

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil –
Mestrado Acadêmico

**MIOCARDIOPATIA ACROMEGÁLICA EM UMA
POPULAÇÃO ALTAMENTE MISCIGENADA: O EIXO
GH/IGF-I É RELEVANTE?**

Gilvan Cortês Nascimento

São Luís

2012

Gilvan Cortês Nascimento

**MIOCARDIOPATIA ACROMEGÁLICA EM UMA
POPULAÇÃO ALTAMENTE MISCIGENADA: O EIXO
GH/IGF-I É RELEVANTE?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno Infantil.

Área de concentração:

Medicina II

Orientador:

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria

Coordenadora:

Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa
Chein

São Luís

2012

Gilvan Cortês Nascimento

**MIOCARDIOPATIA ACROMEGÁLICA EM UMA
POPULAÇÃO ALTAMENTE MISCIGENADA: O EIXO
GH/IGF-I É RELEVANTE?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno Infantil.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública considerou o candidato aprovado em ____/____/____.

Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof. Dr. Heraldo Mendes Garmes (Examinador)
Universidade Estadual de Campinas - Unicamp

Prof. Dr. Pedro Antônio Muniz Ferreira (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Profa. Dra. Maria Honorina Cordeiro Lopes (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

**São Luís
2012**

Às minhas Anas, que iluminam minha vida.
Aos meus pais que me facultaram ser
iluminado. Aos irmãos presentes e ao que, por
já não presente, me enseja a medida da vida.

AGRADECIMENTOS

Uma lista de nomes de pessoas a quem agradecer estará sempre incompleta, pois inúmeros são aqueles que contribuem para o sucesso de uma empreitada. Tendo tal limitação em mente, gostaria de agradecer sem nominar, aos pacientes acromegálicos e àqueles que compuseram o grupo controle. São a eles que estudos dessa natureza se destinam e por eles são justificados.

Gostaria de agradecer àqueles que compõem o Serviço de Endocrinologia, como a minha amiga e enfermeira responsável pela “Sala do Diabetes”, Deuzimar. Às enfermeiras de pesquisa Marinilde Teles, Adriana Sá e Patrícia Azevedo e aos residentes de endocrinologia, ao longo de mais de 10 anos de existência dessa residência médica. Aos médicos do Serviço e colaboradores Rossana Azulay, Ana Gregória, Emílio Carneiro, Allysson Rocha, Viviane Chaves, Luciana Vaz, Maíra Cristina, Sabrina Silva, Cláudia Lopes, Conceição Veiga Parente e João Furtado. Todos estes, mais que colegas de profissão.

Menciono e agradeço, em especial, às estudantes de então e agora médicas Eliane e Michelle que contribuíram de forma significativa para o amadurecimento do ambulatório de Acromegalia. Assim como a Marina Torres, fundamental para a realização desta dissertação e do artigo correspondente.

Agradeço a Pedro Muniz, grande profissional e homem generoso, e a Heraldo Garmes, grande amigo, a me prestigiar com a sua presença. A Maria Honorina, pela acolhida ao longo de 12 anos, sempre grato. E a Manuel Faria, a dispensar as frases de efeito.

RESUMO

Introdução: Uma miocardiopatia específica da acromegalia vem sendo descrita na literatura, principalmente em caucasianos e que é independente de outros fatores de risco, sobretudo, da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). **Objetivo:** avaliar as alterações cardíacas em uma população acromegálica altamente miscigenada, assim como a importância dos fatores etiopatogênicos envolvidos, a saber: atividade da doença e HAS. **Metodologia:** Em um estudo transversal, 37 pacientes acromegálicos (20 pardos, 14 negros e 3 brancos) e 74 indivíduos do grupo controle pareados por faixa etária, sexo e presença de HAS foram avaliados. A morfologia e a função cardíacas foram avaliadas usando parâmetros ecocardiográficos. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 46.9 ± 12.8 anos, com 67.6% de mulheres e 43.2% de hipertensos. A prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) entre acromegálicos foi de 56.8% versus 10.8% no grupo-controle ($p < 0.001$). Cerca de 86% dos pacientes com HVE apresentaram doença ativa ($p = 0.023$). A análise por regressão logística demonstrou que a atividade da doença apresentou uma associação mais forte (OR = 5.925; CI = 1.085 – 32.351; $p = 0.040$) com HVE que HAS (OR = 3.237; CI = 0.702 – 14.924; $p = 0.132$). A maioria dos acromegálicos (51.4%) apresentou disfunção diastólica que se correlacionou diretamente com a idade e com os níveis de pressão arterial e não demonstrou correlação com a percentagem do limite superior da variação do normal de IGF-I (% LSN-IGF-I). Não houve alteração da função sistólica. Diferenças estatisticamente significantes não foram observadas quando os acromegálicos negros foram comparados aos pardos. **Conclusão:** A hiperatividade do eixo somatotrófico permanece como um fator determinante e independente para o desenvolvimento de HVE, visto que é mais associado com esta condição que HAS, em uma população de acromegálicos de ampla diversidade étnica e com alta prevalência de negros.

Palavras-chave: Acromegalia; Ecocardiografia; Hipertrofia de Ventrículo Esquerdo; Miocardiopatia acromegálica.

ABSTRACT

Background: A specific acromegaly-related cardiomyopathy has been described in the literature, largely in Caucasians, which is independent of other risk factors, mainly hypertension. **Objective:** The aim of this study was to assess the cardiac changes in an extensively admixed acromegalic population and also the relevance of the aetiopathogenic factors involved, such as disease activity and hypertension. **Methods:** In a cross-sectional design, 37 acromegalic patients (20 brown, 14 blacks and 3 whites) and 74 controls matched by age, gender and hypertension were evaluated. Cardiac morphology and function were addressed using echocardiography parameters. **Results:** The mean age of patients was 46.9 ± 12.8 years, with 67.6% being female and 43.2% hypertensive. The prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) between acromegalics was 56.8% versus 10.8% in the controls ($p < 0.001$). About 86% of patients with LVH had active disease ($p = 0.023$). Logistic regression revealed that disease activity presented a stronger association ($OR = 5.925$; $CI = 1.085 - 32.351$; $p = 0.040$) with LVH than hypertension ($OR = 3.237$; $CI = 0.702 - 14.924$; $p = 0.132$). Most acromegalics (51.4%) presented with diastolic dysfunction that directly correlated with age and with blood pressure levels and did not correlate with the percentage of upper limit of the normal range of IGF-I (% ULNR-IGF-I). Systolic function was not affected. When black acromegalics were compared to brown ones, no statistically significant differences were observed. **Conclusion:** In conclusion, chronically hyperactive somatotrophic axis remains as an independent and determining factor in the development of LVH, as it is more associated with this condition than hypertension in a largely admixed population with a high prevalence of blacks.

Keywords: Acromegaly; Echocardiography; Left Ventricular hypertrophy; Acromegalic Cardiomyopathy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

ACTH	Hormônio Trófico da CórteX Adrenal
ADA	American Diabetes Association
ASC	Área de Superfície Corpórea
ASE	American Society of Echocardiography
CEPEC	Centro de Pesquisa Clínica
CEP – HUUFMA	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CV	Coefficiente de Variação
DAE	Diâmetro do Átrio Esquerdo
Dao	Diâmetro de Aorta
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio-Padrão
EPP	Espessura da Parede Posterior
ERP	Espessura Relativa de Parede
ESI	Espessura do Septo Interventricular
FEVE	Fração de Ejeção do VE
GH	Hormônio do Crescimento
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
Hb1c	Hemoglobina Glicada
HC	Hipertrofia Concêntrica
HE	Hipertrofia Excêntrica

HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
HUPD	Hospital Universitário Presidente Dutra
IGF-I	Fator de Crescimento Insulina - Símile do Tipo I
IMVE	Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo
IMC	Índice de Massa Corpórea
LSN-IGF-I	Limite Superior da Variação do Normal do IGF-I
OR	Odds Ratio
NS	Não Significante
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
VDVE	Volume Diastólico do Ventrículo Esquerdo
VE	Ventrículo Esquerdo
VSVE	Volume Sistólico do Ventrículo Esquerdo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS 37 PACIENTES ACROMEGÁLICOS. SÃO LUÍS – MA, 2008- 2010.	22
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DA POPULAÇÃO ACROMEGÁLICA E COMPARAÇÃO COM O GRUPO CONTROLE. SÃO LUÍS - MA, 2008-2010. .	23
TABELA 3 - COMPARAÇÃO DOS ACROMEGÁLICOS ATIVOS E NÃO ATIVOS COM O GRUPO CONTROLE. SÃO LUÍS - MA, 2008 – 2010.	24
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ACROMEGÁLICA QUANTO À PRESENÇA DE HVE. SÃO LUÍS -MA, 2008 – 2010.	25
TABELA 5 - DETERMINANTES DA HIPERTROFIA DO VENTRÍCULO ESQUERDO. SÃO LUÍS - MA, 2008 – 2010.	26
TABELA 6 - ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA COM A RELAÇÃO E/A COMO VARIÁVEL DEPENDENTE. SÃO LUÍS – MA, 2008- 2010.	27
TABELA 7 - PADRÃO DE FUNÇÃO DIASTÓLICA DE ACROMEGÁLICOS ESTRATIFICADOS POR ATIVIDADE DE DOENÇA. SÃO LUÍS -MA, 2008 - 2010.	28
TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS, FUNÇÕES SISTÓLICA E DIASTÓLICA DE PACIENTES ACROMEGÁLICOS NEGROS COMPARADOS COM PARDOS. SÃO LUÍS – MA, 2008- 2010.	30

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	16
3 METODOLOGIA.....	17
3.1 TIPO E PERÍODO DA PESQUISA	17
3.2 LOCAL	17
3.3 AMOSTRA	17
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18
3.5 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO	18
3.6 COLETA DE DADOS	18
3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	20
3.8 ASPECTOS ÉTICOS	21
4 RESULTADOS	22
5 REFERÊNCIAS	31
6 APÊNDICE	36
7 ANEXOS	38
ANEXO A.....	38
ANEXO B.....	40
8 ARTIGO CIENTÍFICO.....	41

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma enfermidade metabólica crônica e estigmatizante caracterizada por um desfiguramento somático progressivo que promove significativa morbimortalidade. Decorre da secreção excessiva do hormônio de crescimento (GH) devido a um adenoma hipofisário em mais de 95% dos casos (MELMED, 2006). É rara, com prevalência de 40 a 70 casos por milhão de habitantes e incidência de 3 a 4 casos novos por ano (HOLDAWAY E RAJASOORYA, 1999; ALEXANDER et al., 1980). No entanto, esses dados provavelmente estão subestimados, visto tratar-se de uma doença de caráter insidioso, sendo diagnosticada, na maioria das vezes, em fase avançada, quando já presente por mais de 10 anos (RAJASOORYA et al., 1994). Dessa forma, estimativas mais recentes apontam para uma prevalência de mais de 90 casos por milhão de habitantes, com incidência de até 10 casos novos por ano (DALY et al., 2006; FERNANDEZ et al., 2010). Apesar de infrequente, reveste-se de gravidade, com elevada morbidade e significativa repercussão na sobrevida dos pacientes, com aumento de 2 a 3 vezes nas taxas de mortalidade quando comparada à população geral e redução em torno de 10 a 20 anos na expectativa de vida dos acometidos, números estes que estão na dependência das modalidades terapêuticas disponíveis para o manejo da doença (DEKKERS et al., 2008).

Complicações crônicas são freqüentes no paciente acromegálico e decorrem tanto da compressão direta do adenoma hipofisário a estruturas adjacentes e que resulta em distúrbios neurológicos e hipopituitarismo, quanto da hiperativação do eixo GH/IGF-I promovendo crescimento de partes moles, artropatia, apnéia obstrutiva do sono, insulino-resistência com diferentes graus de intolerância à glicose, hipertensão arterial e alterações cardiovasculares específicas; Estas últimas diretamente relacionadas à mortalidade em acromegalia. De fato, análise dos determinantes de mortalidade indica que aproximadamente 60% das mortes em acromegálicos decorrem da doença cardiovascular, que responde pelo excesso de mortalidade observado (RAJASOORYA et al., 1994).

Os determinantes maiores de mortalidade na acromegalia são os níveis elevados de Hormônio de Crescimento (GH) e do Fator de Crescimento Insulina-símile do tipo I (IGF-I) e a presença de doença cardíaca estabelecida ao diagnóstico, assim como a presença de HAS, idade ao diagnóstico e tempo de exposição ao excesso de GH/IGF-I. Dessa forma, quando a doença cardíaca está presente no momento do diagnóstico, a taxa de mortalidade

alcança aproximadamente 100% dos casos no decorrer de 15 anos (MELMED, 2001; ABOSCH et al., 1998).

Mais recentemente, a radioterapia dirigida à região hipofisária, que está mais relacionada à mortalidade de causa cerebrovascular e a presença de hipopituitarismo, sobretudo insuficiência adrenal dependente de ACTH manejada com doses supra fisiológicas de hidrocortisona (acima de 25 mg ao dia) também foram considerados como fatores independentes e determinantes negativos de sobrevida em acromegálicos (SHERLOCK et al., 2009).

O eixo GH/IGF-I desempenha papel relevante no desenvolvimento e função cardíacos. A relação entre o excesso crônico de GH e/ou IGF-I e o coração é demonstrada por inúmeros estudos experimentais. Mais especificamente, o excesso do GH resulta em aumento da fibrose intersticial, deposição de colágeno extracelular, desarranjo miofibrilar, áreas de necrose de monócitos e infiltração linfomononuclear (COLAO et al., 2004).

