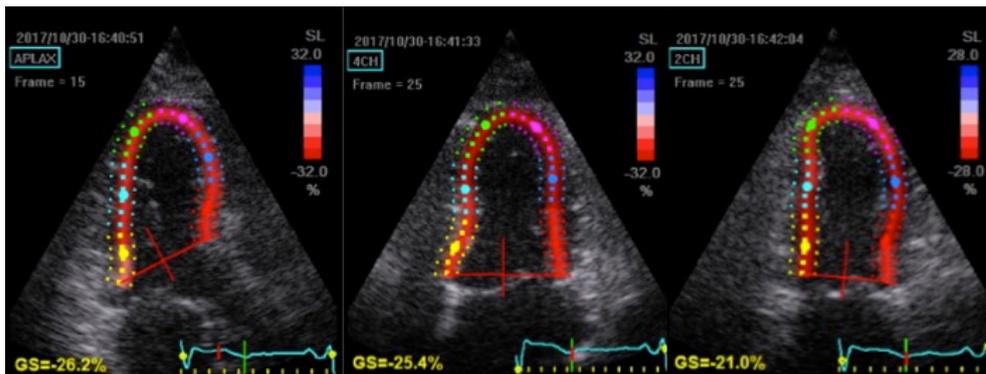
A medida de *strain* por *speckle-tracking* (ST) pelo ecocardiograma mostrou-se uma técnica muito reprodutível, mostrando variabilidade intra e interobservadores experientes mínima⁷⁴. Além disso, foi validada tomando-se como referência medidas de sonomicrometria,

procedimento invasivo realizado em animais em que pequenos cristais pizoelétricos são colocados na superfície epicárdica do coração o que permite que a sua movimentação seja avaliada com precisão a partir de emissão de ondas de ultrassom⁷⁵.

Além de permitir a avaliação do *strain* miocárdico, o ST também é usado na mensuração da rotação do músculo cardíaco. Ao calcular a rotação dos segmentos basais e apicais do VE, é possível chegar-se ao cálculo do *twist* dessa câmara⁷⁶.

A medida do *strain* longitudinal é realizada através da janela apical. É calculado o *strain* para cada um dos segmentos presentes nos cortes de quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras, sendo feito a média dos valores para chegar ao cálculo do *strain* longitudinal global (SLG) (Figura 5). É essencial se certificar que o *software* marcou adequadamente as bordas endocárdicas e epicárdicas do VE para cálculo adequado⁷².

Figura 5- Medida do *strain* longitudinal global (SLG)



Fonte: A Autora (2021)

As imagens mostram o cálculo do *strain* global em cada um dos três cortes apicais. GS = *strain* global, APLAX = eixo longitudinal longo apical; 4CH = corte quatro câmaras apical; 2CH = corte duas câmaras apical.

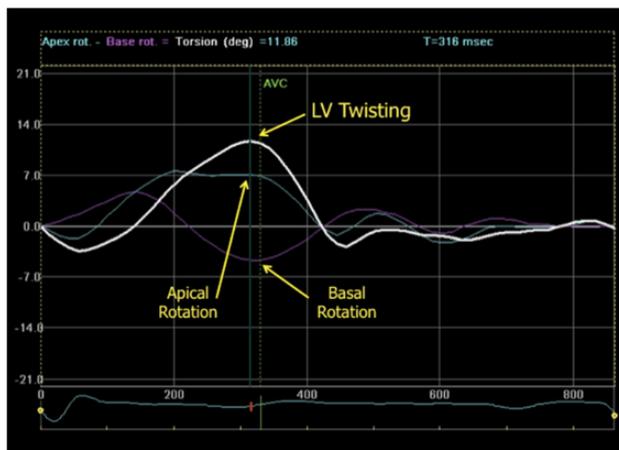
Para medida do *strain* radial, circunferencial e *twist*, utiliza-se a janela paraesternal transversal. Avalia-se o VE nos cortes apical, médio e basal para medida dos *strain* radial e circunferencial, enquanto os cortes basal e apical são usados para a medida do *twist*, visto que os segmentos médios praticamente não torcionam durante a sístole ventricular (Figuras 6 e 7).

Figura 6- Medida do *strain* circunferencial



Fonte: Cameli M e colaboradores⁷⁷

Figura 7- Medida do *twist*



Fonte: Cameli M e colaboradores⁷⁷

De acordo com recomendações das sociedades americana de ecocardiografia e europeia de imagem cardiovascular⁶⁹, o ecocardiograma para medida de *strain* precisa ser realizado sincronizado com o eletrocardiograma para correlacionar as curvas de *strain* com os pontos relevantes do ciclo cardíaco. O *strain* é medido no final da sístole, definido pelo momento em que a valva aórtica se fecha⁶⁹.

2.5.3 Deformação (*strain*) miocárdica: valores de normalidade

Uma metanálise publicada em 2013 avaliou 2.597 pacientes saudáveis e definiu como valor médio do SLG -19,7% (valores da normalidade variando entre -15,9% e -22,1%)⁷⁸. No mesmo estudo, os valores médios para o *strain* circunferencial foram de -23,3% (limites da normalidade entre -20,9% a -27,8%) e para o *strain* radial foram de 47,3% (limites da

normalidade entre 35,1% e 59%)⁷⁸.

A diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia sobre medidas realizadas na ecocardiografia recomenda, como um guia geral, que um SLG de -20% é esperado em indivíduos saudáveis⁶⁹. Potter e colaboradores⁴⁸ sugerem em artigo recente que, ao avaliar-se o valor absoluto do SLG, valores > 18% sejam considerados como função sistólica normal; entre 18 e 16%, limítrofe; e abaixo de 16% função sistólica, reduzida.

Em relação ao valor de normalidade do *twist* de VE, os trabalhos são mais discordantes, visto que análises realizadas com *softwares* diferentes podem levar a valores distintos. De fato, enquanto o SLG tem uma variabilidade entre máquinas aceitável, o mesmo não pode ser dito em relação à medida do *twist*⁷⁷. Kocabay e colaboradores encontraram valores médios de $20 \pm 7,3$ graus⁷⁹.

2.5.4 Utilidade clínica das medidas de *strain*

A redução do *strain* longitudinal global (SLG) tem sido usada como um marcador de disfunção sistólica subclínica em diversas situações clínicas⁶.

Na avaliação da função sistólica de VE, o *strain* avalia diretamente a contratilidade miocárdica enquanto a fração de ejeção mede a função de bomba do VE, um marcador indireto de inotropismo. O *strain* longitudinal global (SLG) de VE mostrou ter menor variabilidade intra e interobservador que a medida tradicional da fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo⁷⁴. Além disso, o SLG já mostrou ser superior à FE para prever mortalidade e desfechos cardiovasculares maiores (morte, IC, hospitalização por IC e arritmias malignas)⁸⁰.

Outro cenário clínico onde o SLG está muito bem fundamentado é o da pesquisa de disfunção ventricular causada por agentes quimioterápicos como a antraciclina, também denominada disfunção sistólica de VE assintomática relacionada ao uso de quimioterápicos (CTRCD- *câncer therapeutics-related cardiac dysfunction*). A CTRCD é definida como a queda assintomática da FE de VE em mais de 10% para valores subnormais (FEVE < 55%)^{81,82}. Reduções nos valores de SLG, contudo, antecedem a queda da FE de VE, sendo mais sensíveis na detecção da cardiotoxicidade. Dessa maneira, queda de SLG > 15%, em comparação ao basal pré-tratamento, foi incorporada pelo consenso de cardio-oncologia como sinal de cardiotoxicidade⁸³.

