

# *Alterações Morfológicas e Funcionais Cardíacas e Análise dos Fatores Determinantes de Hipertrofia Ventricular Esquerda em 40 Pacientes Com Acromegalia*

artigo original

*Alessandra Ferri Casini  
Paula Bruna Araújo  
Rosita Fontes  
Sérgio Salles Xavier  
Mônica R. Gadelha*

*Serviços de Endocrinologia e  
Cardiologia do Hospital Univer-  
sitário Clementino Fraga Filho –  
UFERJ, Rio de Janeiro, RJ.*

## RESUMO

A acromegalia é uma doença de alta mortalidade, especialmente em razão de complicações cardiovasculares. Com o objetivo de avaliar os fatores determinantes da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e as alterações cardíacas na acromegalia, analisamos 40 acromegálicos submetidos a exames clínico-laboratoriais e ao ecocardiograma. As variáveis analisadas foram idade, sexo, duração de doença, hipertensão arterial (HA), intolerância à glicose/DM, uso ou não de octreotíde, GH e %IGF-I. Na análise univariada, pacientes com HVE foram mais idosos ( $p=0,031$ ), apresentaram maior prevalência de HA ( $p=0,009$ ) e maiores valores da %IGF-I ( $p=0,002$ ), comparados aos sem HVE. Na análise multivariada, HA e %IGF-I foram determinantes de HVE ( $p=0,035$  e  $p=0,016$ ). Após a dicotomização da %IGF-I, foi criado um escore e a frequência de HVE foi 9%, 65%, 92% x 0, 1, 2;  $p<0,0001$ . Encontramos uma prevalência de ectasia de aorta maior e de doença valvar menor do que a da literatura. Concluímos que HA e %IGF-I foram determinantes de HVE. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:82-90)

**Descritores:** Acromegalia; Hipertrofia ventricular esquerda; Cardiomiopatia; Ecocardiograma

## ABSTRACT

**Cardiac Morphology and Performance Alterations and Analysis of Determinant Factors of Left Ventricular Hypertrophy in 40 Patients With Acromegaly.**

Acromegaly has a high mortality rate due mainly to cardiovascular complications. The aim was to evaluate the determinant factors of left ventricular hypertrophy (LVH) and cardiac alterations in 40 acromegalic patients submitted to clinical-laboratorial studies and echocardiogram. The variables analyzed were age, sex, disease duration, arterial hypertension (AH), impaired glucose tolerance/DM, previous treatment with octreotide, GH and %IGF-I. Unvaried analysis showed that patients with LVH were older ( $p=0.031$ ), had higher prevalence of AH ( $p=0.009$ ) and higher %IGF-I ( $p=0.002$ ), than those without LVH. Multivaried analysis showed AH and %IGF-I as determinants of LVH ( $p=0.035$  and  $p=0.016$ ). After dichotomizing of %IGF-I, a score was created and the frequency of LVH was 9%, 65%, 92% x 0, 1, 2;  $p<0.0001$ . Prevalence of aortic ectasia was higher and valvar disease was smaller than reported in the literature. We conclude that AH and %IGF-I were determinants of LVH. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/1:82-90)

**Keywords:** Acromegaly; Left ventricular hypertrophy; Cardiomyopathy; Echocardiogram

*Recebido em 16/03/05  
Revisado em 21/10/05  
Aceito em 08/11/05*

**A**ACROMEGALIA É UMA DOENÇA crônica que cursa com taxa de mortalidade aumentada 1,2 a 2,7 vezes em relação à população geral para mesma idade e sexo, especialmente em razão de complicações cardiovasculares (1-5), responsáveis por cerca de 60% das mortes em acromegálicos (2,6).

Atualmente, é descrita uma cardiomiopatia acromegálica específica (7,8), sendo a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) a anormalidade mais freqüentemente descrita (9,10). A prevalência de HVE varia de 25% a 100% em diferentes séries, fato atribuído às diferentes características das populações estudadas, tais como presença ou não de hipertensão arterial e/ou intolerância à glicose/diabetes mellitus (7,11-14).

Hipertensão arterial e/ou anormalidades de tolerância à glicose/diabetes mellitus são complicações da acromegalia que contribuem para o aumento da mortalidade por causa cardiovascular. A prevalência de hipertensão arterial oscila entre 18 a 60% (15) e de anormalidades do metabolismo glicídico varia de 23 a 69% em diferentes séries nacionais (16-18).