Dentre as alterações cardíacas responsáveis pelo aumento de mortalidade cardiovascular em acromegálicos podemos citar uma miocardiopatia específica da acromegalia dita Miocardiopatia Acromegálica; distúrbios do ritmo cardíaco presentes em cerca de 40% dos pacientes e de repercussão leve a moderada na maioria dos casos; e ainda alterações valvares cardíacas que concorrem para uma maior repercussão do dano cardíaco no acromegálico (COLAO et al., 2004; CLAYTON, 2003).

Atualmente, está bem estabelecido que a acromegalia apresenta uma miocardiopatia específica melhor caracterizada por uma hipertrofia miocárdica biventricular que é independente de comprometimento coronariano e disfunção valvar. Observa-se um espessamento parietal concêntrico de ambos os ventrículos em decorrência de um aumento relativo do tamanho dos miócitos, sem um alargamento das câmaras cardíacas (SACCÁ et al., 1994; FAZIO et al., 1993; COLAO et al., 2004; CLAYTON, 2003). A HVE é a alteração de maior significância clínica, com prevalência maior que 90% em pacientes com longa duração da doença, no entanto, já está presente em indivíduos mais jovens com curta exposição ao excesso de GH/IGF-I (COLAO, 2002; COLAO et al., 2004). Logo, é sugerido que a HVE é um evento precoce na acromegalia e que piora progressivamente ao longo dos anos de atividade de doença, sendo agravada pela concomitância de hipertensão arterial (COLAO, 2002; MINNITI et al., 1998; COLAO, 2000).

Quanto ao desenvolvimento da cardiomiopatia acromegálica, em um primeiro momento, há uma fase inicial com alterações puramente funcionais, observada em pacientes mais jovens com curta duração da doença, quando o diagnóstico é raramente realizado e na qual se verifica uma síndrome hipercinética secundária à ação do GH, com aumento da contratilidade miocárdica e diminuição da resistência vascular periférica com consequente elevação do débito cardíaco (THUESSEN et al., 1998; COLAO et al., 2004); Em uma segunda fase, anormalidades estruturais tornam-se evidentes, verificando-se uma hipertrofia biventricular concêntrica, disfunção diastólica com anormalidades de enchimento ventricular em repouso (rigidez parietal secundária à infiltração edematosa da parede ventricular e à fibrose) e redução da função sistólica no exercício (THUESSEN et al., 1998; FAZIO et al., 1993). Geralmente, o diagnóstico de acromegalia é aqui firmado; A terceira e última fase é encontrada naqueles pacientes não tratados e com longa duração da doença, caracterizando-se por diminuição da função cardíaca sistodiastólica em repouso, redução do débito cardíaco e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, que pode ser agravada pelas disfunções valvares quando presentes. A evolução de uma fase para outra, na ausência de terapia apropriada, é progressiva e tão mais acelerada quando da presença de comorbidades, tais como, hipertensão arterial e diabetes mellitus (CLIMENT et al., 2007).

Pode-se ainda detectar a presença de distúrbios de condução e arritmias cardíacas, tais como, taquicardia ventricular e supraventricular paroxística, frequência de ritmo ectópico e fibrilação atrial paroxística, entre outros, em cerca de 40% de pacientes ao diagnóstico de acromegalia. O remodelamento cardíaco, a hipertrofia e fibrose do tecido cardíaco, com áreas focais de desarranjo de miofibrilas, parecem desencadear um papel na gênese dessas arritmias que, todavia, são assintomáticas em sua maioria, mas com potencial para evoluir para casos graves e eventualmente fatais (KAMENICKY et al., 2008; CHANSON E SALENAVE, 2008; COLAO, 2001; KAHALY et al., 1992).

O acometimento valvar aórtico e mitral é relevante, podendo contribuir para o início e agravamento da doença cardíaca nos pacientes acromegálicos, estando associado com HVE (COLAO et al., 2003; PEREIRA et al., 2004). Tais anormalidades frequentemente persistem apesar do tratamento efetivo, o que parece decorrer de alterações fibróticas.

Todo o conjunto de anormalidades cardiovasculares próprias à acromegalia pode resultar em insuficiência cardíaca e morte súbita, embora este seja um desfecho clínico raro nos dias atuais. Somado a isso, fatores de risco cardiovasculares comuns, como a hipertensão

arterial e as complicações metabólicas, dentre as quais, o Diabetes Mellitus, apresentam maior impacto no paciente acromegálico. O tabagismo e níveis elevados de lipoproteína-a, homocisteína, fibrinogênio e triglicerídeos, também se encontram relacionados com o aumento da morbimortalidade cardiovascular na Acromegalia (BIHAN et al., 2004; COLAO et al., 2003).

A Hipertensão Arterial é reconhecida como o fator de risco mais importante para o agravamento da HVE. Adicionalmente, tal variável apresenta-se como fator prognóstico maior para mortalidade entre os acromegálicos (COLAO et al., 2000; HOLDAWAY et al., 2004). Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS, no contexto da acromegalia, ainda não estão bem definidos, no entanto, observa-se redução dos níveis pressóricos quando a doença apresenta melhor controle. Podem estar relacionados com a regulação de sódio e água, resistência à insulina, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, polimorfismos genéticos, aumento da resistência vascular periférica e ainda relacionados ao peptídeo natriurético atrial (COLAO et al., 2004; KAMENICKY et al., 2008; MULATERO et al., 2006). A ampla variação da prevalência de HAS (17.5% a 57%) encontrada em diversos estudos pode ser atribuída, para além de metodologia variada com diferentes critérios de definição da doença e técnicas de mensuração de pressão arterial, às diferenças no perfil demográfico da população estudada, como idade, gênero e etnia (COLAO et al., 2008b; BONDANELLI et al., 2001).

Ainda que existam controvérsias, os indivíduos de etnia negra apresentam mais complicações cardiovasculares relacionadas com a HAS, com uma susceptibilidade específica para o desenvolvimento de HVE, de forma que, em níveis equivalentes de pressão arterial, a massa de VE é maior em negros que em brancos hipertensos (DRAZNER et al., 2005; KIZER et al., 2004).

A maioria dos estudos, europeus e americanos, que demonstraram a miocardiopatia acromegálica avaliaram pacientes de pouca diversidade étnica, sobretudo caucasianos (COLAO, 2008a). No nordeste do Brasil, em decorrência de uma grande miscigenação, em população com elevado percentual de negros, que apresentam alta prevalência e severidade de HAS, torna-se importante avaliar a repercussão cardíaca da hiperativação do eixo GH/IGF-I nessa amostra de acromegálicos (PENA et al., 2011; PARRA et al., 2003).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o papel do excesso crônico do eixo GH/IGF-I como fator de risco independente a promover danos cardíacos estruturais e funcionais em população altamente miscigenada.

2.2 Específicos

- Descrever as alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos;
- Comparar as alterações cardíacas de uma população acromegálica em relação a um grupo de indivíduos controle;
- Avaliar o papel do eixo GH/IGF-I em relação a outros fatores de risco, sobretudo HAS em população acromegálica.
- Analisar o impacto da hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus nas alterações cardíacas desses pacientes;
- Correlacionar as alterações cardíacas estruturais e funcionais com a etnia/cor dos pacientes acromegálicos.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo e Período da Pesquisa

Estudo transversal, com grupo controle comparativo, realizado entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010.

3.2 Local

Estudo realizado nos ambulatórios de Endocrinologia e Cardiologia e no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra (HUPD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no município de São Luís, Maranhão.

3.3 Amostra

Foram avaliados 37 pacientes com diagnóstico de acromegalia, maiores de 18 anos de idade, assim como 74 indivíduos não acromegálicos que constituíram o grupo controle.

O diagnóstico da enfermidade foi firmado a partir de quadro clínico sugestivo, com níveis séricos elevados de IGF-I para idade e sexo e/ou ausência de supressão de GH para níveis menores que 1 ng/ml após 75 gramas de dextrose naqueles não diabéticos, associados a exame de imagem compatível com adenoma hipofisário (VIEIRA NETO et al., 2011).

O grupo controle, pareado por sexo, idade e presença de HAS, foi composto por 74 pacientes não portadores de acromegalia, alocados de um banco de dados de indivíduos referidos ao Serviço de Cardiologia do HUPD.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, indivíduos com o diagnóstico firmado de acromegalia, acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do HUPD, maiores de 18 anos, que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE (APÊNDICE A).

O grupo controle, pareado por gênero, idade e presença de HAS foi composto por indivíduos não acromegálicos, adultos e maiores de 18 anos, alocados de um banco de dados acima referido e que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o TCLE.

3.5 Critérios de não inclusão

Os critérios de não inclusão para os acromegálicos foram: presença de doenças cardíacas congênitas; creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl; transaminases hepáticas $\geq 3X$ o limite superior da normalidade; insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III-IV; doença arterial coronariana ou cerebrovascular instável; presença de anemia definida como Hb <10 mg/dl; distúrbios em eixos tireotrófico e corticotrófico não controlados; uso de estrógenos orais; Diabetes Mellitus (DM) descompensado definido como HbA1c $>8\%$; gravidez e doenças agudas. Condições essas a terem impacto na massa do Ventrículo Esquerdo (VE) e/ou impacto na mensuração dos níveis de IGF-I.

Os critérios de não inclusão para o grupo controle foram: presença de doenças cardíacas congênitas; creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl; transaminases hepáticas $\geq 3X$ o limite superior da normalidade; insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III-IV; doença arterial coronariana ou cerebrovascular instável; presença de anemia definida como Hb <10 mg/dl; gravidez e doenças agudas.

3.6 Coleta de Dados

Todos os pacientes realizaram avaliações clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas. Na avaliação clínica, uma história médica foi colhida e as medidas antropométricas como peso e altura foram determinadas, obtendo-se o índice de massa corpórea (IMC), a área de superfície corpórea (ASC) e os valores da pressão arterial; esta

última foi determinada pela média das últimas cinco aferições contidas no prontuário. HAS foi diagnosticada quando a pressão arterial sistólica e/ou diastólica esteve $\geq 140/90$, respectivamente ou com uso corrente de medicações anti-hipertensivas (SBC, 2007). Cor da pele foi estabelecida por meio de uma avaliação multivariada (dois investigadores avaliaram cada paciente acromegálico) de acordo com literatura prévia (PARRA et al., 2003) e os indivíduos foram classificados como Negros, Brancos e Pardos.

Na avaliação laboratorial, foram determinados os níveis séricos de IGF-I e GH, função hipofisária e os valores glicêmicos. O IGF-I plasmático foi dosado por ensaio imunométrico quimioluminescente enzima-marcado de fase sólida Imullite 1000 Analyzers (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) com Coeficiente de Variação (CV) intraensaio de 3,1% a 4,3%. O “International Reference Preparation” do IGF-I foi o 87/518. Para a correção dos valores de IGF-I, que apresentam padrões de normalidade variáveis, segundo a faixa etária e sexo, a percentagem do Limite Superior da Normalidade de IGF-I (%LSN-IGF-I; normal: $\leq 100\%$) foi calculada, e expressa o nível de IGF-I em percentual que está acima do limite superior da normalidade. Os níveis plasmáticos de GH foram determinados por meio de um ensaio imunométrico quimioluminescente, com duplo anticorpo, de fase sólida, Imullite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) com um CV inter- e intraensaio de 5,5% a 6,2% e 5,3% a 6,5%, respectivamente. O “International Reference Preparation” do GH foi o 98/574. O GH basal foi dosado no acompanhamento dos pacientes. Acromegalia “não ativa” foi definida por %LSN-IGF-I normal por pelo menos 6 meses antecedendo a avaliação ecocardiográfica.

A função hipofisária foi avaliada pela determinação dos níveis basais de prolactina, cortisol, T4 livre e testosterona/estradiol. Somente quando os hormônios correspondentes apresentavam-se abaixo dos valores inferiores da faixa de normalidade e quadro clínico relacionado esteve associado, os diagnósticos de insuficiência adrenal, tiroideana e gonadal foram firmados. Presença de DM foi definida segundo a ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010) ou pelo uso atual de terapia específica.

A análise ecocardiográfica foi realizada com o paciente em decúbito lateral esquerdo, com o aparelho modelo VIVID 3 (fabricante GE healthcare, Milwaukee, Wisconsin), por um único operador que desconhecia as anormalidades metabólicas de cada grupo, como o hipersomatotropismo e a presença de DM e HAS. Todas as medidas foram

realizadas segundo as recomendações da American Society of Echocardiography (ASE), cujos critérios também foram utilizados nas determinações de HVE e dos padrões geométricos (LANG et al., 2005).

Foram feitas avaliações pelo modo unidimensional, bidimensional e doppler espectral e tecidual. A massa do VE foi calculada pela fórmula de Dèvereux modificada, de acordo com o Penn Convention Protocol (DEVEREUX et al., 1986): $0,8 [1,04 (SIVD+DDVE+ PPVE)^3 - (DDVE)^3] +0,6$, onde SIVD, PPVE e DDVE correspondem a medidas de septo interventricular, parede posterior e diâmetro ventricular na diástole. Posteriormente, corrigiu-se a massa do VE pela área de superfície corpórea (ASC), determinando-se o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE). A HVE foi então definida quando o IMVE $\geq 115\text{g/m}^2$ para homens e $\geq 95\text{g/m}^2$ para mulheres. A espessura relativa de parede (ERP) foi calculada através da fórmula $2 \times PPVE/DDVE$. Para estabelecer-se o padrão da geometria cardíaca avaliou-se a ERP conjuntamente com a presença de HVE. Quando ERP ≤ 0.42 e ausência de HVE considerou-se padrão normal; ERP ≤ 0.42 e presença de HVE, hipertrofia excêntrica (HE); ERP > 0.42 e ausência de HVE, remodelamento cardíaco; ERP > 0.42 e presença de HVE, hipertrofia concêntrica (HC).