O estudo de outras cardiopatias também tem sido aprimorado com a inclusão do uso das medidas de *strain*, tais como: cardiomiopatia hipertrófica (CMH)⁸⁴, amiloidose cardíaca⁸⁵, estenose aórtica assintomática⁸⁶ e doença arterial coronariana aguda⁸⁷.

Finalmente, mesmo doenças sistêmicas tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁷⁸, diabetes melito (DM)⁴⁸, obesidade⁸⁸ e mais recentemente até infecção pelo SARS COV-2 (COVID-19), já mostraram ser capazes de alterar os valores de strain miocárdico, o que seria capaz de prever maior risco cardiovascular nos pacientes com esse exame alterado⁸⁹⁻⁹¹.

2.6 Acromegalia e *strain* miocárdico

Como a disfunção sistólica ventricular clínica é incomum e tardia nos pacientes acromegálicos, alguns estudos buscaram avaliar a presença de disfunção miocárdica subclínica, avaliando o *strain* miocárdico^{5,7,92}. Entretanto, dados sobre o impacto da acromegalia nas medidas de *strain* longitudinal permanecem controversos⁴⁰.

Di Bello e colaboradores⁹² analisaram o *strain* miocárdio por meio do doppler tissular em 22 pacientes com acromegalia ativa comparados a 25 controles e concluíram que os índices de deformação miocárdica eram menores em pacientes acromegálicos. Jurcut e colaboradores⁹³ também analisaram o *strain* longitudinal e radial por meio de doppler tissular e encontraram redução desses índices de deformação em 57 acromegálicos ativos comparados a 31 controles.

Entretanto, estudos mais recentes utilizando *speckle-tracking*^{7,8}, técnica mais acurada para medida de *strain* regional e global⁷⁵, encontraram resultados discordantes.

Volscham e colaboradores⁷ avaliaram a presença do *strain* miocárdico em 37 pacientes com acromegalia ativa comparados a 48 controles e não encontraram diferenças no SLG entre pacientes e controles. Em estudo mais recente, Uziebło-Zyczkowska e colaboradores⁸ avaliaram o SLG em 30 acromegálicos comparados a 30 controles e encontraram disfunção miocárdica detectada por esse parâmetro em acromegálicos. Utilizando a técnica de *speckle-tracking-3D*, Kormanyós e colaboradores também já relataram alteração de rotação e do *twist* de VE⁹⁴ e aumento do *strain* radial⁹⁵ em pacientes acromegálicos (Quadro 2).

Assim, ainda não está claro se as medidas do *strain* miocárdico são capazes de detectar alterações cardíacas na fase pré-clínica em pacientes acromegálicos. Tal afirmação baseia-se na escassez na literatura de estudos sobre avaliação do *strain* (por intermédio de ecocardiograma com *speckle-tracking*) em pacientes acromegálicos, bem como na discordância dos resultados nos poucos trabalhos disponíveis, além do fato de que esses estudos não avaliaram todos os tipos de *strain* cardíaco (longitudinal, circunferencial radial e rotacional).

Como a disfunção cardíaca ainda é uma importante causa de morbimortalidade em pacientes acromegálicos, mesmo naqueles adequadamente controlados⁶³, o achado de uma medida de *strain* alterada, realizada através de um exame de ecocardiograma poderia levar a

uma melhor assistência a esses pacientes por meio de um tratamento mais precoce e consequentemente uma melhora na sobrevivência.

Quadro 2- Resumo dos principais estudos que avaliaram medidas de *strain* de ventrículo esquerdo em pacientes com acromegalia

Autor (ano)		ACRO	CONTROLES	p
Volschan, 2017	n	37	38	
	MVE g/m ²	101,6	73,2	<0,05
	SLG	-20,1	-19,4	0,243
Uziebło-Zyczkowska, 2020	n	30	30	
	MVE g/m ²	108	132	<0,01
	SLG	-18,2	-19,4	0,02
Kormanyós, 2020	n	25	34	
	SLG- 3D	-15,8	-16	NS
	SRG- 3D	33,2	25,2	<0,05

Fonte: A Autora (2021)

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar parâmetros de mecânica do VE (*strain*) utilizando a técnica de *Speckle Tracking* em pacientes acromegálicos.

3.2 Objetivos específicos:

- Analisar variáveis do ecocardiograma convencional em acromegálicos e controles: parâmetros estruturais de ventrículo esquerdo, parâmetros de função diastólica de ventrículo esquerdo, parâmetros de função sistólica do VE
- Avaliar medidas de *strain* longitudinal global (SLG), radial e circunferencial e *twist* de VE em acromegálicos e controles.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Local do estudo

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

O ecocardiograma transtorácico bidimensional com avaliação de mecânica de VE foi realizado por um único médico no setor de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital das Clínicas – UFPE, sendo as imagens interpretadas por um outro médico com experiência no método no ECOPE (Escola de Ecocardiografia de Pernambuco).

4.2 Delineamento do estudo

O estudo foi descritivo, prospectivo, observacional, analítico, de corte transversal, com grupo controle.

4.3 Seleção

A amostra foi de todos os pacientes com acromegalia, maiores de 18 anos de idade, que compareceram ao Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE no período entre julho de 2019 e junho de 2021. O grupo controle foi composto por indivíduos sem acromegalia e sem doença cardiovascular conhecida, pareados por idade e gênero com os pacientes acromegálicos.

4.3.1 Critérios de inclusão

O diagnóstico de acromegalia foi baseado nos seguintes fatores: sinais e sintomas de acromegalia; nadir do GH durante teste oral de tolerância à glicose $> 1 \mu\text{g/dL} + \text{IGF-1}$ aumentado para a idade e gênero e presença de adenoma hipofisário à ressonância magnética^{1,20,21}. Doença não curada com cirurgia transesfenoidal, idade superior a 18 anos, além de obtenção de imagens ecocardiográficas adequadas, foram outros critérios de inclusão.

4.3.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, valvopatias, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, insuficiência renal crônica e gravidez.

4.4 Procedimentos técnicos

4.4.1 Avaliação clínica e laboratorial

Os pacientes foram analisados quanto a:

- Altura, peso e Índice de Massa Corpórea (IMC), sendo obesidade definida por um IMC ≥ 30 kg/m² e sobrepeso como IMC ≥ 25 e < 30 kg/m².

- Dados do tratamento da acromegalia – tempo estimado de doença, ano do tratamento cirúrgico, medicamentos em uso, presença de hipopituitarismo. Os pacientes foram considerados como tendo acromegalia não controlada se IGF-1 acima de 1,2 vezes o limite superior da normalidade para a idade e gênero⁴⁹.

- Pressão arterial em mmHg. As medidas de pressão arterial sistêmica foram feitas utilizando-se esfigmomanômetro calibrado, eletrônico, modelo Omron 7113. Foi utilizado manguito adequado para a circunferência do braço do paciente. Os pacientes foram considerados hipertensos se tivessem PA $\geq 140/90$ mmHg ou estivessem em uso de medicação anti-hipertensiva⁹⁶.