A história natural da cardiomiopatia acromegálica foi inicialmente conceituada por Saccà e cols. (10) em três principais fases: 1ª fase: precoce — encontrada em pacientes jovens com curta duração de doença, sendo raramente diagnosticada nesta fase. É caracterizada por uma síndrome hipercinética, secundária à ação do GH como um fator inotrópico positivo, culminando com o aumento do débito cardíaco e da contratilidade, somado à diminuição da resistência vascular periférica; 2ª fase: intermediária — presente no momento do diagnóstico na maioria dos pacientes, caracterizada por hipertrofia concêntrica biventricular, anormalidades de enchimento diastólico em repouso e diminuição da função sistólica ao exercício físico; 3ª fase: tardia — encontrada em pacientes com longo tempo de doença, caracterizada por diminuição do desempenho cardíaco sistólico e diastólico em repouso, diminuição do débito cardíaco e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Doença valvar, especialmente mitral e aórtica, também pode estar presente nesta fase.

Atualmente, o ecocardiograma com Doppler é o método mais amplamente utilizado para o diagnóstico da HVE, e o parâmetro fundamental para a sua detecção é a massa ventricular esquerda (VE). Entretanto, há de se relacionar os parâmetros cardíacos com medidas corporais. Desse modo, massa VE corrigida para área de superfície corporal remove o efeito da variação da medida corporal no diagnóstico de HVE (19,20-22). Vários estudos utilizando ecocardiograma demonstram maior massa VE em pacientes acromegálicos quando comparados aos controles (21,23,24).

Necrose focal seguida de fibrose e apoptose de cardiomiócitos tem sido descrita na cardiomiopatia acromegálica. No estudo de Lie e cols. (11) foi observada fibrose miocárdica intersticial (83%), fibrose focal (19%) e miocardite focal ou difusa (26%). A fibrose intersticial é cerca de oito vezes mais freqüente em acromegálicos comparada aos pacientes submetidos à biópsia miocárdica durante substituição valvar por estenose mitral (25). Também encontramos aumento da deposição de colágeno extracelular, degeneração miofibrilar, áreas de necrose monocítica e infiltrado linfomononuclear (11). Estudos mostram que o aumento do colágeno cardíaco demonstrado através do aumento da refletividade ecocardiográfica (8,26) e dos níveis séricos de pró-colágeno tipo III (26) se relacionam com atividade da acromegalia.

Doença cardíaca valvar, especialmente mitral e aórtica, é um importante componente da disfunção ventricular. Colao e cols. (27), em um estudo avaliando pacientes com acromegalia ativa e pacientes curados por pelo menos um ano, mostraram elevada prevalência de anormalidades valvar mitral e aórtica em pacientes ativos (86% *versus* 24%) e em pacientes curados (73% *vs.* 9%) comparados aos controles.

Dilatação cavitária é a anormalidade morfológica menos comumente encontrada na acromegalia. Bihan e cols. (28) encontraram uma prevalência menor que 3% de insuficiência cardíaca congestiva, em uma série retrospectiva com 330 pacientes acromegálicos.

A freqüência de ritmo ectópico, fibrilação atrial paroxística, taquicardia paroxística supraventricular, doença do nó sinusal e taquicardia ventricular parecem ser mais freqüentes em pacientes acromegálicos que em indivíduos controles (29). Um estudo demonstrou que potenciais ventriculares latentes ao eletrocardiograma são preditores de eventos arrítmicos e podem representar um parâmetro sensível para detecção de injúria miocárdica na acromegalia (30).

Disfunções sistólica e diastólica são outras consequências funcionais da cardiomiopatia acromegálica. Colao e cols. (31), avaliando pacientes acromegálicos submetidos à realização de ecocardiograma e angiografia miocárdica com radionuclídeo, observaram maior fração de ejeção em repouso, mas não no pico do exercício, quando comparados aos controles. Fazio e cols. (23), em um estudo de ecocardiograma e cintilografia miocárdica, mostraram que em repouso a fração de ejeção foi normal, com diminuição ao exercício físico, e a taxa de enchimento diastólico foi significativamente menor quando comparados aos controles.

Neste estudo, avaliamos 40 pacientes com acromegalia através de ecocardiograma com Doppler e analisamos os fatores determinantes de HVE e as alterações morfofuncionais cardíacas.