Doppler pulsado foi realizado para obter parâmetros de enchimento diastólico de VE tais como velocidades enchimento precoce (E), contração atrial (A) e relação E/A. Doppler tecidual foi realizado para obter velocidades teciduais e, dessa forma, velocidades precoce (E') e tardia (A') em diástole foram medidas e relação E'/A' calculada. Estes parâmetros foram utilizados para categorizar função diastólica de VE como normal ou anormal. O grau de disfunção foi determinado de acordo com as recomendações da ASE (NAGUEH et al., 2009).

3.7 Processamento e análise estatística dos dados

A análise estatística foi realizada no programa SPSS 17.0 for Windows (2010). As variáveis numéricas, como os parâmetros demográficos e ecocardiográficos, além dos valores pressóricos, foram reportadas como média \pm desvio-padrão. Nas variáveis com distribuição normal, fez-se o teste t de Student independente. Não havendo distribuição normal fez-se o teste de Mann Whitney. A avaliação da variável dependente IMVE em relação às variáveis independentes (% LSN-IGF-I, PAS, PAD, idade) foi feita através da regressão linear de

Pearson. A avaliação da variável HVE foi realizada através da regressão logística múltipla. Nas variáveis categóricas aplicou-se o teste de qui-quadrado de independência. Em todos os testes o nível de significância aplicado foi de 5%, ou seja, considerou-se significativo quando $p < 0,05$.

3.8 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido à aprovação e protocolo do comitê de ética em pesquisa (CEP) do HUUFMA, de acordo com a resolução 196/96 do conselho nacional de saúde (CNS). Foi aprovado em 2008, com nº de parecer 130/2008 e nº de protocolo 33104-0290/2008 (ANEXO A). Posteriormente, parecer consubstanciado aprovou novos objetivos específicos do estudo e prazo de execução (ANEXO B). Por se tratar de estudo envolvendo seres humanos, só participaram os pacientes que, de livre e espontânea vontade, concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4 RESULTADOS

População acromegálica

Foram analisados 37 pacientes acromegálicos, com média de idade de $46,95 \pm 12,82$ anos, com 67,6% do sexo feminino (Tabela 1). Em torno de 27% deles apresentavam controle da doença, com média do % LSN-IGF-I igual a $205,93 \pm 127,62\%$ e mediana igual a 169,6%. As prevalências encontradas de HAS e DM foram de 43,2%. Com a regressão linear múltipla, observou-se boa correlação ($R^2 = 0,414$ e $p=0,002$) entre a pressão arterial sistólica (PAS), neste modelo como variável dependente, e o % LSN-IGF-I (β coeficiente: 0,509; $t=3,5$ e $p=0,001$) e idade (β coeficiente: 0,387; $t=2,5$ e $p=0,016$).

Tabela 1- Características clínicas dos 37 pacientes acromegálicos^a. São Luís – MA, 2008-2010.

Variáveis	Resultados
IDADE (ANOS)	46,9 ± 12,8
SEXO FEMININO, n (%)	25 (67,6)
HAS, n(%)	16 (43,2)
DM, n(%)	16 (43,2)
COR (n/%)	
Parda	20 (54,0)
Negra	14 (37,9)
Branca	3 (8,1)
CONTROLE DA DOENÇA (n/%)	10 (27)
HIPOTIROIDISMO (n/%)	3 (8,1)
HIPOCORTISOLISMO (n/%)	3 (8,1)
TERAPIA MÉDICA	27 (72,9)
Octreotide-LAR	21 (56,7)
Octreotide-LAR + Cabergolina	5 (13,5)
Cabergolina	1 (2,7)
CIRURGIA*	11 (29,7)
RADIOTERAPIA (n,%)**	1 (2,7)
SEM TRATAMENTO	9 (24,3)

^a Resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou valores absolutos e/ou percentagem; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica; DM, Diabetes Mellitus; *Cirurgia associada a medicamentos em todos, exceto um; **Radioterapia realizada 184 meses antes da ecocardiografia e associada a cirurgia e medicações.

Acromegálicos versus grupo controle

Os acromegálicos foram comparados com um grupo controle de indivíduos não portadores de acromegalia pareados por sexo, idade e prevalência de HAS. Com respeito aos parâmetros ecocardiográficos, os valores foram maiores entre os pacientes acromegálicos, com diferenças estatisticamente significantes (Tabela 2).

Tabela 2 – Características clínicas e parâmetros ecocardiográficos da população acromegálica e comparação com o grupo controle^a. São Luís - MA, 2008-2010.

Variáveis	Acromegálicos (n=37)	Grupo controle (n=74)	p
Idade (anos)	46,95 ±12,8	46,85 ±11,4	NS
Sexo Feminino, n (%)	25 (67,6%)	48 (64,8%)	NS
HAS, n(%)	16 (43,2%)	35 (47,3%)	NS
ASC (m ²)	1,78 ± 0,23	1,76 ± 0,20	NS
ESI (cm)	1,05 ± 0,2	0,9 ± 0,12	< 0,001
EPP (cm)	1,03 ± 0,19	0,9 ± 0,13	< 0,001
ERP (cm)	0,54 ± 0,8	0,37 ± 0,06	NS
DAo (cm)	3,4 ± 0,43	2,9 ± 0,37	< 0,001
DAE (cm)	3,73 ± 0,44	3,23 ± 0,39	< 0,001
VDVE (cm ³)	129,7 ± 49,5	104,2 ± 23,9	< 0,001
DDVE (cm)	5,04 ± 0,56	4,73 ± 0,36	0,001
IMVE (g/m ²)	110,4 ± 31,4	83 ± 18,5	< 0,001
VSVE (cm ³)	33,2 ± 18,3	29,2 ± 9,06	NS
HVE, n(%)	21 (56,8%)	8 (10,8%)	< 0,001

^a Resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou valores absolutos e/ou percentagem; NS – Não Significante; ASC - área de superfície corpórea; ESI - espessura do septo interventricular; EPP - espessura da parede posterior; ERP - espessura relativa de parede; DAo - diâmetro de aorta; DAE - diâmetro do átrio esquerdo; VDVE - volume diastólico do ventrículo esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; VSVE - volume sistólico do ventrículo esquerdo; HVE - hipertrofia do ventrículo esquerdo.

A prevalência de HVE foi de 56,8% (IC 95%: 41-72) entre acromegálicos e de 10,8% (IC 95%: 3.8 -17.8) nos indivíduos do grupo controle, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Esta diferença foi acentuada quando somente pacientes com doença ativa foram cotejados com o grupo controle (tabela 3).

Tabela 3 - Comparação dos acromegálicos ativos e não ativos com o grupo controle^a. São Luís - MA, 2008 – 2010.

Variáveis	Não ativos (n=10)	Ativos (n=27)	Controle (n=74)	p NAxA	p AXC	p NAXC
Idade (anos)	54,7 ± 10,8	44,1 ± 12,5	46,85±11,4	0,023	0,293	0,043
ASC (m ²)	1,75 ± 0,19	1,8 ± 0,25	1,76 ± 0,20	0,624	0,549	0,843
PAS (mmHg)	121,6 ± 13	125,6 ± 18,6		0,537		
PAD (mmHg)	80,4 ± 8,5	81,0 ± 11,5		0,875		
ESI (cm)	1,00 ± 0,13	1,06 ± 0,22	0,9 ± 0,12	0,427	<0,001	0,016
ERP (cm)	0,88 ± 1,5	0,41 ± 0,09	0,37 ± 0,06	0,108	0,040	0,003
EPP (cm)	0,99 ± 0,11	1,05 ± 0,21	0,9 ± 0,13	0,427	<0,001	0,026
DAo (cm)	3,6 ± 0,37	3,3 ± 0,43	2,9 ± 0,37	0,067	<0,001	<0,001
DAE (cm)	3,7 ± 0,37	3,73 ± 0,47	3,23 ± 0,39		<0,001	<0,001
VDVE (cm ³)	104,1 ± 32	140 ± 52	104,2±23,9	0,051	<0,001	0,983
DDVE (cm)	4,84 ± 0,47	5,11 ± 0,58	4,73 ± 0,36		<0,001	0,351
VSVE (cm ³)	25 ± 7,1	36,6 ± 20,5	29,2 ± 9,06	0,094	0,016	0,161
FEVE (%)	78% ± 6,3	75,25% ± 5	72 ± 3,65	0,200	0,001	<0,001
IMVE (g/m ²)	98,98 ± 21,1	114,8 ± 33,8	83 ± 18,5	0,178	<0,001	0,014
HVE, n (%)	3 (30%)	18 (66,7%)	8 (10,8%)	0,046	<0,001	0,091

^a Resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou valores absolutos e/ou percentagem; ASC - área de superfície corpórea; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; ESI - espessura do septo interventricular; ERP - espessura relativa de parede; EPP - espessura da parede posterior; DAo - diâmetro da aorta; DAE - diâmetro do átrio esquerdo; VDVE - volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE – volume sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; HVE - hipertrofia do ventrículo esquerdo.

Os pacientes acromegálicos foram divididos em dois grupos, segundo a presença de HVE e foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos níveis pressóricos e de % LSN-IGF-I, assim como quanto à atividade da acromegalia (Tabela 4).

Tabela 4 – Características da população acromegálica quanto à presença de HVE^a. São Luís - MA, 2008 – 2010.

Variáveis	Presença de HVE	Ausência de HVE	p
	n = 21	n = 16	
Idade (anos)	46,05 ± 13,7	48,13 ± 11,9	0,632
Peso (Kg)	78,15 ± 17,9	67,94 ± 13,12	0,063
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,12	26,4 ± 3,78	0,065
ASC (m ²)	1,8 ± 0,24	1,7 ± 0,19	0,084
PAS (mmHg)	131,4 ± 15,4	115,9 ± 15,6	0,005
PAD (mmHg)	85,1 ± 8,6	75,6 ± 10,8	0,006
IMVE (g/m ²)	127,6 ± 29,7	86,3 ± 11,4	< 0,001
%LSN-IGF-I	252,8 ± 137,2	140,4 ± 76,9	0,007
Atividade da doença, n (%)	18 (85,7%)	9 (56,3%)	0,046
DM, n (%)	11 (52,4%)	5 (31,3%)	0,199
HAS, n (%)	11 (52,4%)	5 (31,3%)	0,199

^a Resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou valores absolutos e/ou percentagem; IMC – Índice de Massa Corpórea; ASC – Área de Superfície Corpórea; PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; IMVE – índice de massa do ventrículo esquerdo; % LSN-IGF-I – percentagem do limite superior da normalidade de IGF-I; DM – diabetes mellitus; HAS – hipertensão arterial sistêmica.

Com a análise da regressão linear, o IMVE se correlacionou diretamente com a pressão arterial sistólica ($R^2 = 0,262$ e $p = 0,002$), %LSN-IGF-I ($R^2 = 0,146$ e $p = 0,024$) e a

pressão arterial diastólica ($R^2 = 0,145$ e $p = 0,024$), conforme mostra figura 1. Não houve correlação com o GH ($R^2 = 0.092$ and $p = 0.082$).

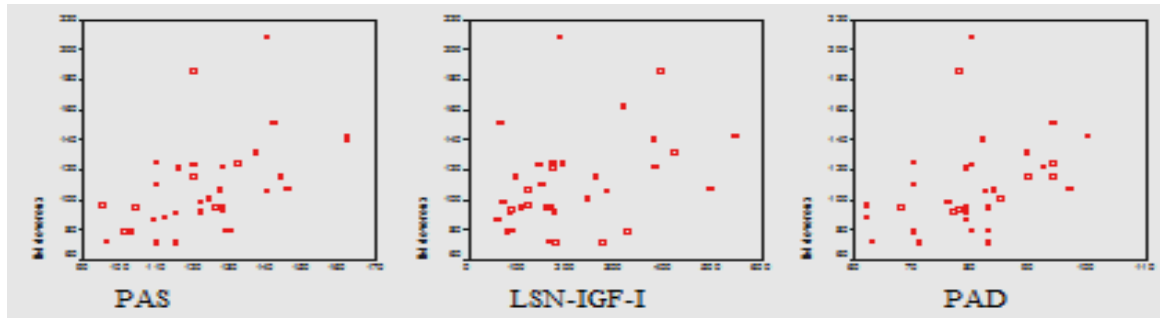


Figura 1. Análise gráfica da regressão linear com o índice de massa do ventrículo esquerdo como variável dependente. IM Devereux – índice de massa do ventrículo esquerdo calculado pela fórmula de Devereux; PAS – pressão arterial sistólica; %LSN-IGF-I – Percentagem do Limite Superior da Normalidade do IGF-I; PAD – pressão arterial diastólica. São Luís – MA, 2008-2010.

Com a regressão logística multivariada, a atividade da acromegalia foi a única variável independentemente associada com o desenvolvimento de HVE (OR = 5,925; IC = 1,085 – 32,351; $p = 0,040$) (tabela 5).

Tabela 5 - Determinantes da Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo. São Luís - MA, 2008 – 2010.

	OR	95% IC	p
Atividade de Doença	5.925	1.085-32.351	0.040
HAS	3.237	0.702-14.924	0.132

OR, odds ratio; IC 95%, 95% intervalo de Confiança

Função sisto-diastólica

Precisamente 51,4% dos pacientes acromegálicos apresentaram padrão alterado da função diastólica. Não houve alterações na função sistólica. A média da fração de ejeção do VE foi de $75,9 \pm 5,41\%$.