- Presença de diabetes melito - diabetes melito foi definido de acordo com valores determinados pela *American Diabetes Association* ou em pacientes que usavam medicações hipoglicemiantes⁹⁷.

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

O GH foi medido por método imunorradiométrico (em ng/mL) e IGF-1 por imunoquimioluminescência (em ng/mL), utilizando-se kits laboratoriais disponíveis comercialmente. Demais medidas laboratoriais: glicemia (em mg/dL), hemoglobina glicada (em %), colesterol total (em mg/dL), LDL-colesterol (em mg/dL), HDL-colesterol (em mg/dL) e triglicerídeos (em mg/dL) por método enzimático; LH (em mUI/mL), FSH (em mUI/mL), testosterona (em ng/dL) nos homens, cortisol (em μ g/dL), TSH (em mUI/mL) e T₄ livre (em ng/dL) por quimioluminescência. O LDL-colesterol (LDL-c) foi calculado pela fórmula de Friedwald⁹⁸.

4.4.2 Avaliação ecocardiográfica

Os exames de ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler foram realizados em um equipamento Vivid I® (GE Healthcare) equipado por transdutor de 2,5 MHz. Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador médico cardiologista e especialista em ecocardiografia.

Todas as medidas foram realizadas com os pacientes em repouso, deitados em decúbito lateral esquerdo. As medidas do VE foram feitas através do modo bidimensional na janela

paraesternal longitudinal, sendo os diâmetros diastólico final do VE, do septo interventricular e da parede posterior calculados ao final da diástole, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais⁹⁹.

A massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi calculada mediante a fórmula proposta por Devereux¹⁰⁰: $0.8 \{1.04 [([DDVE + SIV + PP]^3 - DDVE^3)]\} + 0.6$. A espessura relativa do VE foi calculada através da fórmula: $ER = 2 \times PP / DDVE$. Valores de massa indexada acima de 95 g/m² para mulheres e 115 g/m² para homens foram utilizados para definir HVE⁹⁹.

A geometria do ventrículo esquerdo foi considerada normal nos casos em que a espessura relativa de VE foi menor ou igual a 0,42 e a massa do VE indexada estava abaixo dos limites citados anteriormente⁹⁹. Remodelamento concêntrico foi definido pela presença de massa indexada de VE normal associado a espessura relativa superior a 0,42⁹⁹. Nos casos em que a massa indexada do VE ultrapassou os valores citados previamente, definiu-se a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, sendo esta concêntrica quando a espessura relativa era maior que 0,42 e excêntrica quando a espessura relativa de VE ficava abaixo desse valor⁹⁹.

As medidas de Doppler pulsado e de Doppler tecidual foram realizadas durante a respiração normal. As velocidades do influxo mitral foram obtidas no corte apical quatro câmaras com o posicionamento do Doppler pulsado entre as pontas das cúspides da valva mitral. As medidas de Doppler tecidual foram feitas utilizando a janela apical quatro câmaras, sendo colocada a amostra do Doppler na porção lateral do anel mitral e as medidas realizadas a uma velocidade de 100 mm/s⁹⁹.

A fração de ejeção do VE foi calculada pelo método biplanar de Simpson⁹⁹.

Na janela apical, foram gravadas imagens em três cortes: quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras. Na janela paraesternal transversal foram armazenadas imagens de vídeo nos três níveis do VE (basal, na altura da valva mitral; médio, tomando-se como referência os músculos papilares; e apical).

4.4.3 Medidas de mecânica de VE

Terminada a aquisição do ecocardiograma, os exames foram gravados para análise *off-line* por outro ecocardiografista experiente no método. O programa utilizado para análise das imagens foi o EchoPAC 204 (GE Medical Systems, Horten, Noruega). Após marcação de pontos na face interna do VE, o equipamento delimitava de forma semiautomática a borda endocárdica e o limite epicárdico, definindo assim as chamadas “regiões de interesse” (RI). Dentro dessas regiões, padrões pontilhados miocárdicos (*speckles*) eram detectados e

acompanhados automaticamente quadro-a-quadro ao longo do ciclo cardíaco. Quando a avaliação automática fornecida pelo programa considerava a qualidade da imagem subótima, ajustes na RI eram possíveis de forma a propiciar um seguimento mais acurado. Foram excluídos os pacientes nos quais mais do que dois segmentos foram considerados como tendo a qualidade do rastreamento insuficiente pelo sistema de análise. Todo este processo foi realizado nas janelas apical e transversal sendo obtidos os diversos parâmetros que compõem a análise da mecânica de contração do VE, mencionados abaixo.

Pelas imagens apicais foram obtidos os resultados do valor médio do *strain* longitudinal de cada corte. O *strain* longitudinal global (SLG) foi o resultado da média dos valores encontrados nos três cortes apicais.

Mediante as imagens obtidas nos cortes transversais, foram calculados o *strain* radial global (SRG), o *strain* circunferencial global (SCG), assim como as rotações basal e apical. A partir desses dois últimos parâmetros, era possível o cálculo do *twist* de VE, que é o resultado da diferença absoluta entre as rotações apical e basal do VE.

4.5 Procedimentos analíticos

Os casos e controles foram pareados segundo a idade e sexo. Foi feita a comparação entre casos e controles para as variáveis de interesse. As variáveis categóricas foram representadas como n (%), e as variáveis numéricas foram apresentadas como média \pm desvio padrão quando as mesmas seguiram a distribuição normal, e como mediana, caso contrário. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar normalidade. Na comparação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para comparar variáveis numéricas utilizou-se o teste T de Student, e quando seus pressupostos não foram atendidos, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0.05$ representa uma diferença significativa). As análises foram realizadas no software R¹⁰¹.

4.5.1 Expressão das variáveis

As variáveis quantitativas estudadas foram:

- idade (anos)
- tempo de doença estimada (anos)
- peso (kg), altura(m) e índice de massa corpórea (IMC)(kg/m²)
- valores de IGF-1 (ng/dL)

- diâmetro do septo interventricular na diástole (mm)
- diâmetro da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole (mm)
- diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (mm)
- espessura relativa do ventrículo esquerdo (mm)
- massa do ventrículo esquerdo (g/m^2)
- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (%)
- *strain* longitudinal global (%)
- *strain* circunferencial global (%)
- *strain* radial global (%)
- *twist* (graus)

As variáveis qualitativas foram

- gênero
- presença de HAS
- presença de diabetes
- presença de controle da acromegalia determinada pelos valores de IGF-1
- morfologia alterada de VE.

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada, apresentamos as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as variáveis quantitativas foram utilizadas médias ou medianas dependendo da distribuição normal das mesmas ou não.

4.6 Procedimentos éticos

4.6.1 Aprovação pelo comitê de ética

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 HC/UFPE com o parecer de número 3.440.318 (Anexo A).

Os voluntários da pesquisa realizaram a leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndices A e B) com explicação sobre a natureza da pesquisa, objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais riscos que esta poderia acarretar e, apenas após assinatura desse instrumento, foram incluídos na investigação.