## Métodos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ), e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram: indivíduos de ambos os sexos pertencentes a qualquer faixa etária ou raça; diagnóstico de acromegalia estabelecido por níveis séricos elevados de GH, ausência de supressão adequada dos seus níveis para menor que 1 ng/mL após 75 gramas de glicose, níveis séricos elevados de IGF-I para idade e sexo e identificação do adenoma por exames de imagem (RM ou TC de sela túrcica); obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido por escrito. Os critérios de exclusão foram: indivíduos com história de não adesão a protocolos médicos; não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Selecionamos 40 pacientes provenientes do ambulatório de pesquisa em acromegalia do Serviço de Endocrinologia do HUCFF/UFRJ. Destes, 20 pacientes com diagnóstico recente e virgens de tratamento com octreotida (grupo 1) e 20 pacientes com diagnóstico antigo, já tratados com octreotida SC por um período máximo de três meses, com doses variando de 300 a 600 µg/dia (grupo 2). No grupo 1, analisamos os níveis séricos de GH basal em coleta única e de IGF-I à época da realização do ecocardiograma com Doppler, e no grupo 2 a média dos níveis séricos basais (coleta única em cada momento) de GH e de IGF-I no último ano de tratamento (tabela 1). Dos 20 pacientes do grupo 1, 11 haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico e nenhum a radioterapia, sendo que no grupo 2 todos os pacientes realizaram cirurgia, destes, 5 foram submetidos a radioterapia.

Com relação ao uso de medicamentos concomitantes, isto ocorreu nos pacientes hipertensos que se encontravam em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do canal de cálcio e/ou diuréticos. No grupo como um todo, seis apresentavam hipogonadismo, três hipotireoidismo e cinco hipocortisolismo. No momento da seleção,

todos estes pacientes encontravam-se controlados clinicamente e com exames laboratoriais normais.

## Desenho do Estudo

Este foi um estudo prospectivo e transversal onde todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos a realização de ecocardiograma com Doppler, por um único investigador, de forma cega para todas as variáveis analisadas.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, duração presumida de doença, hipertensão arterial, intolerância à glicose/diabetes mellitus, pacientes virgens ou não de tratamento com octreotida, nível sérico de GH e %IGF-I. Duração presumida de doença foi definida pelo intervalo entre o início do crescimento de extremidades e/ou desfiguração facial, estimada por fotos e entrevista, até o diagnóstico. Hipertensão arterial foi definida pela pressão sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq$  90 mmHg (32). Intolerância à glicose foi confirmada pela glicemia de 2 horas no teste oral de tolerância à glicose (TOTG)  $\geq$  140 mg/dl e  $<$  200 mg/dl e diabetes mellitus pela glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dl em duas ocasiões ou  $\geq$  200 mg/dl no TOTG (33). O método utilizado para a dosagem da glicemia foi o cinético e colorimétrico.

## Dosagem de GH

As amostras foram coletadas pela manhã, estando o paciente em jejum de 12 horas, e realizadas no laboratório de hormônios e rotina do HUCFF/UFRJ. O método utilizado foi Quimioluminescência (kit comercial da DPC – Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, com o analisador IMMULITE). A sensibilidade do método é de 0,01 ng/mL (0,026 mU/l). O coeficiente de variação inter e intra-ensaio é de 6,2% e 6,5%, respectivamente.

Consideramos “normal” níveis séricos de GH randômico inferiores a 2,5 ng/mL.

## Dosagem de IGF-I

As amostras foram coletadas pela manhã, estando o paciente em jejum de 4 horas, e realizadas no labo-

Tabela 1. Características da população (variáveis numéricas).

	Geral	Com HVE	Sem HVE	p
Idade (anos)	45 $\pm$ 11	49 $\pm$ 11	41 $\pm$ 11	0,031
GH (ng/mL)*	7,42	12,2	4,6	0,44
%IGF-I	221,4 $\pm$ 128	269,7 $\pm$ 148	156,1 $\pm$ 40	0,002
Duração de doença (meses)	101 $\pm$ 61	99,6 $\pm$ 67	103,6 $\pm$ 55	0,845

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; %IGF-I: Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I; (\*) Variável descrita como mediana e utilizado o teste de Mann-Whitney.

ratório Diagnósticos da América. O método utilizado foi Imuno-radiométrico com extração das proteínas carreadoras com etanol (kit comercial da DSL – Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX). A sensibilidade do método é de 0,80 ng/mL. O coeficiente de variação interensaio é de 8,2%, 1,5% e 3,7% para baixo, médio e alto ponto da curva-padrão. O coeficiente de variação intraensaio é de 3,4%, 3,0% e 1,5% para baixo, médio e alto ponto da curva-padrão.

Os valores de referência do IGF-I em ng/mL para homens foram: 18 a 20 anos: 197–956, 20 a 23: 215–628, 23 a 25: 169–591, 25 a 30: 119–476, 30 a 40: 100–494, 40 a 50: 101–303, 50 a 70: 78–258, e para mulheres foram: 18 a 20 anos: 193–575, 20 a 23: 110–521, 23 a 25: 129–480, 25 a 30: 96–502, 30 a 40: 130–354, 40 a 50: 101–303, 50 a 70: 78–258.