A relação E/A se correlacionou inversamente com a PAS ($R^2 = 0,385$ e $p < 0,001$), com a idade ($R^2 = 0,374$ e $p < 0,001$) e com a PAD ($R^2 = 0,198$ e $p = 0,007$), mas não houve correlação com o % LSN-IGF-I ($R^2 = 0,018$ e $p = 0,443$). Por meio da regressão linear múltipla apenas a idade apresentou correlação inversa significativa com a relação E/A ($p = 0,001$), conforme mostra tabela 6.

Tabela 6 - Análise da regressão linear múltipla com a relação E/A como variável dependente. São Luís – MA, 2008- 2010.

	Coeficientes não padronizados		Coeficientes padronizados		
	B	Erro padrão	Beta	t	p
Constante	3,835	0,482		7,965	< 0,001
Idade	- 0,17	0,005	- 0,482	- 3,723	0,001
PAS	-0,11	0,006	- 0,380	- 1,781	0,085
%LSN-IGF-I	- 0,006	0,010	- 0,118	- 0,582	0,565

PAS – pressão arterial sistólica; %LSN-IGF-I – percentagem do Limite Superior da Normalidade de IGF-I.

A regressão linear múltipla, excluindo a variável idade, demonstrou correlação inversa entre PAS e a relação E/A ($p = 0,002$), o que não aconteceu com a PAD ($p = 0,884$). Houve uma tendência em direção à significância estatística para o % LSN-IGF-I ($p = 0,093$).

Acromegálicos ativos versus não ativos

Na comparação entre os pacientes acromegálicos ativos e não ativos, verificou-se que estes últimos eram mais idosos ($p=0,023$). Houve diferenças significativas entre os dois grupos, inclusive com uma redução da prevalência de HVE entre os não ativos ($p = 0,046$), conforme mostra Tabela 3.

Com relação à função diastólica, a maioria dos ativos (60%) apresentou padrão normal *versus* 20% dos pacientes não ativos, porém sem atingir significância estatística (Tabela 7). Não foi observado diferença quanto à relação E/A. No entanto, a relação e'/a' foi menor que 1 nos não ativos e maior que 1 nos ativos, com $p=0,036$.

Tabela 7 - Padrão de função diastólica de acromegálicos estratificados por atividade de doença. São Luís -MA, 2008 - 2010.

	Acromegálicos		
	Ativos (%)	Inativos (%)	p
Normal	60	20	NS
Alteração do relaxamento	20	50	NS
Pseudonormal	20	20	NS
Restritivo	0	10	NS

NS, não significante

Acromegálicos hipertensos versus não hipertensos

A HAS foi altamente prevalente (43,20%) nessa população, sendo a maioria dos acromegálicos hipertensos, do sexo feminino (87,5%, $p=0,024$) e mais idosa, com média de idade de $52,38 \pm 12,59$ anos *versus* $42,81 \pm 11,64$ anos nos não hipertensos ($p = 0,022$).

A prevalência de disfunção diastólica foi superior entre os hipertensos, com 66,7% *versus* 40% entre os não hipertensos ($p = 0,118$), sendo a relação E/A menor que 1 nos hipertensos ($0,93 \pm 0,35$ *versus* $1,42 \pm 0,43$), com $p = 0,001$.

A prevalência de HVE foi de 73,3% entre os hipertensos *versus* 47,6% nos não hipertensos, com $p = 0,123$. Os demais parâmetros ecocardiográficos não revelaram diferenças estatísticas.

Acromegálicos negros versus acromegálicos pardos

A avaliação de acordo com etnia/cor da pele não demonstrou quaisquer diferenças estatisticamente significantes entre acromegálicos negros e pardos. Idade, níveis hormonais e de PA foram similares entre os grupos. O IMVE foi de 117.828 ± 30.628 g/m² em pacientes negros e 109.554 ± 32.272 g/m² em pacientes pardos ($p = 0.463$). A prevalência de HVE foi de 64,28% e 60% em acromegálicos negros e pardos, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8 - Características clínicas e laboratoriais, funções sistólica e diastólica de pacientes acromegálicos negros comparados com pardos^a. São Luís – MA, 2008- 2010.

Variáveis	Negros (n=14)	Pardos (n=20)	p
Idade (anos)	47,50 ± 10,316	45,40 ± 14,240	0,641
ASC (m ²)	1,7557 ± 0,18810	1,8145 ± ,26879	0,486
PAS (mmHg)	128,00 ± 19,883	122,81 ± 16,362	0,419
PAD (mmHg)	82,72 ± 10,880	80,23 ± 11,205	0,532
% LSN-IGF-I	241,307 ± 170,3380	189,629 ± 92,1613	0,316
GH	7,1550 ± 9,18209	5,3528 ± 8,13524	0,561
ESI (cm)	1,0786 ± 0,23174	1,0420 ± 0, 18101	0,609
ERP (cm)	0,7657 ± 1,26620	0,4026 ± 0,06097	0,303
EPP (cm)	1,0771 ± 0,20775	1,0210 ± 0,17912	0,406
LAD (cm)	3,7914 ± 0,48569	3,7045 ± 0, 44846	0,595
VDVE (cm ³)	126.00 ± 48.04	137.19 ± 52.51	0.545
DDVE (cm)	5.08 ± 0.53	5.08 ± 0.58	0.981
VSVE (cm ³)	30.07 ± 14.39	36.25 ± 21.97	0.384
FE (%)	78,0785 ± 3,64519	75,5105 ± 5,26121	0,135
IMVE (g/m ²)	117,8286 ± 30,62843	109,5547 ± 2,27243	0,463
HVE, n (%)	9 (64.28)	12 (60.00)	

^aResultados são demonstrados como media e desvio-padrão, valores absolutos e percentagens. % LSN-IGF-I - percentagem do Limite Superior da Normalidade do IGF-I; ASC - área de superfície corporal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; ESI - espessura do septo interventricular; ERP - espessura relativa de parede; EPP - espessura da parede posterior; DAE - diâmetro do átrio esquerdo; VDVE - volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE – volume sistólico do ventrículo esquerdo; FE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE - índice de massa do ventrículo esquerdo; HVE - hipertrofia do ventrículo esquerdo.

5 REFERÊNCIAS

ABOSCH, A. et al. Transsfenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 83, p. 3411-3418, 1998.

ALEXANDER, L. et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 12, n. 1, p. 71-79, 1980.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. **Diabetes Care.** v. 33, suppl 1, S11-61, 2010.

BENGTSSON, B.A. et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. **Acta Med Scand.** v. 223, n.4, p. 327-335, 1988.

BIHAN, H. et al. Long-term Outcome of Patients With Acromegaly and Congestive Heart Failure. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 89, p. 5308-5313, 2004.

BONDANELLI, M.; AMBROSIO, M.R.; DEGLI UBERT, E.C. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary.** v. 4, n. 4, p. 239-249, 2001.

CHANSON, P.; SALENAVE, S. Acromegaly. **Orphanet Journal of Rare Diseases.** v. 3, n. 17, 2008.

CLAYTON, R.N. Cardiovascular function in acromegaly. **Endocrine Reviews.** v. 24, p. 272-277, 2003.

CLIMENT, V.; MARÍN, F.; PICÓ, A. Pharmacologic Therapy in Growth Hormone Disorders and The Heart. **Current Medicinal Chemistry,** v. 14, p. 1399-1407, 2007.

COLAO, A.: The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. **Clin Endocrinol (Oxf).** v. 69, p. 347-358, 2008.

COLAO, A. et al. GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 69, n. 4 p. 613-620, 2008.

COLAO, A. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. **Endocrine Reviews**. v. 25, n. 1, p. 102-152, 2004.

COLAO, A. et al. High Prevalence of Cardiac Valve Disease in Acromegaly: An Observational Analytical Prospective case-control Study. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 88, p. 3196-3201, 2003.

COLAO, A. et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. **J clin endocrinol metab**. v. 87, p. 3097-3104, 2002.

COLAO, A. Are patients with acromegaly at high risk for dysrhythmias. **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 55, p. 305-306, 2001.

COLAO, A. et al. Systemic hypertension and impaired Glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. **J Clin Endocrinol metab**. v. 85, p. 193-199, 2000.

DALY, A.F. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 91, p. 4769-4775, 2006.

DEKKERS, O.M. et al. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 93, p. 61-67, 2008.

DEVEREUX, R.B. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. **Am J Cardiol**. v. 57, n 6, p. 450-458, 1986.

DRAZNER, M.H. et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. **Hypertension**. v. 46, p. 124-129, 2005.

FAZIO, S. et al. Biventricular involvement in acromegaly: A doppler echocardiographic study. **European Heart Journal**. v. 14, p. 26-33, 1993.

FERNANDEZ, A.; KARAVITAKI, N.; WASS, J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). **Clin Endocrinol (Oxf)**. v. 72, n. 3, p. 377-382, 2010.

HOLDAWAY, I.M. Epidemiology of acromegaly. **Pituitary**, v. 2, p. 29-41, 1999.

HOLDAWAY, I.M. et al. Factors influencing mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 89, p. 667-674, 2004.

KAHALY, G. et al. Arrhythmia profile in acromegaly. **European Heart Journal**. v. 13, p. 51-56, 1992.

KAMENICK, P. et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone induced sodium retention in acromegaly, **Endocrinology**, v. 149, n. 7, p. 3294-3305, 2008.

KIZER, J.R. et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. **Hypertension**. v. 43, n. 6, p. 1182-1188, 2004.

LANG, R.M. et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 18, n. 12, p.1440-1463, 2005.

LIM, E.M.; PULLAN, P. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society. **Clin. Biochem**. v. 26, n. 2, p. 41-43, 2005.

LÓPEZ-VELASCO, R. et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? **J Clin Endocrinol Metab**. v. 82, p.1047-1053, 1997.

MELMED, S. Medical Progress: Acromegaly. **N Engl J Med**. v. 355 n. 24 p. 2558-2573, 2006.

MELMED, S. Acromegaly and cancer: not a problem. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 86, p. 2929-2934, 2001.

MINNITI, G. et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-1 hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. **Clin Endocrinol.** v. 49, p. 101-106, 1998.

MULATERO, P. et al. CYP11B2-344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab,** v. 91, p. 5008-5012, 2006.

NAGUEH, S.F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr.** v. 22, n. 2, p. 107–133, 2009.

PARRA, F.C. et al.: Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proc Natl Acad Sci U S A.** v. 100, p. 177-182, 2003.

PENA, S.D. et al.: The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. **PLoS One.** v. 6, n. 2, e17063, 2011.

PEREIRA, A.M. et al. Increased Prevalence of Regurgitant Valvular Heart Disease in Acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 89, p. 71-75, 2004.

RAJASOORYA, C. et al. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clin Endocrinol,** v. 41, p. 95-102, 1994.

RODRIGUES, S.L. et al. Revisão dos Critérios de Sokolow-Lyon-Rappaport e Cornell para Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo. **Arq Bras Cardiol,** v. 90, n. 1, 2008.

SACCÁ, L.; CITTADINI, A.; FAZIO, S. Growth hormone and the heart. **Endocrine Reviews.** v. 15, p. 555-573, 1994.

SBC-SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SBH- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SBN - SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 89, n. 3, p. 24-79, set. 2007.

SHERLOCK, M. et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* v. 94, n. 11, p. 4216-4223, 2009.

SICHERI, R.; OLIVEIRA, M.C.; PEREIRA, R.A.: High prevalence of hypertension among Black and Mulatto women in a Brazilian survey. *Ethn Dis.* v. 11, p. 412-418, 2001.

THUESEN, L. et al. A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients?. *Acta Medica Scandinavia.* v. 223, p. 337-343, 1988.

VITALE, G. et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol.* v. 63, p. 470-476, 2005.

VIEIRA NETO, L. et al. Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* v. 55, n. 2, p. 91-105, 2011.

6 APÊNDICE

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como nome “Alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos e sua resposta a diferentes modalidades terapêuticas”. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a prevalência das alterações cardíacas em pacientes portadores de acromegalia, alterações estas que representam a principal causa de morte em pacientes portadores dessa doença rara, assim como avaliar a resposta dessas alterações aos tratamentos instituídos para o controle da sua doença.

Se o Senhor (a) é portador de acromegalia, seus dados serão coletados através da consulta de seu prontuário e da avaliação dos resultados dos exames cardíacos e laboratoriais que serão solicitados para o Senhor (a). Caso o Senhor (a) não seja portador dessa doença, seus dados serão colhidos apenas através dos resultados dos seus exames cardíacos.

O Senhor (a) tem o direito de se recusar ou de desistir de participar dessa pesquisa mesmo que ela já tenha sido iniciada. Se isso acontecer e o Senhor (a) for um paciente acromegálico, garantimos que não terá qualquer prejuízo no seu tratamento. Caso decida participar, garantimos que não terá qualquer gasto financeiro, que o seu nome não será mostrado para ninguém e que não haverá qualquer risco para a sua saúde.

Estamos dispostos a dar qualquer esclarecimento sobre esta pesquisa e tirar qualquer dúvida, a qualquer momento. Caso tenha interesse em ser informado dos resultados desta

pesquisa, este é um direito seu e temos o dever de lhe informar. Para isso, basta entrar em contato com o número telefônico do pesquisador responsável presente nesta folha.