Os dados dos pacientes constam no prontuário e os dados referentes à pesquisa permanecerão em arquivo pessoal do pesquisador pelo prazo mínimo de cinco anos. Os dados

referentes à pesquisa foram mantidos em sigilo, não sendo permitida a divulgação com a identificação dos pacientes, garantindo sua privacidade quanto aos dados envolvidos. O acompanhamento clínico dos indivíduos participantes da pesquisa foi realizado de forma habitual pelos seus médicos assistentes.

4.6.2 Riscos da participação dos indivíduos no estudo

Ao concordar com a participação nesta pesquisa, o paciente se submeteu a um exame de ecodopplercardiograma transtorácico. O ecocardiograma é um exame não invasivo de avaliação estrutural e funcional do coração mediante imagens de ultrassom. A avaliação é realizada com o paciente em repouso, sem sedação e por curto período de tempo. (aproximadamente 20 minutos).

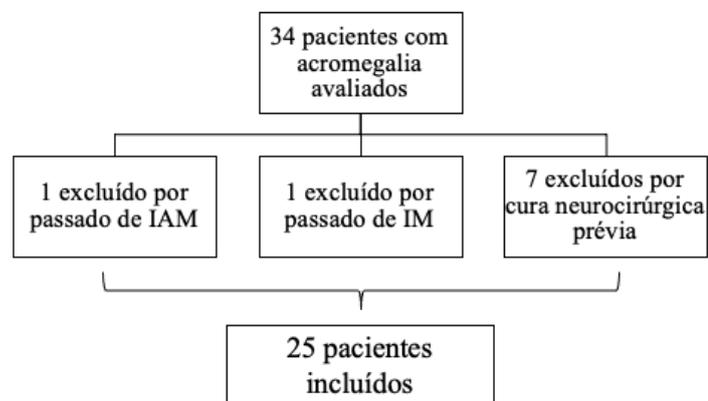
4.6.3 Benefícios para os indivíduos ou para sociedade

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

5 RESULTADOS

Um total de 34 pacientes com acromegalia foram recrutados para participar do estudo. Nove foram excluídos: um tinha antecedente de infarto do miocárdio, outra tinha insuficiência mitral em tratamento enquanto sete haviam obtido cura da acromegalia após o procedimento neurocirúrgico (Figura 8). O grupo controle foi formado por 44 indivíduos sem doença cardíaca estrutural conhecida e foi pareado por idade e gênero.

Figura 8- Algoritmo de seleção dos pacientes



Fonte: A Autora (2021)

IAM: Infarto agudo do miocárdio, IM: insuficiência mitral

As características dos casos e controles estão apresentadas na Tabela 1. Vinte e cinco pacientes com acromegalia (9 homens e 16 mulheres, média de idade de 49.9 ± 13.2 anos) preencheram os critérios de inclusão. Dezesesseis (64%) eram diabéticos e 13 (52%) eram hipertensos. O IMC médio foi $30,7 \text{ kg/m}^2$. Os pacientes tinham, em média, 11 anos de doença. Quarenta e quatro controles foram incluídos, com média de idade de 48.4 ± 8.03 anos e 63% dos controles eram do sexo feminino. No grupo controle, onze indivíduos (25%) tinham diabetes e vinte e três (52%), hipertensão arterial.

No grupo acromegálico, apenas sete pacientes (28%) tinham controle hormonal da doença, definido como um IGF-1 de até 1,2 vezes o limite superior da normalidade ajustado (LSN) para a idade e gênero⁴⁹. Para tentar obter o controle hormonal pós-cirúrgico, 18 (72%) estavam em uso de análogos da somatostatina (AS), seja em monoterapia ou em combinação com a cabergolina. Entre aqueles que não usavam AS (sete), cinco tinham diagnóstico recente e aguardavam cirurgia. Cinco pacientes (20%) já tinham sido submetidos à radioterapia para controle da doença e desses, apenas um apresentava doença controlada, mas ainda fazia uso de AS. A mediana do IGF-1 foi de 1,68 vezes o LSN ajustado para a idade e gênero (Tabela 1).

Tabela 1- Características clínicas e bioquímicas do grupo acromegálico *versus* controles

	Grupo Acromegalia	Grupo Controle	p
	n = 25	n = 44	
Feminino/ Masculino (n, %)	16 (64%) / 9 (36%)	28 (63%) / 16 (36%)	1
Idade (anos)	49,9 ± 13,2	48,4 ± 8,03	0,605
IMC (kg/m ²)	30,7	27,9	0,062
DM (n, %)	16 (64%)	11 (25%)	0,003
HAS (n, %)	13 (52%)	23 (52%)	1
Tempo mediano de doença, em anos (variação)	11 (9 a 18)	NA	
IGF-1 mediano x LSN (variação)	1,68 (1,04 a 2,54)	NA	
Doença controlada	7 (28%)	NA	

Fonte: A Autora (2021)

IMC: índice de massa corpórea; DM: diabetes melito; HAS: hipertensão arterial sistêmica, IGF-1: fator de crescimento insulina- símile 1; LSN: limite superior da normalidade, NA: não se aplica.

5.1 Morfologia e função de VE por ecocardiografia convencional

Os achados do ecocardiograma convencional estão apresentados na Tabela 2. A fração de ejeção (FE) de VE foi normal e similar entre os grupos ($65,16 \pm 5,99$ vs. $62,9 \pm 7,41$, $p=0,19$). Pacientes do grupo acromegalia apresentaram maiores volumes sistólicos ($31,8 \pm 4,78$ vs $28,2 \pm 3,81$, $p=0,001$) e diastólicos ($49,1 \pm 5,96$ vs. $45 \pm 4,45$, $p=0,002$) de VE. A massa de VE foi maior no grupo acromegalia ($87,9 \pm 27$ vs. $69,3 \pm 17,5$, $p=0,001$). No grupo acromegalia, dez pacientes (40%) tinham alteração da morfologia de VE, sendo 7(28%) com hipertrofia de VE, enquanto nos controles, apenas oito (18%) tinham alteração da morfologia de VE e desses, apenas um (2%) com hipertrofia de VE ($p=0,013$).

Tabela 2- Achados da ecocardiografia convencional no grupo acromegalia *versus* controles

	Grupo Acromegalia	Grupo Controle	p
	n = 25	n = 44	
FE de VE (%)	$65,2 \pm 5,99$	$62,9 \pm 7,41$	0,195
DdVE (ml)	$49,1 \pm 5,96$	$45 \pm 4,45$	0,002
DsVE (ml)	$31,8 \pm 4,78$	$28,2 \pm 3,81$	0,001
MVE (g/m ²)	$87,9 \pm 27$	$69,3 \pm 17,5$	0,001
Espessura Relativa	$0,39 \pm 0,08$	$0,38 \pm 0,08$	0,487
Morfologia de VE normal	15 (60)	36 (81,82)	
HVE concêntrica	4 (16)	1 (2,27)	
HVE excêntrica	3 (12)	0 (0)	0,013

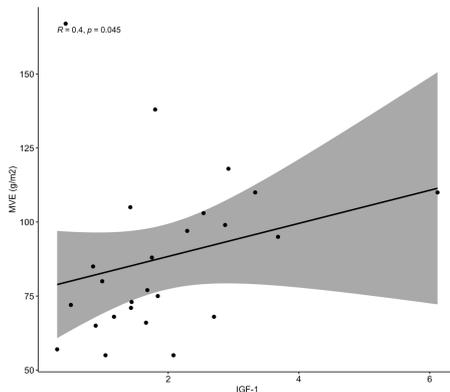
Remodelamento concêntrico | 3 (12) 7 (15,91)