Utilizamos a %IGF-I (porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I) para análise, já que o IGF-I apresenta distintos valores em diferentes décadas.

### Ecocardiograma com Doppler

O ecocardiograma bidimensional com Doppler modo M foi realizado por um único investigador, utilizando aparelho Apogee 800 plus ATL com transdutor 3,5 mHz, durante 3 a 5 ciclos cardíacos consecutivos.

Foram analisadas as seguintes medidas: aorta (Ao), átrio esquerdo (AE), septo interventricular (SIV), parede posterior (PP), diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VE<sub>d</sub>), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VE<sub>s</sub>), fração de ejeção (FE), tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), velocidade da onda E mitral (onda E), velocidade da onda A mitral (onda A), relação das ondas E e A mitral (relação E/A), tempo de desaceleração mitral (TDM).

O cálculo da massa VE foi realizado através da fórmula de Devereux – massa VE =  $1,04 [(SIV + VE_d)^3 - (VE_d)^3] - 14g$ . O critério para diagnóstico de HVE foi baseado no índice de massa de VE, que é calculado pela massa de VE dividida pela superfície corpórea. Foi considerado HVE o valor  $\geq 135g/m^2$  em homens e  $\geq 110g/m^2$  em mulheres (34).

O diagnóstico de déficit de relaxamento foi baseado no TRIV maior que 90 ms, TDM maior que 220 ms e/ou relação E/A menor que 1. Dilatação ventricular esquerda foi confirmada por VE<sub>d</sub> maior que 5,7 cm e/ou VE<sub>s</sub> maior que 4,0 cm (35). Ectasia de aorta foi caracterizada por um diâmetro maior que 3,8 cm. Disfunção ventricular esquerda foi confirmada através de avaliação subjetiva ao ecocardiograma bidimensional (36).

### Análise Estatística

A análise estatística foi desenvolvida através do SPSS (versão 11.0). Análises uni e multivariada (regressão logística) foram realizadas para identificar fatores determinantes de HVE. Utilizamos o teste Kolmogorov-Smirnov para testar a distribuição das variáveis. As variáveis numéricas de distribuição normal (idade, duração de doença, %IGF-I) foram mostradas como média e desvio-padrão e analisadas através do teste T de Student. A variável numérica de distribuição anormal (GH) foi mostrada como mediana e analisada através do teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas (sexo, intolerância à glicose/diabetes mellitus, hipertensão arterial, pacientes virgens ou não de tratamento com octreotide) foram analisadas através do teste Qui-quadrado ou exato de Fisher. Posteriormente, as variáveis selecionadas foram avaliadas por regressão logística. A curva ROC foi utilizada para determinar o melhor ponto de corte da %IGF-I para predição de HVE. Com este ponto de corte, a variável %IGF-I foi dicotomizada e possibilitou a criação de um escore, cuja pontuação foi determinada pelo coeficiente de regressão logística.

As alterações morfofuncionais cardíacas foram avaliadas através de análise descritiva.

O nível de significância estatístico foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

### Características Gerais da Casuística e Prevalência de Hipertrofia Ventricular Esquerda (Análise Univariada)

As características gerais dos 40 pacientes com acromegalia e dos grupos com HVE ( $n = 23$ ) e sem HVE ( $n = 17$ ) são mostradas nas tabelas 1 e 2.

Os pacientes com HVE foram mais idosos ( $49 \pm 11$  x  $41 \pm 11$  anos,  $p = 0,031$ ), apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial ( $65,2\%$  x  $23,5\%$ ,  $p = 0,009$ ) e maiores níveis da %IGF-I ( $269,7 \pm 148$  x  $156,1 \pm 40\%$ ,  $p = 0,002$ ). As variáveis GH e duração de doença não apresentaram significância estatística no nosso grupo ( $p = 0,44$  e  $p = 0,845$ , respectivamente).

Na população estudada, encontramos 7 (17,5%) pacientes intolerantes, 11 (27,5%) diabéticos e 19 (47,5%) hipertensos.

Dos 40 pacientes avaliados, 23 (57,5%) apresentaram HVE. Destes, 8 (34,7%) eram normotensos.

Tabela 2. Características da população (variáveis categóricas).