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do sujeito da pesquisa

Pesquisador responsável:

COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

Manuel dos Santos Faria

Coordenador: João Inácio Lima de Souza

Rua Barão de Itapary, 227 – Centro,


Rua Barão de Itapary, 227 - Centro

Fone: 3219-1089

Fone: 2109-1250

7 ANEXOS

ANEXO A: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

	Universidade Federal do Maranhão Hospital Universitário Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão Comitê de Ética em Pesquisa																														
PARECER CONSUBSTANCIADO INICIAL PROJETO – CONCLUSÃO DE MONOGRAFIA	Nº. do Parecer: 130/2008 Nº do Protocolo: 33104-0290/2008 Data de Entrada no CEP: 26/02/2008 Data da Assembléia: 19/05/2008 Parecer: APROVADO																														
I - Identificação: <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 965 1235 987">Título do projeto:</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 987 1235 1010"><i>Prevalência de alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos.</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1010 1235 1032">Identificação do Pesquisador Responsável:</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1032 1235 1055">Pedro Antônio Muniz Ferreira</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1055 1235 1077">Identificação da Equipe executora:</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1077 1235 1099">Marina Torres de Oliveira e Pedro Antônio Muniz Ferreira</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1099 1235 1122">Instituição onde será realizado:</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="343 1122 1235 1144">Hospital Universitário Presidente Dutra</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 1144 523 1167">Área temática:</td> <td data-bbox="523 1144 751 1167">Multicêntrico:</td> <td data-bbox="751 1144 1235 1167">Cooperação estrangeira:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="343 1167 523 1189">III</td> <td data-bbox="523 1167 751 1189">NÃO</td> <td data-bbox="751 1167 1235 1189">NÃO</td> </tr> </table>		Título do projeto:			<i>Prevalência de alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos.</i>			Identificação do Pesquisador Responsável:			Pedro Antônio Muniz Ferreira			Identificação da Equipe executora:			Marina Torres de Oliveira e Pedro Antônio Muniz Ferreira			Instituição onde será realizado:			Hospital Universitário Presidente Dutra			Área temática:	Multicêntrico:	Cooperação estrangeira:	III	NÃO	NÃO
Título do projeto:																															
<i>Prevalência de alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos.</i>																															
Identificação do Pesquisador Responsável:																															
Pedro Antônio Muniz Ferreira																															
Identificação da Equipe executora:																															
Marina Torres de Oliveira e Pedro Antônio Muniz Ferreira																															
Instituição onde será realizado:																															
Hospital Universitário Presidente Dutra																															
Área temática:	Multicêntrico:	Cooperação estrangeira:																													
III	NÃO	NÃO																													

II – Objetivos:

Avaliar a prevalência de alterações cardíacas, estruturas e funcionais em pacientes acromegálicos.

III- Sumário do projeto:

O projeto é relevante porque se propõe avaliar a prevalência de alterações cardíacas em pacientes portadores de uma patologia de caráter insidioso, sendo diagnóstica em fase muito avançada quando já presente por mais de 10 anos, sendo que essas alterações como resultado de complicações da acromegalia são responsáveis por 60% das mortes nesses pacientes.

Pacientes acromegálicos em tratamento e acompanhamento no Hospital Universitário da UFMA e um grupo de controle pareados por sexo e idade.

A metodologia está adequada ao objetivo geral que o estudo visa a realizar um levantamento da prevalência de alterações cardíacas em pacientes em tratamento da patologia no HUUFMA e no Centro de Pesquisa Clínica –CEPEC e os objetivos específicos necessitam ser redigidos na construção adequada para objetivos, acrescentando também a investigação laboratorial.

IV- Comentários frente à resolução 196/96 CNS e complementares:

Folha de rosto preenchida adequadamente. Do projeto constam os elementos indispensáveis a sua realização, tais como: introdução, objetivos, material e métodos, aspectos éticos, critérios de inclusão e exclusão, cronograma, orçamento, referências, TCLE e ficha formulário.

Com a avaliação do programa poder-se-á ter a dimensão epidemiológica do problema e esses dados serão de fundamental importância para planejamento e realização das ações o que se traduz em benefício para o usuário.

O TCLE apresenta transferência de responsabilidade para o sujeito da pesquisa.
Os recursos serão de responsabilidade dos pesquisadores e há declaração do laboratório que assina a folha de rosto, firmando o compromisso de realizar os exames laboratoriais do estudo.

V – Parecer Consubstanciado do CEP:

Diante do exposto, o protocolo 33104-0290/08, referente o título Prevalência de alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos, pleiteado por Pedro Antônio Muniz Ferreira é considerado: **APROVADO**.

Relatórios parciais (um por ano) devem ser apresentados ao CEP-HUUFMA, sendo o primeiro para 02/06/2009, ou se houver algum evento adverso, emenda ou alteração no protocolo. O relatório final deve ser entregue, acompanhado de cópia do trabalho final gravado em CD ROM.

Obs: Este parecer se refere só à forma como o projeto dessa pesquisa desenhado e foi protocolado junto ao CEP, não dando nenhum respaldo à pesquisa para fins de publicação ou apresentação em congresso, bancas ou outros eventos científicos. Para isto, o pesquisador deve solicitar o Parecer Consubstanciado Aprovando Relatório de Pesquisa ou o Parecer Consubstanciado Aprovando a finalização da Pesquisa.

São Luís, MA, 02 de junho de 2008.


João Inácio Lima de Souza
Coordenador do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est

ANEXO B: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão



Universidade Federal do Maranhão
Hospital Universitário
Diretoria Adjunta de Ensino, Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº 0078/2012

Processo Nº: 33104-290/2008

Pesquisador (a) Responsável: Pedro Antônio Muniz Ferreira

Equipe executora: Manuel Santos Faria, Gilvan Cortês Nascimento, Viviane Chaves Carvalho, Adalgisa de S. P. Ferreira, M^a Honorina Cordeiro Lopes, Adriana M^a Guimarães Sá, Mariniide Teles Souza, Marina Torres de Oliveira

Tipo de pesquisa: Projeto de Pesquisa

Instituição onde será desenvolvido: Hospital Universitário Presidente Dutra – HUPD e Centro de Pesquisa Clínica - CEPEC

Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Federal do Maranhão analisou a solicitação de ampliação da equipe executora, a extensão da execução do projeto até julho de 2012 e a inclusão de dois objetivos específicos **“A correlação entre resultados ecocardiográficos e a cor dos pacientes”** e **“O estudo da raiz da aorta”** ao Processo Nº **33104-290/2008**, referente ao projeto de Pesquisa: **“Prevalência de alterações cardíacas estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos”**, tendo como pesquisador (a) responsável: **Pedro Antônio Muniz Ferreira**, cujo objetivo geral é: **“Avaliar a prevalência de alterações cardíacas, estruturais e funcionais em pacientes acromegálicos”**.

Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde / MS.

Solicita-se ao (à) pesquisador (a) o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

São Luís, 28 de maio de 2012

Rita da Graça
Prof^a Dr^a Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
Vice-Coordenadora do CEP-HUUFMA
Ethica homini habitat est

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 222-5508 / Fax: (98) 231-1161 e 231-4595
E-mail: cep@huufma.br

8 ARTIGO CIENTÍFICO

Nome do Periódico com sua classificação na WEBQUALIS da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de Avaliação Medicina II

Nome do Periódico: **Clinical Endocrinology**.

Edited By: J. S. Bevan, S. J. Judd and S. G. Ball Impact Factor: 3.323

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2010: 44/116 (Endocrinology & Metabolism)

Online ISSN: 1365-2265

Qualificação QUALIS na área de MEDICINA II: A2

Instruções aos Autores (Fonte:

<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%2913652265/homepage/ForAuthors.html>)

ESTILO E PREPARAÇÃO DOS ARTIGOS ORIGINAIS

Author Guidelines

Clinical Endocrinology encourages the online submission of your manuscripts. Original articles should be submitted through <http://mc.manuscriptcentral.com/cen>. Support for online submission is available by e-mailing to support@scholarone.com. Telephone support is available at +1-434-817-2040 x 334 (Monday through Friday 3:00 am to 8:30 pm EST). The editorial office can be contacted at CENedoffice@wiley.com.

If online submission is not possible, authors should send original papers with a disk to the appropriate regional editor, as listed [here](#). European authors should submit to the Editorial Office, again with a disk. All other manuscripts, including reviews and commentaries, should be administered online or through the Editorial Office.

Papers are accepted on the understanding that no substantial part has been, or will be, published elsewhere. Papers may be subject to editorial revision without notice and remain the copyright of the journal. The Editors reserve the right to make the final decision whether or not a paper is accepted. Authors must indicate in the text the way in which they have

complied with the recommendations of the Declaration of Helsinki (British Medical Journal, 1964, ii, 177). Experimental human studies should first have been approved by a local Ethical Committee, and a statement to this effect should be included.

An Author's Declaration, obtained from the Journal website, <http://mc.manuscriptcentral.com/cen>, under 'Instructions and Forms' or from the Editorial Office of *Clinical Endocrinology*, must accompany each paper submitted and should be signed by all authors.

In addition, the Editors request that authors provide them with a statement of any competing interests, using a similar form as is used for this purpose by the British Medical Journal. An electronic version of this form is available under 'Instructions and Forms' on the Journal website. Although the Editors will not reject a paper simply because of a competing interest, they will publish a statement of declared interests.

Please return the signed forms by email, as a scanned attachment, to the editorial office at CENedoffice@wiley.com, or by post or fax to:

Robert Huston

Clinical Endocrinology Editorial Office

John Wiley & Sons

The Atrium Southern Gate Chichester PO19 8SQ

United Kingdom

Fax: +44 (0) 1243 770460

All required forms can be obtained from the Journal website <http://mc.manuscriptcentral.com/cen> under 'Instructions and Forms' on the log-in screen.

Copyright information

Papers accepted must be licensed for publication in *Clinical Endocrinology* and a Copyright Transfer Agreement (CTA) must accompany every accepted paper. Authors will be required to license copyright in their paper to the Publisher. Copyright licensing is a condition of publication, and papers will not be passed to the Publisher for production unless copyright has been licensed. To assist authors, the CTA will be supplied by the Editorial Office. Alternatively, authors may like to download a copy of the form from: <http://www.wiley.com/go/ctaaglobal>

Note to NIH Grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see www.wiley.com/go/nihmandate.

OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see

http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at:

https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The final version of the hard copy and the file on the disk must be the same. Note the software used, the type of computer and any special (non-keyboard) characters used.

Access to this journal is available free online within institutions in the developing world through the HINARI initiative with the WHO.

For information, visit www.healthinternetwork.org

Material storage policy

Please note that unless specifically requested, the Publisher will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material, please inform the Editorial Office or Production Editor as soon as possible.

Original Articles

Manuscripts must be typewritten (double-spaced) on one side of the paper only. The text must be preceded by a structured summary of no more than 250 words, to include the following

headings: objective, including a background sentence setting the study in context, design, patients, measurements, results, conclusions. Word count should be no longer than 3500 words, references no more than 35 and figures / tables no more than 6 in total (word count = text only, not including the abstract, references, figure legends or table legends.

Only those abbreviations listed below may be used in the summary. A single title page must give: (1) the title; (2) a short title; (3) the name(s) of the author(s); (4) the department(s) in which the work was done; and (5) the name, full postal address, fax number and e-mail address of the author to whom the proofs and requests for offprints should be sent, to be headed 'Correspondence'; (6) a list of no more than five keywords (MeSH terms) related to subjects discussed in the paper; (7) an acknowledgement section to include any conflicting interests, and financial disclosure (if none, put 'nothing to declare') in the paper; and (8) a word count for the manuscript.

Rapid Communications

Rapid communications should consist of new data of sufficient importance to warrant immediate publication. The submitted paper should be self-contained and not a tentative preliminary communication. It will be refereed very quickly and any revision must be dealt with promptly.

It is expected that the time interval between the acceptance and subsequent publication of the manuscript will be approximately 3 months. If the Editors consider the article unsuitable for publication as a rapid communication it will be processed as a normal paper unless it is withdrawn by the authors.

Correspondence

Correspondence will be considered for publication if it contains constructive criticism on published articles, the authors of which will be given the right of reply. Items of topical interest, including case reports presenting a significant advance in therapy or highlighting substantial scientific advances in understanding the mechanism(s) of the disease process, will also be considered under this heading. Correspondence should not exceed 1000 words, have no more than 5 references and only 1 figure / table.

In line with current Editorial policy, we only accept case reports that are truly exceptional and provide new insights into endocrine pathogenesis, investigation or treatment. Case report submissions should be written in line with our correspondence criteria: maximum of 1000 words, either one table or one figure and no more than five relevant references). Please do not

include any abstract or section headings. Case reports should be written in the style of a Letter to the Editors.

Review Articles and Commentaries

Review articles are normally commissioned, but we welcome suggestions for review titles and authors. Review articles in the 'Clinical Practice Update' category should deal with a defined clinical endocrine topic, and should focus on recent developments in understanding of the clinical presentation, and in clinical endocrine management. Other review articles may take a broader view of the topic and focus more on the basic mechanisms of endocrine dysfunction. Anyone wishing to write a review, clinical practice update or commentary for the journal should first consult the UK Editor, Professor John Bevan (johnbevan@nhs.net). Word count should be no longer than 4500 words, references no more than 70 and figures / tables no more than 6 in total (word count = text only, not including the abstract, references, figure legends or table legends).

Clinical Questions

Clinical Question articles are focused answers to specific clinical questions. The content is similar to that in a typical 'corridor consultation' something that occurs every day between clinicians, either in person, or by telephone or email. The difference here is that the author will be able to expand and provide additional background for their answer. The manuscripts will be written by invitation only with the goal of one 'Clinical Question' article per issue. The answers to many of these questions rely heavily on clinical experience, and the articles will likely be highly sought after and potentially frequently referenced. These manuscripts should be no longer than 1800 words (excluding Summary) and include no more than two figures and/or tables and 30 references. It is anticipated that most experts will be able to write 90% of the manuscript in two or three sittings. To enhance the listing in Medline and PubMed, a brief unstructured summary should be included.