Fonte: A Autora (2021)

FE: fração de ejeção VE: ventrículo esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; DdVE: diâmetro diastólica do ventrículo esquerdo; DsVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; HVE: hipertrofia de ventrículo esquerdo

No grupo acromegálico, pacientes com HAS apresentavam, em média, maior massa de VE (MVE) do que os pacientes sem HAS, porém, esta diferença não foi significativa ($p = 0,174$). IGF-1 e MVE mostraram uma correlação significativa e positiva ($p = 0,045$) com um coeficiente de correlação de Spearman $R = 0,4$, considerada como uma correlação moderada. (Figura 9)

Figura 9- Correlação entre o IGF-1 e a massa do ventrículo esquerdo (MVE)



Fonte: A Autora (2021)

5.2 Medidas de mecânica de VE

As medidas de *strain* miocárdico estão resumidas na Tabela 3. Os valores de SLG não foram significativamente diferentes entre os grupos ($-18,84 \pm 2,49$ vs. $-19,7 \pm 3,29$, $p = 0,244$). Os valores de SCG e twist também não diferiram entre os grupos ($-16,74 \pm 3,18$ vs. $-16,6 \pm 3,42$, $p = 0,909$ e $14,55 \pm 5,02$ vs. $15,1 \pm 3,94$, $p = 0,609$ respectivamente). Os valores de SRG foram menores no grupo acromegálico ($36,88 \pm 9,24$ vs. $45,9 \pm 14,2$, $p = 0,003$), mas ambas as médias com valores dentro dos limites da normalidade.

Tabela 3- Medidas de *strain* miocárdico

	Grupo Acromegalia	Grupo Controle	p
SLG	$-18,84 \pm 2,49$	$-19,7 \pm 3,29$	0,244
SCG	$-16,74 \pm 3,18$	$-16,6 \pm 3,42$	0,909
SRG	$36,88 \pm 9,24$	$45,9 \pm 14,2$	0,003

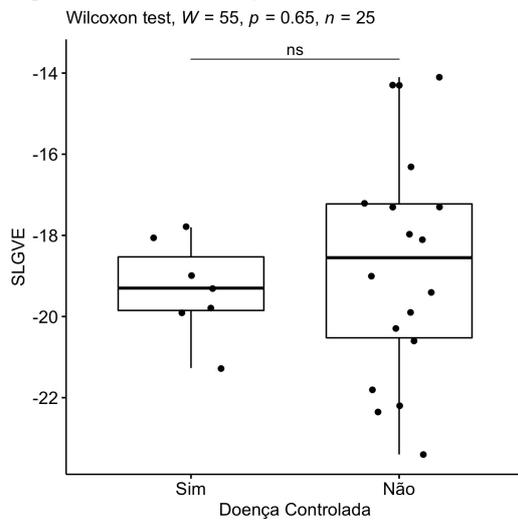
Twist	$14,55 \pm 5,02$	$15,1 \pm 3,94$	0,609
-------	------------------	-----------------	-------

Fonte: A Autora (2021)

SLG: *strain* longitudinal global; SCG: *strain* circunferencial global; SRG: *strain* radial global

No grupo acromegálico, não houve diferença significativa no valor médio de SLG de VE quando comparado entre os subgrupos de acromegalia controlada ou não ($p = 0.65$, teste de Wilcoxon) (Figura 10).

Figura 10- Correlação entre valores de SLG com presença acromegalia controlada ou não



Fonte: A Autora (2021)

SLGVE: *strain* longitudinal global de ventrículo esquerdo

6 DISCUSSÃO

A doença cardiovascular representa a comorbidade mais prevalente na acromegalia, tendo relação direta com o tempo de doença⁴² e com o descontrole hormonal². Contudo, a progressão para disfunção sistólica franca é incomum e observada em menos de 3% dos pacientes⁴⁰.

O ecocardiograma com análise do *strain* miocárdico é uma ferramenta moderna, validada e útil para detectar disfunção cardíaca sistólica subclínica em diversos cenários clínicos^{4,6,81}. Entretanto, a análise do *strain* na tentativa de oferecer um diagnóstico mais precoce da cardiomiopatia acromegálica foi pouco estudado até o momento nessa população específica. Em nosso estudo, comparando um grupo de pacientes com acromegalia ativa a controles, ambos assintomáticos cardiovasculares, não encontramos diferenças significativas nos diversos parâmetros de *strain* miocárdico.

Em relação aos achados do ecocardiograma convencional, sabemos que a hipertrofia ventricular (HVE) é um achado comum em pacientes com acromegalia ao diagnóstico, principalmente em doença de longa duração. Vários estudos prévios usando ecocardiografia convencional encontraram a prevalência de HVE variando de 5 a 85%^{3,43,44}. Essa variação reflete disparidades nos critérios diagnósticos, assim como diferenças nas modalidades de imagem utilizadas⁴⁵. Em nosso estudo, encontramos 7 pacientes (28%) com hipertrofia de VE comparado a apenas 1 (2%) entre os controles. Tais achados são muito similares aos de Volscham e colaboradores⁷, que encontraram 27% de prevalência de HVE num grupo de 37 acromegálicos *versus* 6,2% no grupo de 48 controles. Também são concordantes com os do maior estudo com pacientes acromegálicos realizado até o momento, que encontrou prevalência de HVE de 16% em 3173 pacientes acromegálicos ao diagnóstico⁹.

Encontramos uma correlação significativa e positiva entre valores de IGF-1 e MVE, o que reforça o conhecimento de que a hipertrofia ventricular (HVE) depende, entre outros fatores, do descontrole hormonal².

A fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FE de VE) é uma medida indireta usada de forma rotineira para avaliar a função contrátil de VE. No caso de pacientes acromegálicos, a queda da FE de VE só ocorre em estágios finais da doença e em uma minoria dos pacientes⁴¹. Como esperado, todos os pacientes do presente estudo apresentavam FE de VE dentro da normalidade e sem diferença em relação ao grupo controle ($65,16 \pm 5,99$ vs. $62,9 \pm 7,41$, $p=0,19$). Tais achados são consistentes com os de Volscham e colaboradores⁷, que também não

encontraram diferença desse parâmetro entre seu grupo de acromegálicos e controles, ambos assintomáticos cardiovasculares, assim como no nosso estudo.

Em relação à avaliação do *strain* miocárdico em pacientes acromegálicos, a literatura nos mostra resultados controversos. Di Bello e colaboradores⁹² e Jurcut e colaboradores⁹³ encontraram redução dos valores de deformação miocárdica (*strain* longitudinal), mas usaram o ecocardiograma com doppler tissular, uma metodologia que está em desuso por sua menor acurácia.

Em nosso estudo usamos o ecocardiograma com *speckle-tracking* para determinação das medidas de *strain* ventricular. Não encontramos diferença significativa nas medidas de *strain* longitudinal (SLG), *strain* circunferencial nem *twist* ventricular ao compararmos acromegálicos e controles, mesmo levando-se em consideração que nosso grupo acromegálico apresentava um tempo médio de doença estimado de 11 anos e que a maioria dos pacientes (72%) estava com a doença descontrolada. No nosso estudo, tampouco evidenciamos diferença significativa no valor médio de SLG de VE quando comparado entre os subgrupos de acromegalia controlada ou não.