	Geral n= 40	Com HVE n= 23	Sem HVE n= 17	p	OR	IC (95%)
Sexo Feminino	26 (65%)	14 (60,9%)	12 (70,5%)	0,52	1,5	0,4 a 5,9
Intolerante/DM	18 (45%)	12 (52,1%)	6 (35,2%)	0,29	2	0,5 a 7,2
HA	19 (47,5%)	15 (65,2%)	4 (23,5%)	0,009	6	1,5 a 25
Virgens de octreotide	20 (50%)	12 (52,1%)	8 (47%)	0,75	1,2	0,35 a 4,3

HVE: Hipertrofia ventricular esquerda; OR: Odds ratio; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%; DM: Diabetes mellitus; HA: Hipertensão arterial

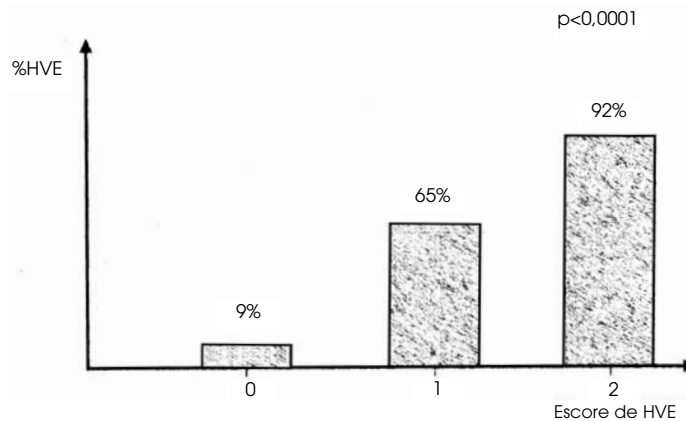


Figura 1. Escore de hipertrofia ventricular esquerda.

### Fatores Determinantes de Hipertrofia Ventricular Esquerda (Análise Multivariada)

Na análise multivariada, a variável idade perdeu significância estatística, e apenas as variáveis hipertensão arterial e %IGF-I, como variável numérica, permaneceram significativas como fatores determinantes independentes de HVE ( $p= 0,035$  e  $p= 0,016$ , respectivamente) (tabela 3).

### Escore de Hipertrofia Ventricular Esquerda

Para facilitar a utilização clínica destes dados e a elaboração de um escore, a variável numérica %IGF-I foi categorizada utilizando como ponto de corte o valor de 183,4%, determinado pela curva ROC. Tal curva apresentou uma área de 0,793, IC de (95%) 0,64 a 0,94 e  $p= 0,002$ .

Um novo modelo multivariado foi realizado com a inclusão da hipertensão arterial e da %IGF-I como variável categórica, permanecendo como fatores determinantes independentes de HVE ( $p= 0,021$  e  $p= 0,003$ , respectivamente) (tabela 4). Considerando que os coeficientes de regressão foram semelhantes, cada uma das variáveis recebeu um ponto, possibilitando a criação de um escore que variou de zero a dois (tabela 5).

### Outras Alterações Morfofuncionais Ecocardiográficas

As alterações morfofuncionais cardíacas encontradas em nossos pacientes são mostradas na tabela 6.

## DISCUSSÃO

As complicações cardiovasculares são as principais responsáveis pelo aumento da mortalidade na acromegalia (2,6). Dentre as anormalidades morfológicas e funcionais da cardiomiopatia acromegálica, a HVE é a mais característica e também a mais estudada ao longo do tempo (12,19,21,23), porém disfunção sistólica e diastólica também têm sido descritas (23,24,31). A coexistência de outras anormalidades cardiovasculares e metabólicas como hipertensão arterial, intolerância à glicose/diabetes mellitus podem influenciar negativamente no desempenho cardíaco (12). As alterações cardíacas podem ser revertidas, pelo menos em parte, com o tratamento efetivo capaz de suprimir o excesso crônico dos níveis de GH e de IGF-I (20,37-40). Entretanto, nosso grupo demonstrou, em um estudo de seis meses de tratamento com octreotide LAR® em

**Tabela 3.** Características das variáveis significativas (%IGF-I como variável numérica).

	$\beta$	p	OR	IC (95%)
HA	1,7	0,035	5,7	1,1 a 29
%IGF-I	0,016	0,016	1,016	1,003 a 1,029

$\beta$ : Coeficiente de regressão; OR: Odds ratio; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%; HA: Hipertensão arterial; %IGF-I: Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I.

**Tabela 4.** Características das variáveis significativas (%IGF-I como variável categórica).

	$\beta$	p	OR	IC (95%)
HA	2,1	0,021	8,2	1,4 a 49
%IGF-I	2,7	0,003	15	2,5 a 87

$\beta$ : Coeficiente de regressão; OR: Odds ratio; IC (95%): Intervalo de confiança de 95%; HA: Hipertensão arterial; %IGF-I: Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I.