Clinical Trials

Authors should be aware that the International Committee of Medical Journal Editors has recommended that clinical trials should be prospectively registered, and that papers reporting results of such trials should indicate that the trial has been registered (http://www.mja.com.au/public/issues/182_12_200605/van10384_fm.pdf). Authors are advised to consult the Editorial Office if there is uncertainty about the requirement for the process to be completed. Papers must be written in clear, concise English. Spelling should follow The Concise Oxford

Dictionary of Current English (Clarendon Press, Oxford). Avoid jargon and neologisms. The journal is not prepared to undertake major correction of language, which is the responsibility of the author. Where English is not the first language of the authors, the paper must be checked by a native English speaker. Authors may suggest the names of suitable referees if they wish.

Figures and Tables

Digital artwork files for reproduction should preferably be EPS or TIFF and meet our standards, but we may be able to use other formats so please include these (see <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>). Figures should be included with online submissions, either as JPEG, GIF, TIFF, BMP, PICT with RTF manuscripts or embedded in the PDF file. Colour reproductions will incur a charge. Tables should be typed on separate sheets, numbered (with arabic numbers) and have a title.

Colour

If there is colour artwork in your manuscript, you will be required to complete and return a colour work agreement form before your paper can be published. This form can be downloaded as a PDF from the internet at:

http://www.blackwellpublishing.com/pdf/SN_Sub2000_X_CoW.pdf once completed, please return the form to:

Genevieve Ng, Production Editor

Wiley-Blackwell

1 Fusionopolis Walk

#07-01 Solaris South Tower

Singapore 138628

Statistics

Special attention must be paid to the appropriate use of statistical methods in both the design and analysis of the study. Authors are advised to consider the recommendations published in the *British Medical Journal* (1983) **286**, 1489-1493. Manuscripts may be reviewed by the Journal's medical statisticians.

Units

SI units should be used throughout, with molar, in preference to mass units wherever possible. Mass units may, however, be used for peptide hormones (e.g. leptin, ghrelin). Pituitary and

other hormones expressed in units per litre should quote the appropriate standard reference preparation used in the assay. GH must be expressed in mass units ($\mu\text{g/l}$) measured against International Standard 98/574. Concentrations should be expressed per litre, rather than per mL or dL and laboratory reference ranges quoted as appropriate.

Abbreviations

In general the Journal follows the recommendations in Units, Symbols and Abbreviations (1988). Royal Society of Medicine, London.

The following abbreviations may be used without definition:

ACTH corticotrophin; ADH antidiuretic hormone, vasopressin; AVP arginine vasopressin; FSH follicle stimulating hormone; GH growth hormone; GnRH gonadotrophin releasing hormone; HCG human chorionic gonadotrophin; hMG human menopausal gonadotrophin; hPL human placental lactogen; IGF insulin-like growth factor; IGFBP insulin like growth factor binding protein; LH luteinizing hormone; OT oxytocin; PRL prolactin; PTH parathyroid hormone; SHBG sex hormone binding globulin; T4 thyroxine; T3 triiodothyronine; rT3 reverse T3; TRH thyrotrophin releasing hormone; TSH thyrotrophin; VIP vasoactive intestinal peptide.

The *Biochemical Journal* (1975) 145, 1011, enumerates abbreviations for certain compounds and also describes the correct use of chemical names and formulae.

All other abbreviations must be defined where they are introduced. Chemical symbols and formulae should not be used in the text.

Steroids

Authors should follow the recommendations for steroid nomenclature published in the *Journal of Endocrinology* (1980) 84, 3-4.

Amino Acids

Abbreviations may only be used in tables and for representing polymers or sequences in the text [see *Biochemical Journal* (1975) 145, 11].

Isotopically Labelled Compounds

See *Biochemical Journal* (1975) 145,13-14 and the Radiochemical Catalogue (Radiochemical Centre, Amersham, Bucks).

Solutions

Solutions should be described in terms of molarity (M), not normality (N). For values less than 0.1 M use mM (50 mM not 0.05 M). Buffers: composition, pH and method of adjustment

should be given, e.g. 0.1 M potassium dihydrogen phosphate adjusted to pH 7.4 with 2 M sodium hydroxide. Volume ratios - e.g. methanol: water, 8 2 v/v (use 'by vol.' instead of v/v if more than two substances are involved).

References

These should conform to Vancouver style. List up to three authors and use *et al.* for subsequent authors. The references in the text should be numbered consecutively in the order in which they appear and indicated by superscript numerals. Examples are given below:

Edge, J.A., Matthews, D.R. & Dunger, D.B. (1990) The dawn phenomenon is related to overnight growth hormone release in adolescent diabetics. *Clinical Endocrinology*, **33**, 729-737.

Russell, W.E. & Van Wyk, J.J. (1989) *Peptide growth factor*. In *Endocrinology* (ed. L. J. De Groot), pp. 2504-2524. W. B. Saunders, Philadelphia, pp.2504-2524.

References in Articles

We recommend the use of a tool such as [Reference Manager](#) for reference management and formatting. [Reference Manager](#) reference styles can be searched for here:

<http://www.refman.com/support/rmstyles.asp>

Disclaimer

The Publisher, the Society for Endocrinology and Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal; the views and opinions expressed do not necessarily reflect those of the publisher, the Society for Endocrinology and Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the advertised.

Artigo Científico

Aceito para publicação (In Press). Inicia na página seguinte de acordo com as normas editoriais, já citadas.

Acromegalic Cardiomyopathy in an Extensively Admixed Population: Is There a Role for GH/IGF-I Axis?

Acromegalic Cardiomyopathy in an Admixed Population.

Gilvan Cortês Nascimento^{1,2}; Marina Torres de Oliveira²; Viviane Chaves Carvalho¹; Maria Honorina Cordeiro Lopes¹; Adriana Maria Guimarães Sá²; Marinilde Teles Souza²; Adalgisa de Souza Paiva Ferreira²; Pedro Antônio Muniz Ferreira³; Manuel dos Santos Faria^{1,2}.

1 Endocrinology Unit - Federal University of Maranhão – UFMA, Rua Barão de Itapary, 227, Centro, São Luís, Maranhão, 65020070;

2 Clinical Research Center –Federal University of Maranhão – UFMA, Rua Almirante Tamandaré, 1, Centro, São Luís, Maranhão, 65020600;

3 Cardiology Unit - Federal University of Maranhão – UFMA, Rua Barão de Itapary, 227, Centro, São Luís, Maranhão, 65020070.

**Corresponding author: Gilvan Cortês Nascimento. E-mail: gilvancortes@uol.com.br
Telephone number: 55-98-99934393 Fax number: 55-98-32465312. Rua Almirante Tamandaré, 1, Centro, São Luís, Maranhão, *Brazil*, 65020600;**

Keywords: Acromegaly; Echocardiography; Left Ventricular hypertrophy; Acromegalic Cardiomyopathy.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Word count: 3.391 words.

Abstract:

Background: A specific acromegaly-related cardiomyopathy has been described in the literature, largely in Caucasians, which is independent of other risk factors, mainly hypertension. **Objective:** This study assessed the cardiac changes in acromegalics of significant ethnic diversity and also the relevance of the aetiopathogenic factors involved, such as disease activity and hypertension. **Design:** It is a cross-sectional study with a comparative control group. **Patients and methods:** In this study, 37 acromegalic patients (20 Intermediate-skinned (IS), 14 Dark-skinned (DS) and 3 Light-skinned (LS) individuals) and 74 controls matched by age, gender and hypertension were evaluated. Cardiac morphology and function were addressed using echocardiography parameters. **Results:** The mean age of patients was 46.9 ± 12.8 years, with 67.6% being female and 43.2% hypertensive. The prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) between acromegalics was 56.8% versus 10.8% in the controls ($p < 0.001$). About 86% of patients with LVH had active disease ($p = 0.023$). Logistic regression revealed that disease activity presented a stronger association (OR = 5.925; CI = 1.085 – 32.351; $p = 0.040$) with LVH than hypertension (OR = 3.237; CI = 0.702 – 14.924; $p = 0.132$). When DS acromegalics were compared to IS ones, no statistically significant differences were observed. **Conclusion:** Chronically hyperactive somatotrophic axis remains as an independent and determining factor in the development of LVH, as it is more associated with this condition than hypertension in a largely admixed population with a high degree of African ancestry.

Introduction

The somatotrophic axis has an important role in the development and maintenance of cardiac structure, as well as in its function¹. This action is exercised directly by means of GH and/or through its mediator IGF-I, which both have direct effects through their receptors on the myocardium^{2,3}.

In acromegalic patients, when inadequately controlled, an increase in mortality ratio of more than twice was noted in comparison with the general population and cardiovascular disorders account for up to 62.5% of the causes⁴⁻⁶. A specific cardiomyopathy of acromegaly is described in the literature over an extended period, in which biventricular concentric hypertrophy is a characteristic aspect, although LVH represents the most relevant change with the prevalence greater than 90% in patients with a long duration of disease⁷. Diastolic dysfunction, resulting from a restrictive pattern of cardiac hypertrophy and systolic dysfunction, common to more advanced stages of the disease, can also be present, although the latter affects a smaller number of patients⁷. Furthermore, cardiovascular risk factors such as hypertension and glucose abnormalities, contribute to an additional impact on the heart structure and function of acromegalic patients⁸.

Most european and american studies, which have been undertaken in patients of little ethnic diversity (primarily caucasians), have pointed to the abovementioned acromegalic cardiomyopathy⁹. In northeastern Brazil, because of great miscegenation in a population with an elevated percentage of Dark-skinned individuals, who show a high prevalence and severity of hypertension, it becomes important to evaluate the impact of the GH/IGF-I axis on the heart in this *ethnically diverse* sample of acromegalics¹⁰⁻¹².

Methods

Study design

A cross-sectional study with a comparative control group was carried out in the Endocrinology and Cardiology units and Clinical Research Center of the Hospital

Universitário Unidade Presidente Dutra of the Federal University of Maranhão (HUUFMA) from 2008 to 2010.

Patients and controls

Thirty seven adult patients were included who had been diagnosed with acromegaly, with a mean age of 46.95 ± 12.82 years and mostly females (67.6%). Of these, 20 were IS, 14 were DS and only 3 were LS individuals (table 1). Skin pigmentation was established by using a multivariate evaluation (two investigators, GCN and MTO, assessed each individual) in accordance with prior literature and classified into Dark, Light and Intermediate¹². Acromegaly was diagnosed biochemically based on elevated serum levels of IGF-I for age and gender and/or lack of suppression of GH levels to less than 1 ng/ml after 75 grams dextrose to those who were non-diabetic¹³. Basal GH was measured at follow-up. Inactive acromegaly was defined by normal IGF-I levels for at least 6 months preceding the echocardiographic evaluation.

The control group, paired by gender, age and the presence of hypertension, was composed of 74 individuals with no acromegaly, averaging 46.85 ± 11.4 years old and with a majority (65.3%) female recruited in follow up through the cardiology unit of HUUFMA.

Exclusion criteria were known conditions that may affect IGF-I measurements or left ventricular (LV) mass as follow: presence of congenital heart disease; serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl; hepatic transaminases $\geq 3X$ the upper limit of normal; congestive heart failure (New York Heart Association's functional class III-IV); unstable coronary artery disease or cerebrovascular disease; presence of anemia, defined as hemoglobin <10 mg/dl; uncontrolled adrenal or thyroid disorders; uncontrolled diabetes mellitus (DM) , defined as HbA1c $>8\%$; acute diseases and pregnancy.

Clinical Evaluation

Clinical assessment consisted of a medical history and evaluation of anthropometric measures such as weight and height, body mass index (BMI) and the levels of blood pressure, which was determined by the average of the last five measurements contained in patient records. Hypertension was defined when systolic blood pressure (SBP) and/or diastolic blood pressure (DBP) $\geq 140/90$ mmHg, respectively or current use of an anti-hypertensive medication¹⁴. The presence of DM was defined according to the American Diabetes Association (ADA) or by current use of a specific therapy¹⁵.

Biochemical analysis

In the laboratory evaluation, IGF-I and GH levels were determined. Serum IGF-I levels were measured by Immulite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK), a solid phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay with an intraassay coefficient of variation (CV) of 3.1% - 4.3%. The International Reference Preparation of IGF-I was 87/518. By correcting the values of IGF-I according to gender and age, the percentage of upper limit of the normal range of IGF-I (% ULNR-IGF-I; normal: $\leq 100\%$) was calculated and expresses the percentage of IGF-I level that is above the upper limit of normality. Serum GH Levels were determined using a solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay Immulite 1000 Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Llanberis, Gwynedd, UK) with an inter- and intraassay CV of 5,5% - 6,2% and 5,3% - 6,5%, respectively. The International Reference Preparation of GH was 98/574.

Echocardiography

Echocardiographic analysis was performed with the patient in the left lateral recumbent position, using the model VIVID 3 cardiac ultrasound system (manufactured by GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin), by a single operator unaware of all metabolic abnormalities of each group, such as hypersomatotropism and the presence of DM and

hypertension. All measures were carried out in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography, whose criteria were also used for determinations of LVH and geometrical standards¹⁶.