Em nosso estudo, encontramos uma alta prevalência de diabetes no grupo acromegálico comparado aos controles (64% vs. 25%). Tal fato poderia ter sido um fator de confusão se o grupo acromegálico tivesse apresentado comprometimento das medidas de *strain*, uma vez que sabe-se que a presença de diabetes melito (DM) *per si*, pode levar a uma cardiomiopatia diabética a qual pode alterar os valores de *strain* longitudinal global (SLG)⁴⁸. Entretanto, mesmo o grupo acromegálico apresentando esse maior risco, ainda assim não encontramos valores significativamente mais baixos do SLG no grupo acromegálico comparado a controles.

Nosso achado é consistente com o de Volscham e colaboradores⁷, os quais avaliaram os valores do *strain* miocárdico em 37 pacientes com acromegalia ativa comparados a 48 controles e não encontraram diferenças no SLG entre pacientes e controles. De forma similar, não encontraram correlação entre SLG e tempo de doença ou valores e IGF-1.

De forma contrária, Uziebło-Zyczkowska e colaboradores⁸ avaliaram o SLG em 30 acromegálicos comparados a 30 controles e encontraram disfunção miocárdica detectada por esse parâmetro em acromegálicos. No seu estudo, eles encontraram um valor médio de IGF-1 de 2,28 vezes o LSN no grupo acromegalia, enquanto nosso estudo encontrou valores medianos de IGF-1 de 1,68 vezes o LSN. Isso poderia ajudar a explicar a diferença nos resultados, contudo, ao analisar os valores de SLG nesse estudo, podemos detectar que ambos os grupos avaliados apresentaram valores médios de SLG normais (-18,1% no grupo acromegálico *versus*

-19,4% no grupo controle, $p=0,023$). Dessa forma, o estudo pode ter apresentado um resultado estatisticamente significativo, mas clinicamente não relevante.

Em nosso estudo encontramos redução do *strain* radial (SRG) no grupo acromegálico ($36,88 \pm 9,24$ vs. $45,9 \pm 14,2$, $p=0,003$). Até o momento, desconhecemos outro estudo que tenha evidenciado achado similar. Poderíamos colocar sob hipótese que essa alteração seja real e isso exige estudos futuros que corroborem essa suposição. Entretanto, ao analisar os resultados absolutos do SRG vemos que os valores nos dois grupos, apesar de diferirem estatisticamente entre si, se encontram dentro do intervalo normal (entre 35 e 59%)⁷⁸. Adicionalmente, sabemos que de todos os parâmetros de mecânica ventricular, é o *strain* radial que está sujeito a um maior número de limitações⁷⁸: a maior variabilidade no SRG em relação ao SLG já foi vista em estudos prévios¹⁰² e tal variabilidade pode ser resultado de que uma menor porção de tecido miocárdico é usada para calcular o SRG. Assim, pequenas variações na determinação das regiões de interesse (ROI) podem contribuir para grandes diferenças no resultado do *strain* radial⁷⁸.

Nosso achado, tal qual de Volscham e colaboradores⁷, sugere que os pacientes acromegálicos têm uma baixa chance de evoluir para disfunção sistólica e está de acordo com trabalhos mais recentes que mostram uma tendência a menores complicações cardíacas nesses pacientes⁴⁰, bem como uma consequente redução da mortalidade por causas cardíacas na última década²⁵. Isso pode ser consequência de um melhor tratamento da acromegalia e suas comorbidades cardiovasculares (HAS, DM, dislipidemia) ao longo do tempo²⁶.

Outra hipótese para esse menor comprometimento de função cardíaca visto em estudos mais recentes em pacientes acromegálicos é que o tipo de hipertrofia ventricular ocasionada pelo excesso de GH e IGF-1 seja diferente daquela hipertrofia provocada por excesso de pressão ou volume como é o caso de outras causas de hipertrofia ventricular (secundária à HAS, por exemplo). No primeiro tipo de hipertrofia o excesso de GH levaria a aumento de óxido nítrico o que contribuiria para a manutenção da resistência vascular. Além disso, a hipertrofia dos cardiomiócitos promovida pelo IGF-1 poderia contribuir para melhora da contratilidade e não haveria a re-programação gênica que caracteriza a hipertrofia cardíaca patológica^{7,103}.

De fato, no grande estudo multicêntrico europeu de Petrossians e colaboradores⁹ que incluiu 3171 pacientes com acromegalia, apenas 1,6% apresentaram insuficiência cardíaca. Nesse estudo, os pacientes com HVE e insuficiência cardíaca eram significativamente mais velhos (6-13 anos) do que aqueles sem complicações cardiovasculares. Devido a isso, os autores consideraram difícil atribuir uma relação causal direta entre o excesso de GH e as comorbidades

cardíacas dos pacientes e inferiram que à medida que os pacientes com acromegalia estão vivendo mais, a presença de acromegalia pode ser simplesmente mais um dos tantos outros fatores de risco que contribuem para o risco cardiovascular⁹.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Uma vez que a acromegalia é uma doença rara, a população estudada foi relativamente pequena. Adicionalmente, foi um estudo transversal, e um estudo prospectivo com longo seguimento poderia permitir uma análise mais detalhada da evolução dos parâmetros cardíacos estruturais e funcionais. Em relação ao método de *speckle-tracking* para medida do *strain* miocárdico, alguns fatores relacionados à técnica do exame podem interferir na sua análise. Empresas que produzem aparelhos de ecocardiografia diferentes possuem *softwares* de análise de *strain* diferentes, o que pode gerar significativa variabilidade dos resultados entre os aparelhos⁷². Para minimizar tal problema, realizamos todos os exames num único aparelho. Outra limitação potencial do método é que as medidas do *strain* dependem da obtenção de uma imagem ecocardiográfica de boa qualidade, além de exigir maior tempo de pós-processamento da imagem do que um ecocardiograma convencional⁷⁷.