**Tabela 5.** Escore de hipertrofia ventricular esquerda.

Escore	HA/%IGF-I	n	HVE
0	HA (-) e %IGF-I < 183,4%	11	9% (1)
1	HA (+) ou %IGF-I $\geq$ 183,4%	17	65% (11)
2	HA (+) e %IGF-I $\geq$ 183,4%	12	92% (11)

**p < 0,0001**

HA: Hipertensão arterial; %IGF-I: Porcentagem de incremento acima do valor superior da normalidade do IGF-I; HVE: Hipertrofia ventricular esquerda.

**Tabela 6.** Alterações morfofuncionais cardíacas.

	n	%
Insuficiência mitral leve	3	7,5%
Insuficiência aórtica leve	6	15%
Espessamento aórtico	6	15%
Dilatação ventricular esquerda	4	10%
Disfunção ventricular esquerda leve	1	2,5%
Disfunção ventricular esquerda grave	1	2,5%
Déficit de relaxamento	12	30%
Ectasia de aorta	11	27,5%

pacientes acromegálicos, persistência das anormalidades cardíacas a despeito do tratamento, fato que poderia ser explicado pelo curto tempo de tratamento e longa duração de doença (41). Assim, diagnosticar precocemente e otimizar o controle tanto da acromegalia quanto de suas complicações é necessário para diminuir o risco cardiovascular e a mortalidade nestes pacientes (1,4).

A prevalência de alterações do metabolismo glicídico em nossa casuística foi 45%, sendo 17,5% de intolerantes à glicose e 27,5% de diabéticos. Isto está de acordo com outras séries nacionais, cuja prevalência varia entre 23 a 69% (16-18). Quanto à presença de

hipertensão arterial, encontramos uma prevalência de 47,5%, de acordo com a literatura, que oscila entre 18 e 60% em um estudo que compilou algumas séries (15).

A prevalência de HVE na população estudada foi de 57,5%, sendo que a da literatura é bastante variável, situando-se em cerca de 25 a 100% (7,11-14). Tal variação é devida às diferentes características das populações estudadas, como idade, duração de doença, presença ou não de hipertensão arterial e/ou intolerância à glicose/diabetes mellitus.

Dentre os fatores determinantes de HVE avaliados pela análise univariada, somente idade, hipertensão arterial e %IGF-I foram significativos. Porém, na

análise multivariada, a idade perdeu significância e apenas hipertensão arterial e %IGF-I apresentaram importância estatística significativa como determinantes de HVE. Quanto às demais variáveis (sexo, duração de doença, intolerância à glicose/DM, pacientes virgens ou não de tratamento com octreotida, nível sérico de GH), não encontramos correlação significativa para o desenvolvimento de HVE.

Ao contrário dos nossos resultados, alguns estudos na literatura mostram que a idade dos pacientes pode apresentar significativo impacto no desempenho morfológico e funcional do coração. Colao e cols. (22) mostraram relação entre o índice de massa VE e a idade, ou seja, no subgrupo de pacientes acima de 40 anos de idade, o índice de massa VE foi maior. Neste estudo, somente foram incluídos pacientes com idade inferior a 60 anos sem hipertensão arterial, hipertireoidismo ou diabetes mellitus. Na nossa casuística, a idade na análise univariada também foi uma variável significativa, entretanto na análise multivariada perdeu significado estatístico, muito provavelmente em função das características da população estudada, dentre elas a presença de hipertensão arterial. Em se tratando de função cardíaca, pacientes acromegálicos com mais de 40 anos apresentam menor FE ao exercício, comparados aos controles (42).

Um outro ponto também a ser considerado é a relação entre a duração de doença e o desenvolvimento de HVE. Colao e cols. (31) mostraram maior índice de massa VE em pacientes acromegálicos comparados aos controles, especialmente os que apresentaram duração de doença superior a cinco anos. Por outro lado, já é descrito que pacientes acromegálicos, mesmo os de curta duração de doença (inferior a cinco anos), já apresentam aumento da massa VE (24), não mostrando relação entre duração de doença e desenvolvimento de HVE, conforme ocorreu em nossa casuística.

Intolerância à glicose e diabetes mellitus apresentam um papel relevante na função cardíaca em pacientes acromegálicos. Em um estudo, Colao e cols. (12) mostraram menor relação E/A e menor FE em pacientes diabéticos comparados aos de tolerância normal à glicose. Entretanto, índice de massa VE foi similar entre pacientes com tolerância normal à glicose, intolerantes ou diabéticos. De forma semelhante, nosso estudo não foi capaz de demonstrar nenhuma relação significativa entre anormalidade de tolerância à glicose/diabetes mellitus e HVE.