Evaluations were made using M-mode, two-dimensional and pulsed wave doppler. LV mass was calculated by the modified Dèvereux formula¹⁷: $0.8 [1.04 (IVST + PWT + LVEDD)^3 - (LVEDD)^3] + 0.6$, where IVST, PWT and LVEDD correspond to measures of interventricular septum thickness, posterior wall thickness and left ventricular diameter in the diastolic state. After the LV mass was corrected by body surface area (BSA), the left ventricular mass index (LVMI) was determined. LV hypertrophy was defined when the LVMI $\geq 115 \text{ g/m}^2$ for men and $\geq 95 \text{ g/m}^2$ for women. The relative wall thickness (RWT) was calculated by the formula $2 \times PWT / LVEDD$. To establish the pattern of cardiac geometry the RWT was assessed in conjunction with the presence of LVH. When RWT ≤ 0.42 and in the absence of LVH, the pattern was considered normal; when RWT ≤ 0.42 and in the presence of LVH, the pattern indicated eccentric hypertrophy (EH); when RWT > 0.42 and in the absence of LVH, there is cardiac remodeling; when RWT > 0.42 and in the presence of LVH, concentric hypertrophy (HC) was diagnosed.

Pulsed wave doppler was performed to obtain parameters of LV diastolic filling such as peak early filling (E), atrial contraction (A) velocities and E/A ratio. Spectral pulsed wave Doppler was performed to obtain tissues velocities, so early (E') and late (A') diastolic velocities was measured and E'/A' ratio calculated. These parameters were used to categorize LV diastolic function as normal or abnormal. The grade of dysfunction was determined according to ASE recommendations¹⁸.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the program SPSS 17.0 for Windows (2010). The numeric variables, such as the demographic and echocardiographic parameters, in addition to the blood pressure values, were described as mean \pm standard deviation. A two-tailed t-test was used or the Mann Whitney test, depending on whether or not the distribution was normal. The evaluation of the dependent variable LVMI for independent variables (% ULNR- IGF-I, SBP, DBP, age) was analyzed using Pearson's linear regression. Evaluation of

variable LVH was carried out by multiple logistic regression. For comparison of categorical variables, the Chi-square test of independence was applied. In all tests, a significance level of 5% was applied, i.e., it was considered significant when $p < 0.05$.

Ethics in research

This study was approved by the Research Ethics Committee of the HUUFMA in 2008, with approval number 130/2008 and protocol number 33104-0290/2008. All the participants signed an informed consent form.

Results

Acromegalic sample

Thirty seven acromegalic patients were examined and twenty seven (73%) of them had active disease, with the mean % ULNR-IGF-I equal to $205.93 \pm 127.62\%$ and median of 169.6%. The prevalence for both hypertension and DM was 43.2%. With multiple linear regression, there was a significant correlation ($R^2 = 0.414$ and $p = 0.002$) between SBP, in this model as the dependent variable, and the %ULNR-IGF-I (β coefficient: 0.509; $t = 3.5$ and $p = 0.001$) and age (β coefficient: 0.387; $t = 2.5$ and $p = 0.016$).

Acromegalics versus the control group

With respect to echocardiographic parameters, the values were higher among the acromegalic patients, with a statistically significant difference (table 2). The prevalence of LVH was 56.8% (CI 95%: 41-72) in the acromegalic group and 10.8% (CI 95%: 3.8 -17.8) in individuals within the control group, the difference being statistically significant ($p < 0.001$). This difference was accentuated when only patients with active acromegaly are compared to the control group (table 2).

Among acromegalics, 32.4% and 24.4% had concentric and eccentric hypertrophy, respectively. Cardiac remodeling was present in 16.2% of this sample.

Left Ventricular Hypertrophy

Acromegalic patients were divided into two groups: with LVH and without LVH as shown in table 3. Using linear regression analysis, LVMi correlated directly with SBP ($R^2 = 0.262$ and $p = 0.002$), % ULNR-IGF-I ($R^2 = 0.146$ and $p = 0.024$), DBP ($R^2 = 0.145$ and $p = 0.024$) and did not correlate with GH ($R^2 = 0.092$ and $p = 0.082$). With multivariate logistic regression, disease activity was the only variable that was independently associated with the development of LVH (OR = 5.925; IC = 1.085 – 32.351; $p = 0.040$) (table 4).

Systolic and diastolic function

Precisely 51.4% of the acromegalic patients presented an altered pattern of diastolic function, while no abnormality was observed in systolic function. The mean ejection fraction (EF) was $75.9 \pm 5.41\%$. The E/A ratio correlated inversely with SBP ($R^2 = 0.385$ and $p < 0.001$), age ($R^2 = 0.374$ and $p < 0.001$) and DBP ($R^2 = 0.198$ and $p = 0.007$), but did not correlate with the % ULNR-IGF-I ($R^2 = 0.018$ and $p = 0.443$). With multiple linear regression, only age presented a significant inverse correlation with the E/A ratio ($p = 0.001$) (table 5). When multiple linear regression was performed without using the age variable, it showed an inverse correlation between SBP and E/A ratio ($p = 0.002$), which was not the case with DBP ($p = 0.884$). There was a tendency toward statistical significance for the % ULNR-IGF-I ($p = 0.093$).

Active versus inactive acromegalics

In the comparison between patients with active and inactive acromegaly, it was found that the latter were more elderly ($p = 0.023$). There were significant differences between the two groups, including a reduction of the prevalence of LVH among the inactive group ($p = 0.046$) (table 2).

When diastolic function was assessed, the majority of the 'actives' (60%) presented the normal pattern versus 20% of inactive patients, but without achieving statistical significance. No difference was observed in the E/A ratio. The e'/a' ratio was less than 1 in the inactive group and greater than 1 in the active group ($p = 0.036$). The mean of e' wave was 0.09 ± 0.03 cm/s in the inactive and 0.12 ± 0.03 cm/s in the active group ($p = 0.022$).

Hypertensive versus non hypertensive acromegalics

Hypertension was highly prevalent in this sample, with the majority (87.5%) of hypertensive acromegalics being female ($p = 0.024$) and older, with an average age of 52.38 ± 12.59 years versus 42.81 ± 11.64 years in the non-hypertensive group ($p = 0.022$). The E/A ratio, an indicator of diastolic dysfunction, was less than 1 in hypertensive patients (0.93 ± 0.35 versus 1.42 ± 0.43 ; $p = 0.001$). The prevalence of LVH was 73.3% among hypertensive patients versus 47.6% in the non-hypertensive group ($p = 0.123$). The other echocardiographic parameters also did not reveal a statistical difference.

DS acromegalics versus IS acromegalics

Evaluation by ethnicity did not demonstrate any statistically significant differences comparing DS and IS acromegalics. Age, hormonal and blood pressure levels were similar between groups (table 6). LVMi was 117.828 ± 30.628 g/m² in DS patients and 109.554 ± 32.272 g/m² in IS patients ($p = 0.463$). LVH prevalence was 64.28% and 60% in DS and IS acromegalics, respectively.

Discussion

In this study, a cross-section was taken of a group of acromegalic patients, some of whom had recently been diagnosed and were not receiving any treatment, together with others who were under several therapeutic strategies (table 1). A control group was used, composed of individuals, both healthy and hypertensive, with suitable pairing. The vast majority of acromegalic patients studied (73%) showed active disease and were, therefore, exposed to the consequences of hyperactive somatotrophic axis.

The structural change in the heart of most relevance in acromegalic patients is LVH¹, which was present in about 60% of patients in our study group, a significant number, especially when only 10.7% of LVH was observed in the control group. Despite the pairing for the presence of hypertension, significant differences were found on most echocardiographic parameters. (table 2).

The occurrence of LVH in our patients was independent of age, differing from the previous data, which had noted a striking preponderance of this condition in older people^{7,19}. This finding probably reflected the impact of the disease activity and previous exposure time to GH/IGF-I excess as the most relevant factors in the prevalence of cardiac hypertrophy.

The presence of comorbidities, such as hypertension and DM can have a negative effect on cardiac performance, although the role of the latter is controversial^{8, 19, 20}. Data from Colao et al points to hypertension as the most important risk factor for the deterioration of LVH⁸. Additionally, Holdaway et al demonstrated that this variable is a major prognostic factor for mortality among acromegalics²¹. The mechanisms involved in the pathophysiology of hypertension, in the context of acromegaly, are not yet well defined. However, a reduction of blood pressure levels when the disease is optimally controlled is noted²². Such mechanisms may be related to the regulation of sodium and water, insulin resistance, genetic polymorphisms leading to changes in the renine-angiotensine-aldosterone system and changes in peripheral vascular resistance^{7, 23, 24}.

The wide variation in the prevalence of hypertension (17.5% to 57%) found in different studies in acromegaly can be assigned, in addition to variation in methodology, to the differences in the demographic profile of the population studied, such as age, gender and ethnicity^{22,25}. Around 44% of patients in this study, conducted in an urban area of the

Northeast of Brazil, are hypertensive and are mostly the product of miscegenation between native Indians, white Europeans and blacks originating from Africa. Thereby, a high prevalence of hypertension in this present research should be noted and also that the numeric values are positively and linearly correlated with the % ULNR-IGF-I.

With regard to LVH, this, as with hypertension, has a very variable prevalence that depends on the duration of disease and response to effective treatment, besides age of patient and presence of hypertension. Individuals of black ethnicity, i.e., higher degree of African ancestry, who comprise nearly 40% of our sample, show more cardiovascular complications related to hypertension, with a particular susceptibility to the development of LVH, so that, at equivalent levels of blood pressure, the mass of the LV is greater in individuals of black African origin than in hypertensive individuals of white European origin^{26, 27}.

The contribution of the haemodynamic state and the direct effect of the somatotrophic axis for the development of LVH and diastolic dysfunction were evaluated in this research, observing that IGF-I excess has had a primary role in the development of LVH, regardless of the blood pressure levels. The prevalence of LVH reduced to 30% with control of the disease and 85.7% of patients with LVH had active acromegaly ($p = 0.032$), with both groups, active and inactive, presenting comparable blood pressure levels. Moreover, patients with LVH showed higher rates of %ULNR-IGF-I than patients without LVH, which emphasizes the importance of the control of the IGF-I levels in the reduction/recovery from myocardial hypertrophy, as previously demonstrated by other authors^{28, 29}.

Moreover, our data showed, by multiple linear regression that the SBP also was associated with the structural changes of LV. In those patients with LVH, more elevated blood pressure levels was observed, suggesting that the aggressive control of hypertension must be sought as part of the management of acromegaly⁸. The variables age, gender, and presence of DM were not influential in the prevalence of LVH, as well as, GH, an expected finding, since the majority of patients were under treatment and a significant number of them presented suppressible levels of GH in discrepancy with IGF-I.

Regarding the ethnicity, no significant differences were observed when cardiovascular parameters between DS and IS acromegalics were compared. Previous studies have shown, in this specific population from the Northeast of Brazil, a high degree of

miscegenation which is not accurately ascertained by skin color classification, making, therefore, impossible to determine on an individual basis the degree of African ancestry. Such characteristics could be a possible explanation for our findings^{11,12}. Accordingly, this highly admixed population which overall has a strong degree of African ancestry, is even more susceptible to cardiovascular damage mediated by hypertension^{11,27}.

With respect to diastolic function, age was the variable most directly correlated with the E/A ratio, followed by levels of SBP. The % ULNR-IGF-I had no correlation with the E/A ratio which is not concordant with the study of Colao et al, which suggested a direct effect of excess hormone not only on cardiac structure but on diastolic dysfunction as well⁸.

Our findings showed that diastolic dysfunction was more frequently observed in controlled acromegalics, although with no statistical significance. Di Bello et al demonstrated that the diastolic function can improve or even revert to normal after treatment of acromegaly, while Hermann et al found that E wave and the E/A ratio are smaller among patients with active acromegaly^{30,31}. One possible explanation for this discrepancy is that, in the present survey, the group of patients with controlled disease was older and, for once, age was the variable most inversely correlated with the E/A ratio, as previously demonstrated by population-based and cross-sectional studies that had shown higher prevalence of diastolic dysfunction in older patients^{32, 33}. In addition, these patients could have presented longer duration of disease and, therefore, longer exposure to excess GH/IGF-I with severe damage to the myocardium that was not reversed by therapy. On the other hand, van Thiel et al suggested that diastolic function was significantly more impaired in acromegalic patients controlled by octreotide-LAR, the main therapy in our study, than in surgically cured patients, which points to biological effects of subtle abnormalities in GH secretion³⁴.

None of the patients in this study have had systolic dysfunction, a marker of the later stages of acromegalic cardiomyopathy, which is in agreement with the data in the literature, since congestive heart failure is less often found in clinical practice³⁵. This may be due to earlier diagnosis and, more precisely, as a result of the availability of more effective multimodal therapy.

Among the limitations of our study, we point to ignorance of the duration of the disease as a limiting factor, because this only allows us to speculate on some of our findings and, also, by having used only IGF-I as a criteria for disease activity, when the mainstream

literature demonstrates statistically the greater power of GH in determining the excessive morbidity/mortality observed in acromegaly. However, recent meta-analysis demonstrated a significant positive relationship between IGF-I and adverse outcomes in acromegalic patients 4, 5 .

Relevant aspects of this study include the design using a control group which was properly paired, with sampling in substantial numbers to support findings in a largely miscegenated population, distinct from most of the previously assessed and extrapolation of such a findings to more heterogeneous populations. Furthermore, from the analysis of this sample, with a significant percentage of DS individuals, which implies in an elevated proportion of African ancestry, for whom hypertension has a greater impact on the development and severity of injuries of target organs, the relevance of chronic excess GH-IGF-I axis was clearly demonstrated. Consequently, we can speculate that hormone excess control is even more important in order to handle the cardiac damage, already enhanced by concomitant hypertension present in such a population.

In conclusion, our findings showed that in addition to hypertension with its deleterious actions in target organs, the GH/IGF-I excess remains relevant to the cardiomyopathy observed in acromegaly, especially in a population strikingly susceptible to myocardial derangement.