7 CONCLUSÃO

Em pacientes acromegálicos, apesar de apresentarem maiores índices de hipertrofia de VE, não houve comprometimento da contratilidade ventricular avaliada pelo ecocardiograma com *strain*, comparado a um grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):20.
2. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46–62.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–52.
4. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update. *Endocr Rev.* 2018;40(1):268–332.
5. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351–69.
6. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing left ventricular systolic function: From ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J.* 2021;42(7):789–97.
7. Volschan ICM, Kasuki L, Silva CMS, Alcantara ML, Saraiva RM, Xavier SS, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. *Pituitary.* 2017;20(3):349–57.
8. Uziębło-Życzkowska B, Jurek A, Witek P, Zieliński G, Gielerak G, Krzesiński P. Left Heart Dysfunction in Acromegaly Revealed by Novel Echocardiographic Methods. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:418
9. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endoc Relat Cancer.* 2017; 24(10):505-18.
10. Capatina C, Wass JAH. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T141–60.
11. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2016;20(1):22–32.
12. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017;20(1):4–9.
13. 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):459–69.
14. Hoskuldsdottir GT, Fjalldal SB, Sigurjonsdottir HA. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013. *Pituitary* 2015;18(6):803–7.
 15. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19(4):448–57.
 16. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: A cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769–75.
 17. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377–82.
 18. Zarool-Hassan R, Conaglen HM, Conaglen J V., Elston MS. Symptoms and signs of acromegaly: An ongoing need to raise awareness among healthcare practitioners. *J Prim Health Care.* 2016;8(2):157–63.
 19. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reues-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(2)203-8.
 20. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51.
 21. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Apr 1;105(4):E937–46.
 22. Biermasz NR, Van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, Van Hemert AM, Smit JWA, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5369–76.
 23. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301–42.
 24. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Espinosa De Los Monteros AL, Sosa E, 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(12):4438–46.
25. Ritvonen E, Löyttyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: A 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(6):1–30.
 26. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: The French acromegaly registry. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):645–55.
 27. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239–49.
 28. Sardella C, Cappellani D, Urbani C, Manetti L, Marconcini G, Tomisti L, et al. Disease activity and lifestyle influence comorbidities and cardiovascular events in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(5):443–53.
 29. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8.
 30. Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*. 2011;14(3):231–5.
 31. Dal J, Leisner MZ, Hermansen K, Farkas DK, Bengtsen M, Kistorp C, et al. Cancer Incidence in Patients with Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2182–8.
 32. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, Dutta U, Kumar PR, Masoodi S, et al. Colonic neoplasia in acromegaly: Increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary*. 2012;15(2):166–73.
 33. Kahaly G, Olshausen K V., Mohr-kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J*. 1992;13(1):51–6.
 34. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: An observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3196–201.
 35. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, et al. 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):582–9.
 36. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. The heart in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;33–43.

37. Lu C, Schwartzbauer G, Sperling MA, Devaskar SU, Thamocharan S, Robbins PD, et al. Demonstration of Direct Effects of Growth Hormone on Neonatal Cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2001;276(25):22892–900.
38. Lie J, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 1980;41–52.
39. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*. 2017;55(2):346–59.
40. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. Acromegaly and Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2019;15(3):399–408.
41. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5308–13.
42. Colao A, Pivonello R, Grasso LFS, Auriemma RS, Galdiero M, Savastano S, et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: Results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):713–21.
43. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, Aquaro G, Di Bello V, Cosci C, et al. 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(3):361–8.
44. 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):307–11.
45. Dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Lima GAB, et al. Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4447–55.
46. Celebi AS, Yalcin H, Yalcin F. Current cardiac imaging techniques for detection of left ventricular mass. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:19.
47. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliviera AC et al. 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;103:1–86.
48. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC*

- Cardiovasc Imaging. 2018;11:260–74.
49. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-shlomo A, Biermasz N, Biller B, et al. Multidisciplinary management of acromegaly : A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667–78.
 50. Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):59-71.
 51. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732–40.
 52. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):552–61.
 53. Chanson P. Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):50–8.
 54. 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.
 55. Vilar L, Azevedo MF, Naves LA, Casulari LA, Albuquerque JL, Montenegro RM, et al. Role of the addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR. *Pituitary.* 2011;14(2):148–56.
 56. Freda P, Gordon M, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, Van Der Lely A. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: Experience from acrostudy. *Endocr Pract.* 2015;21(3):264–74.
 57. Abu Dabrh A, Asi N, Farah W, Mohammed K, Wang Z, Farah M, et al. Radiotherapy vs. Radiosurgery in Treating Patients with Acromegaly: Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2015;21(8):943-56.
 58. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;2558–73.
 59. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746–56.

60. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1551–7.
61. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS, Galdiero M, et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2639–46.
62. Guo X, Cao Y, Cao J, Li X, Liu P, Wang Z, et al. Reversibility of Cardiac Involvement in Acromegaly Patients After Surgery: 12-Month Follow-up Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:598948.
63. Salvatore M, Bonaduce D, Pivonello R, Spinelli L, Marzullo P, Colao A, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(2):169–76.
64. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: Effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):476–82.
65. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Katznelson L. Treatments, complications, and healthcare utilization associated with acromegaly: A study in two large United States databases. *Pituitary.* 2014;17(4):333–41.
66. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:120.
67. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: Physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(2):389–92.
68. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, et al. Left Ventricular Form and Function Revisited: Applied Translational Science to Cardiovascular Ultrasound Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(5):539–51.
69. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11.

70. Burns AT, McDonald IG, Thomas JD, MacIsaac A, Prior D. Doin' the twist: New tools for an old concept of myocardial function. *Heart*. 2008;94(8):978–83.
71. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: Basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716–22.
72. Narang A, Addetia K. An introduction to left ventricular strain. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):455–63.
73. Collier P, Phelan D, Klein A, Fuster V. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043-56.
74. Medvedofsky D, Kebed K, Laffin L, Stone J, Addetia K, Lang RM, et al. Reproducibility and experience dependence of echocardiographic indices of left ventricular function: Side-by-side comparison of global longitudinal strain and ejection fraction. *Echocardiography*. 2017;34(3):365–70.
75. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):789–93.
76. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149–56.
77. Cameli M, Mondillo S, Solari M, Righini FM, Andrei V, Contaldi C, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev*. 2016;21(1):77–94.
78. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185–91.
79. Kocabay G, Cucchini U, Iliceto S, Badano LP, Mihaila S, Gentian D, et al. Normal Left Ventricular Mechanics by Two-dimensional Speckle-tracking Echocardiography. Reference Values in Healthy Adults. *Rev Espa Cardiol (English Ed)*. 2014;67(8):651–8.
80. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673–80.
81. Klaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr* 2019;17(1):10–6.
82. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al.

- Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(4):392–401.
83. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063–93.
 84. Zamorano JL, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–79.
 85. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Störk S, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1066–72.
 86. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, Piérard LA, Rosenhek R, Magne J, et al. Multimodality imaging strategies for the assessment of aortic stenosis: Viewpoint of the heart valve clinic international database (HAVEC) group. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(2):e004352.
 87. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):512–9.
 88. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3081–7.
 89. Lee WH, Liu YW, Yang LT, Tsai WC. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2016;34(6):1195–200.
 90. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015;101(13):1061–6.
 91. Wibowo A, Pranata R, Astuti A, Tiksnadi BB, Martanto E, Martha JW, et al. Left and

- right ventricular longitudinal strains are associated with poor outcome in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2021;9(1):9.
92. Bello V Di, Bogazzi F, Cori A Di, Palagi C, Donne MGD, Gavioli S, et al. Myocardial systolic strain abnormalities in patients with acromegaly: a prospective color Doppler imaging study. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:544–50.
 93. Jurcut R, Găloiu S, Florian A, Vlădaia A, Ionițǎ OR, Amzulescu MS, et al. Quantifying subtle changes in cardiovascular mechanics in acromegaly: A Doppler myocardial imaging study. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1081–90.
 94. Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Orosz A, Lengyel C, Valkusz Z, et al. Left ventricular twist is impaired in acromegaly: Insights from the three-dimensional speckle tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *J Clin Ultrasound*. 2018;46(2):122–8.
 95. Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Valkusz Z, Lengyel C, et al. Active acromegaly is associated with enhanced left ventricular contractility: Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Rev Port Cardiol*. 2020;39(4):189–96.
 96. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feitosa AD, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516–658.
 97. Care D, Suppl SS. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S13–28.
 98. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.
 99. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
 100. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Hypertrophy: Comparison to Necropsy Finding. *Am Heart J*. 1986;57:450–8.
 101. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R->

project.org/.