Um ponto importante a ser levado em consideração e não esperado por nós é o fato de somente a %IGF-I, e não os níveis séricos de GH, ter apresentado relação com HVE, uma vez que o IGF-I reflete a

produção do GH. De fato, estudos na literatura têm indicado relação direta entre os níveis de GH e função ventricular esquerda (20,27). Em concordância com Swearing e cols. (1), mas em discordância com Ayuk e cols. (2), nosso estudo mostrou a importância da redução dos valores de IGF-I. Assim, é fundamental a preservação da morfologia e função ventricular esquerda, uma vez que a normalização do IGF-I é justificada neste primeiro estudo para reduzir o risco de mortalidade para a população de base. Do mesmo modo, em um recente estudo, Biermasz e cols. (43) demonstraram o papel do IGF-I na sobrevivência de pacientes acromegálicos, com um risco relativo de 4,8 para o aumento de IGF-I em oposição às suas concentrações normais para idade e sexo.

Apesar dos efeitos deletérios da hipertensão arterial na morfologia cardíaca, a análise multivariada revelou que acromegalia não controlada a partir de altos valores da %IGF-I também apresenta efeitos cardiovasculares independente da coexistência de hipertensão arterial, sugerindo a existência de uma cardiomiopatia acromegálica específica. Desse modo, ambos os fatores, hipertensão arterial e %IGF-I, relacionaram-se com o aumento do índice de massa VE e conseqüentemente com HVE. Nosso estudo ainda mostrou que a prevalência de HVE em normotensos foi de 34,7%. De fato, outros estudos também mostram resultados semelhantes aos nossos no que diz respeito à hipertensão arterial como fator contribuinte, porém dispensável para a ocorrência de HVE na acromegalia (7,8,23).

Assim, nesta população estudada foi possível a criação de um escore de HVE altamente significativo ( $p < 0,0001$ ), variando de zero a dois, de acordo com as variáveis hipertensão arterial e %IGF-I. O dado mais relevante deste estudo é que pacientes acromegálicos não controlados cuja %IGF-I foi maior ou igual a 183,4% associado a hipertensão arterial, apresentaram elevada prevalência de HVE, comparado aos pacientes acromegálicos cuja %IGF-I foi menor que 183,4% e não hipertensos. Nossos resultados demonstram que se a hipertensão arterial estiver presente e se a %IGF-I for maior ou igual a 183,4%, a prevalência de HVE é de 92% (escore dois) e, ao contrário, se nenhum destes parâmetros estiver presente, a prevalência é de 9% (escore zero). Ao passo que a presença de hipertensão arterial ou %IGF-I for maior ou igual a 183,4%, a prevalência é de 65% (escore um).

Desse modo, nosso estudo sugere que otimizar o controle tanto da acromegalia quanto de suas complicações, especialmente a hipertensão arterial, é provavelmente necessário para diminuir a morbimortalidade cardiovascular nestes pacientes.

Nosso estudo ainda mostrou uma prevalência de 37,5% de anormalidades das válvulas mitral e aórtica, sendo 7,5% de insuficiência mitral leve, 15% de insuficiência aórtica leve e 15% de espessamento aórtico. Com relação a ectasia de aorta, encontramos uma prevalência de 27,5% nos pacientes estudados. Colao e cols. (27) mostraram uma prevalência de 26% de insuficiência mitral leve, 31% de insuficiência aórtica leve a moderada e 12% de espessamento aórtico em pacientes com acromegalia ativa. A prevalência de ectasia de aorta neste estudo foi de 9%. Em outro estudo controlado avaliando 40 pacientes com acromegalia, qualquer doença valvar foi encontrada em 50% dos pacientes, com insuficiência aórtica ocorrendo em 30% e insuficiência mitral em 35% dos casos (14). A diferença entre os resultados encontrados por nós e os descritos na literatura muito provavelmente se deve às diferentes características da população estudada, como idade e duração de doença. Apesar de nossa casuística apresentar idade semelhante, a duração de doença foi maior no estudo acima citado. Entretanto, sabemos que, para este tipo de avaliação, o ideal seria um grupo controle, o que não foi realizado já que não era nosso objetivo inicial.

Nossos dados permitem concluir que hipertensão arterial e %IGF-I foram importantes determinantes independentes para o desenvolvimento de HVE. Além disso, a prevalência de HVE está de acordo com a literatura. Com relação às demais alterações morfofuncionais cardíacas, encontramos maior percentual de ectasia de aorta e menor frequência de doença valvar em relação aos dados publicados.