Table 1. Clinical Characteristics stratified by acromegaly status^a

Parameters	Inactive (n=10)	Active (n=27)	P Value
AGE (YEAR)	54.7 ± 10.8	44.1 ± 12.5	0.023
SBP (mmHg)	121.6 ± 13	125.6 ± 18.6	0.537
DBP (mmHg)	80.4 ± 8.5	81.0 ± 11.5	0.875
GENDER (FEMALE/MALE)	7/3	18/9	
SKIN PIGMENTATION (n/%)			
Light	1 / 10%	2 / 7.4%	
Intermediate	3 / 30%	17 / 63%	
Dark	6 / 60%	8 / 29.6%	
MALE HYPOGONADISM (n/%)	1 / 10%	2 / 7.4%	NS
No treatment	1 / 10%	1 / 3.7%	
FEMALE HYPOGONADISM (n/%)*	6 / 60%	14 / 52%	NS
Menopause	6 / 60%	9 / 33.3%	
HYPOTHYROIDISM (n/%)	2 / 20%	1 / 3.7%	NS
HYPOCORTISOLISM (n/%)	1 / 10%	2 / 7.4%	NS
MEDICAL THERAPY	10 / 100%	17 / 63%	NS
Octreotide-LAR	9 / 90%	12 / 44.4%	
Octreotide-LAR + Cabergoline	1 / 10%	4 / 14.8%	
Cabergoline	0	1 / 3.7%	
SURGERY**	2 / 20%	9 / 33.3%	NS
RADIOTHERAPY (n,%)***	0	1 / 3.7%	NS
NO TREATMENT YET	0	9 / 33.3%	

^a Results are presented as mean and Standard deviation or absolute values and/or percentages; SBP, Systolic Blood Pressure; DBP, Diastolic Blood Pressure; NS: not significant. *Three patients with elevated prolactin and two with premature menopause, only one replenished with estradiol. **Surgery associated to medicines in all except one; ***Radiotherapy performed 184 months before echocardiography and associated to surgery and medicines.

Table 2. Clinical characteristics, systolic and diastolic functions in active acromegalics compared with inactive acromegalics and controls.

Parameters	Inactive (n=10)	Active (n=27)	Controls (n=74)	p I vs. A	p A vs.C	p I vs. C
Age (year)	54.7 ± 10.8	44.1 ± 12.5	46.85 ± 11.4	0.023	0.293	0.043
BSA (m ²)	1.75 ± 0.19	1.8 ± 0.25	1.76 ± 0.20	0.624	0.549	0.843
SBP (mmHg)	121.6 ± 13	125.6 ± 18.6		0.537		
DBP (mmHg)	80.4 ± 8.5	81.0 ± 11.5		0.875		
IVST (cm)	1.00 ± 0.13	1.06 ± 0.22	0.9 ± 0.12	0.427	<0.001	0.016
RWT (cm)	0.88 ± 1.5	0.41 ± 0.09	0.37 ± 0.06	0.108	0.040	0.003
PWT (cm)	0.99 ± 0.11	1.05 ± 0.21	0.9 ± 0.13	0.427	<0.001	0.026
LAD (cm)	3.7 ± 0.37	3.73 ± 0.47	3.23 ± 0.39		<0.001	<0.001
LVEDV (cm ³)	104.1 ± 32	140 ± 52	104.2 ± 23.9	0.051	<0.001	0.983
LVEDD (cm)	4.84 ± 0.47	5.11 ± 0.58	4.73 ± 0.36		<0.001	0.351
LVESV (cm ³)	25 ± 7.1	36.6 ± 20.5	29.2 ± 9.06	0.094	0.016	0.161
LVEF (%)	78 ± 6.3	75.25 ± 5	72 ± 3.65	0.200	0.001	<0.001
LVMi (g/m ²)	98.98 ± 21.1	114.8 ± 33.8	83 ± 18.5	0.178	<0.001	0.014
LVH, n (%)	3 (30)	18 (66.7)	8 (10.8)	0.046	<0.001	0.091

Results are shown as mean and standard deviations, absolute values and percentages. I, Inactive acromegalics; A, active acromegalics; C, controls; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; IVST, interventricular septum thickness; RWT, relative wall thickness; PWT, posterior wall thickness; LAD, left atrium diameter; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMi, left ventricular mass index; LVH, left ventricular hypertrophy

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of acromegalic population stratified by LVH status.

Parameters	LVH+ n = 21	LVH- n = 16	P value
Age (year)	46.05 ± 13.7	48.13 ± 11.9	0.632
Weight (Kg)	78.15 ± 17.9	67.94 ± 13.12	0.063
BMI (kg/m ²)	28.9 ± 4.12	26.4 ± 3.78	0.065
BSA (m ²)	1.8 ± 0.24	1.7 ± 0.19	0.084
SBP (mmHg)	131.4 ± 15.4	115.9 ± 15.6	0.005
DBP (mmHg)	85.1 ± 8.6	75.6 ± 10.8	0.006
LVMi (g/m ²)	127.6 ± 29.7	86.3 ± 11.4	< 0.001
% ULNR-IGF-I	252.8 ± 137.2	140.4 ± 76.9	0.007
Disease Activity, n (%)	18 (85.7%)	9 (56.3%)	0.046
DM, n (%)	11 (52.4%)	5 (31.3%)	0.199
Hypertension, n (%)	11 (52.4%)	5 (31.3%)	0.199

LVH+, patients with Left Ventricular Hypertrophy; LVH-, patients without Left Ventricular Hypertrophy. Results are shown as mean and SD, absolute values and percentages; BMI, body mass index; BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; LVMi, left ventricular mass index; %ULNR-IGF-I, percentage of the upper limit of normal range of IGF-I; DM, diabetes mellitus.

Table 4. Determinants of Left Ventricle Hypertrophy

	OR	95% CI	P value
Disease Activity	5.925	1.085-32.351	0.040
Hypertension	3.237	0.702-14.924	0.132

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval

Table 5. Determinants of diastolic function (E/A ratio as dependent variable)

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
	B	Standardized Error	Beta		
Constant	3.835	0.482		7.965	< 0.001
Age	- 0.17	0.005	- 0.482	-3.723	0.001
SBP	-0.11	0.006	- 0.380	- 1.781	0.085
% ULNR-IGF-I	- 0.006	0.010	- 0.118	- 0.582	0.565

SBP, Systolic blood pressure; % ULNR-IGF-I, percentage of the upper limit of normal range of IGF-I.

Table 6: Clinical and laboratory characteristics, systolic and diastolic functions in Dark-skinned acromegalics compared with Intermediate-skinned acromegalics.

Parameters	DS Acromegalics	IS Acromegalics	P value
	(n=14)	(n=20)	
Age (year)	47.50 ± 10.316	45.40 ± 14.240	0.641
BSA (m ²)	1.755 ± 0.188	1.814 ± 0.268	0.486
SBP (mmHg)	128.00 ± 19.883	122.81 ± 16.362	0.419
DBP (mmHg)	82.72 ± 10.880	80.23 ± 11.205	0.532
% ULNR-IGF-I	241.307 ± 170.338	189.629 ± 92.1613	0.316
GH	7.155 ± 9.182	5.352 ± 8.135	0.561
IVST (cm)	1.078 ± 0.231	1.042 ± 0.181	0.609
RWT (cm)	0.765 ± 1.266	0.4026 ± 0.06097	0.303
PWT (cm)	1.077 ± 0.207	1,021 ± 0.179	0.406
LAD (cm)	3.791 ± 0.485	3.704 ± 0.448	0.595
LVEDV (cm ³)	126.00 ± 48.04	137.19 ± 52.51	0.545
LVEDD (cm)	5.08 ± 0.53	5.08 ± 0.58	0.981
LVESV (cm ³)	30.07 ± 14.39	36.25 ± 21.97	0.384
LVEF (%)	78.078 ± 3.645	75.510 ± 5.261	0.135
LVMi (g/m ²)	117.828 ± 30.628	109.554 ± 32.272	0.463
LVH, n (%)	9 (64.28)	12 (60.00)	

Results are shown as mean and standard deviations, absolute values and percentages. BSA, body surface area; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; % ULNR-IGF-I, percentage of the upper limit of normal range of IGF-I; GH, growth hormone; IVST, interventricular septum thickness; RWT, relative wall thickness; PWT, posterior wall thickness; LAD, left atrium diameter; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVESV, left ventricular end-systolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVMi, left ventricular mass index; LVH, left ventricular hypertrophy.

REFERENCES

1. Colao, A., Marzullo, P., Di Somma, C. et al. (2001) Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **54**, 137-154.
2. Lu, C., Schwartzbauer, G., Sperling, M.A. et al. (2001) Demonstration of direct effects of growth hormone on neonatal cardiomyocytes. *J Biol Chem*, **276**, 22892–22900.
3. Freestone, N.S., Ribaric, S. & Mason, W.T. (1996) The effect of insulin-like growth factor-1 on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem*, **163-164**, 223–229.
4. Holdaway, I.M., Bolland, M.J. & Gamble, G.D. (2008) A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, **159**, 89–95.
5. Dekkers, O.M., Biermasz, N.R., Pereira, A.M. et al. (2008) Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **93**, 61–67.
6. Van der Lely, A.J., Beckers, A., Daly, A.F. et al. (2005) Epidemiology, Pathology, and Complications of Acromegaly. In van der Lely AJ, Beckers A, Daly AF, Lamberts SWJ, Clemmons DR. (eds.) *Acromegaly: pathology, diagnosis and treatment*. p. 39-70. Taylor & Francis, Boca Raton, FL, USA.
7. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. et al. (2004) Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocr Rev*, **25**, 102-152.
8. Colao, A., Baldelli, R., Marzullo, P. et al. (2000) Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, **85**, 193–199.
9. Colao, A. (2008) The GH–IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **69**, 347-358.
10. Sichieri, R., Oliveira, M.C. & Pereira, R.A. (2001) High prevalence of hypertension among Black and Mulatto women in a Brazilian survey. *Ethn Dis*, **11**, 412-418.

11. Pena, S.D., Di Pietro, G., Fuchshuber-Moraes, M. et al. (2011) The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One*, **6**, e17063.
12. Parra, F.C., Amado, R.C., Lambertucci, J.R. et al. (2003) Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100**, 177-182.
13. Vieira, Neto. L, Abucham. J, Araujo. L.A. et al. (2011) Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **55**, 91-105.
14. Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R. et al. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, **289**, 2560-2572.
15. American Diabetes Association. (2010) Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. **33** suppl 1, S11-61.
16. Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B. et al. (2005) Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, **18**, 1440-1463.
17. Devereux, R.B., Alonso, D.R., Lutas, E.M. et al. (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*, **57**, 450- 458.
18. Nagueh, S.F., Appleton, C.P., Gillebert, T.C. et al. (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, **22**, 107-133.
19. López-Velasco, R., Escobar-Morreale, H.F., Vega, B. et al. (1997) Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension?. *J Clin Endocrinol Metab*, **82**, 1047-1053.
20. Sherlock, M., Ayuk, J., Tomlinson, J.W. et al. (2010) Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*, **31**, 301-342.

21. Holdaway, I.M., Rajasoorya, R.C. & Gamble, G.D. (2004) Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, **89**, 667-674.
22. Colao, A., Terzolo, M., Bondanelli, M. et al. (2008) GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **69**, 613-620.
23. Kamenicky, P., Viengchareun, S., Blanchard, A. et al. (2008) Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology*, **149**, 3294-3305.
24. Mulatero, P., Veglio, F., Maffei, P. et al. (2006) CYP11B2-344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabolism*, **91**, 5008-5012.
25. Bondanelli, M., Ambrosio, M.R. & degli Uberti, E.C. (2001) Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*, **4**, 239-249.
26. Kizer, J.R., Arnett, D.K., Bella, J.N. et al. (2004) Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension*, **43**, 1182-1188.
27. Drazner, M.H., Dries, D.L., Peshock, R.M. et al. (2005) Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension*, **46**, 124-129.
28. Maison, P., Tropeano, A.I., Macquin-Mavier, I. et al. (2007) Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**, 1743-1747.
29. De Marinis, L., Bianchi, A., Mazziotti, G. et al. (2008) The long-term cardiovascular outcome of different GH-lowering treatments in acromegaly. *Pituitary*, **11**, 13-20.
30. Di Bello, V., Bogazzi, F., Di Cori, A. et al. (2006) Myocardial systolic strain abnormalities in patients with acromegaly: a prospective color Doppler imaging study. *J Endocrinol Invest*, **29**, 544-550.
31. Herrmann, B.L., Bruch, C., Saller, B. et al. (2002) Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **56**, 595-602.

32. Aurigemma, G.P. & Gaasch, W.H. (2004) CLINICAL PRACTICE. DIASTOLIC HEART FAILURE. *N Engl J Med*, **351**, 1097-1105.

33. Wierzbowska-Drabik, K., Krzemińska-Pakuła, M., Chrzanowski, L. et al. (2008) Age-dependency of classic and new parameters of diastolic function. *Echocardiography*, **25**, 149-155.

34. van Thiel, S.W., Bax, J.J., Biermasz, N.R. et al. (2005) Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, **153**, 231-238.

35. Bihan, H., Espinosa, C., Valdes-Socin, H. et al. (2004) Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab*, **89**, 5308-5313.

Nascimento, Gilvan Cortês

Miocardíopatia acromegálica em uma população altamente miscigenada: o eixo GH/IGF-I é relevante?/Gilvan Cortês Nascimento. - São Luís, 2012.

71f.

Orientador: Prof. Dr. Manuel dos Santos Faria.

Dissertação (Mestrado) – Mestrado em Saúde Materno-Infantil, Universidade Federal do Maranhão, 2012.

1. Acromegalia. 2. Ecocardiografia. 3. Hipertrofia do ventrículo esquerdo. 4. Miocardíopatia acromegálica. I. Título.