102. Oxborough D, George K, Birch KM. Intraobserver reliability of two-dimensional ultrasound derived strain imaging in the assessment of the left ventricle, right ventricle, and left atrium of healthy human hearts. *Echocardiography*. 2012;29(7):793–802.
103. Saccà L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: An intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(6):660–71.

APÊNDICE A- Ficha clínica de pesquisa – Pacientes Acromegalia

Número de paciente			
Nome:			
No prontuario			
Telefone			
Data de nascimento:			
Sexo:			
Idade:			
Peso:			
Altura:			
IMC			
Comorbidades e medicações	DM ()		
	HAS ()		
	Tabagismo ()		
	Dislipidemia ()		
Data do início dos sintomas/ t. de doença estimado			
Tamanho do tumor:			
Data da cirurgia:			
Medicação:	Dose	Tempo de uso	
Análogo da somatostatina			
Pegvisomant			
Cabergolina			
Radioterapia ()	Data:		
Panhipopituitarismo:			
Hipotireoidismo ()			
Hipogonadismo()			
Hipocortisolismo()			
Diabetes insípido ()			
Doença controlada ()	Doença não controlada ()		
IGF-1:			
GH:			
Glicemia:			
HbA1C:			
T4 livre			
Testosterona:			
Cortisol:			
PA em repouso:			
FC em repouso:			
CT			

HDL-c	
LDL-c	
TG	

APÊNDICE B – TCLE Pacientes com acromegalia

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

PESQUISA: Avaliação de disfunção e fibrose miocárdicas em pacientes acromegálicos

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Patricia Sampaio Gadelha

ENDEREÇO PROFISSIONAL DO RESPONSÁVEL: Avenida Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP 50670-420, Departamento de Endocrinologia – ramal 3721

Telefone para contato – 081-99686-3333

E-mail: patricia_gadelha@yahoo.com.br

ENDEREÇO DO COMITE DE ÉTICA: Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcupe@gmail.com).

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. Pacientes que tem acromegalia podem ter problemas no coração e essa pesquisa vai avaliar se ocorrem alterações no exame do coração (ecocardiograma) de pacientes acromegálicos numa fase da doença em que ainda não existem sintomas cardíacos, e se essas alterações também são visíveis na ressonância cardíaca, que é o melhor exame pra ver o coração atualmente.

RISCOS diretos para o voluntário –Durante o ecocardiograma o paciente fica deitado e pode haver leve desconforto para o paciente no momento de posicionar o transdutor do ecocardiograma (similar ao de ultrassom) sobre o tórax do paciente..

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 ao 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).

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que faça parte deste estudo, assine ao final deste documento. Em caso de recusa o Sr.(a) não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode entrar em contato com o pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco

(UFPE), através dos endereços acima. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

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 **Avaliação de disfunção e fibrose miocárdicas 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 – TCLE Controles

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

PESQUISA: Avaliação de disfunção e fibrose miocárdicas em pacientes acromegálicos/controles

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Patricia Sampaio Gadelha

ENDEREÇO PROFISSIONAL DO RESPONSÁVEL: Avenida Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP 50670-420, Departamento de Endocrinologia – ramal 3721

Telefone para contato – 081-99686-3333

E-mail: patricia_gadelha@yahoo.com.br

ENDEREÇO DO COMITÊ DE ÉTICA: Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cepheufpe@gmail.com).

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Pacientes que tem acromegalia podem ter problemas no coração e essa pesquisa vai avaliar se ocorrem alterações no exame do coração (ecocardiograma) de pacientes acromegálicos (comparados a controles) numa fase da doença em que ainda não existem sintomas cardíacos.

RISCOS diretos para o voluntário –Durante o ecocardiograma o paciente fica deitado e pode haver leve desconforto para o paciente no momento de posicionar o transdutor do ecocardiograma (similar ao de ultrassom) sobre o tórax do paciente.

BENEFÍCIOS – O(A) sr (a) será avaliado (a) quanto a alterações cardiovasculares detectáveis em exame de ecocardiografia

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).

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar que faça parte deste estudo, assine ao final deste documento. Em caso de recusa o Sr.(a) não será penalizado de forma alguma. Em caso de dúvida você pode entrar em contato com o pesquisador responsável ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), através dos endereços acima.Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

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 **Avaliação de disfunção e fibrose miocárdicas 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:

ANEXO A- Aprovação CEP

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de disfunção e fibrose miocárdicas em pacientes acromegálicos

Pesquisador: Patricia Sampaio Gadelha

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15398419.6.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.440.318

Apresentação do Projeto:

A acromegalia está associada com uma cardiomiopatia típica, caracterizada por hipertrofia biventricular, especialmente de ventrículo esquerdo, em 80% dos casos, e conseqüentemente disfunção diastólica. O Ecodopplercardiograma bidimensional tradicional é uma ferramenta extremamente útil para analisar anormalidades estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos. Os pacientes serão avaliados por ecocardiograma(ECO) e ressonância magnética (quando alterado o ECO).

A pesquisa será descritiva, prospectiva, observacional, analítica, de coorte transversal que incluirá 30 pacientes acromegálicos acompanhados no Ambulatório de Neuroendocrinologia do HC –UFPE e 30 pacientes do grupo controle (sem alterações ecocardiográficas)no período de coleta de dados do estudo (2019-2021).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais (através de strain miocárdico) em pacientes acromegálicos e correlacioná-los com controles não-acromegálicos.

Objetivos específicos:

Analisar as variáveis clínicas nos pacientes acromegálicos

Analisar as variáveis laboratoriais nos pacientes acromegálicos

Analisar parâmetros ecocardiográficos dos pacientes acromegálicos e controles:

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephcupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -



Continuação do Parecer: 3.440.318

Analisar parâmetros cardíacos na Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) dos pacientes acromegálicos que mostrarem alteração no strain miocárdico pelo ecocardiograma 3D:

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS diretos para o voluntário – desconforto no momento da coleta de sangue na veia do braço. Durante o ecocardiograma o paciente fica deitado e pode haver leve desconforto para o paciente no momento de posicionar o transdutor do ecocardiograma (similar ao de ultrassom) sobre o tórax do paciente. Durante a ressonância cardíaca pode haver desconforto no momento da punção venosa para injeção de contraste. Pode haver também, desconforto pelo barulho do aparelho de ressonância, bem como desconforto pela posição que o paciente tem que adotar, deitado dentro do aparelho, entretanto pacientes que tenha claustrofobia já serão excluídos do estudo.

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 ao coração.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Há escassez na literatura de estudos sobre avaliação de strain (através do ecocardiograma com speckle-tracking 3D) em pacientes acromegálicos. Os únicos estudos disponíveis mostraram resultados discordantes e não avaliaram todos os tipos de strain cardíaco (longitudinal, circunferencial radial e rotacional) de que dispomos atualmente. Ainda não está claro se essas medidas de strain são capazes de detectar alterações cardíacas na fase pré-clínica em pacientes acromegálicos.

Os pacientes que participarem desta pesquisa estarão concordando em serem submetidos a um Ecocardiograma e uma Ressonância Magnética (quando o ecocardiograma for alterado) além dos exames bioquímicos de rotina para acromegalia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Nada

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephcupe@gmail.com