## REFERÊNCIAS

1. Swearing B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3419-26.
2. Ayuk J, Clayton RN, Holtder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:1613-7.
3. Bates AS, Vant'Hoff W, Jones JM, Clayton R. An audit of outcome of treatment in acromegaly. **Quarter J Med** 1993;86:293-9.
4. Rajassorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. **Clin Endocrinol** 1994;41:95-102.
5. Orme SM, Mchally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2730-4.
6. Holdaway IM, Rajassorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:667-74.
7. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Veja B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: Specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1047-53.
8. Ciulla M, Arosio M, Barelli MV, Paliotti R, Porretti S, Valentini P, et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy in acromegalic patients. **J Hypertens** 1999;17:1965-9.
9. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and heart. **Clin Endocrinol** 2001;54:137-54.
10. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. **Endocr Rev** 1994;15:555-73.
11. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: Anatomic findings in 27 autopsied patients. **Am Heart J** 1980;100:41-52.
12. Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferono D, Gargiulo P, et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:193-9.
13. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabaro JD, Jacobs HS, Rafferty EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. **Br Heart J** 1989;62:185-94.
14. Pereira AM, Van Thiel SW, Linder JR, Roelfsema F, Van Der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:71-5.
15. Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. **Pituitary** 2001;4:239-49.
16. Donangelo I, Une K, Gadelha M. Diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:331-46.
17. Corrêa FHS, Tabet ALO. Prevalência de diabetes mellitus na acromegalia: Nossa experiência. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2003;47:331-46.
18. Musolino NRC, Knoepfelmacher M. Acromegalia e gigantismo. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**, 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2001. pp.302-10.
19. Vitale G, Galderisi M, Pivonello R, Spinelli L, Ciccarelli A, De Divittis A, et al. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy in acromegaly: Impact of different methods of indexing left ventricular mass. **Clin Endocrinol** 2004;60:343-9.
20. Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce D, et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analogue sandostatin LAR in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3132-40.
21. Minitti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Fenetti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalic. **Clin Endocrinol** 1998;49:101-6.



22. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. **Clin Endocrinol** 2003;58:169-76.
23. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Colao A, et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:441-5.
24. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Boné F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:179-82.
25. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. **Circulation** 1999;99:1426-34.
26. Ciulla M, Epaminonda P, Paliotti R, Barelli MV, Ronchi C, Cappiello V, et al. Evaluation of cardiac structure by echoreflectivity analysis in acromegaly: Effects of treatment. **Eur J Endocrinol** 2004;151:179-86.
27. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: An observational analytical case-control study. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3196-201.
28. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socian H, Salenare S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:5308-13.
29. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Beyer J, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. **Eur Heart J** 1992;3:51-6.
30. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dagrest N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. **Clin Endocrinol** 2001;55:201-7.
31. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, Di Somma C, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3097-104.
32. Luna RL, Castro I. Hipertensão arterial sistêmica. Batlouni M, Cantarelli E, Ramirez JAF, Luna RL, Feitosa GS, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**, 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. pp.952-63.
33. Wajchenberg BL, Santos RF, Silva MER, Ursich MJM, Rocha DM. Diabetes melito tipo 2: Fisiopatologia, clínica e diagnóstico. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG, eds. **Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina**, 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. pp.952-63.
34. Devereux R. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. **Hypertension** 1987;9:19-26.
35. Feigenbaum H. **Echocardiography**, 5ª ed., New York: Lea & Fabiger, 1994. p.658.
36. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. **Am Heart J** 1989;118:1259-65.
37. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimante L, et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:17-23.
38. Vianna CB, Vieira MC, Mady C, Liberman B, Durazzo AS, Knoepfelmacker M, et al. Treatment of acromegaly improves myocardial abnormalities. **Am Heart J** 2002;143:873-6.
39. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. **Ann Intern Med** 1990;113:921-5.
40. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Morte MD, et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effects of 5 years normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1551-7.
41. Casini AF, Taboada GF, Van Haute FRB, Almeida CA, Correa LL, Lima GAB, et al. Efeito de seis meses de tratamento com octreotide LAR® na função cardiovascular em pacientes acromegálicos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48:593.
42. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Morte MD, et al. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: A radionuclide angiography study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1518-23.
43. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: Predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89:2789-96.

**Endereço para correspondência:**

Mônica R. Gadelha  
R. Nascimento Silva 555, ap. 101  
22421-020 Rio de Janeiro, RJ  
E-mail: mgadelha@hucff.ufrj.br