



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Gustavo Bittencourt Camilo

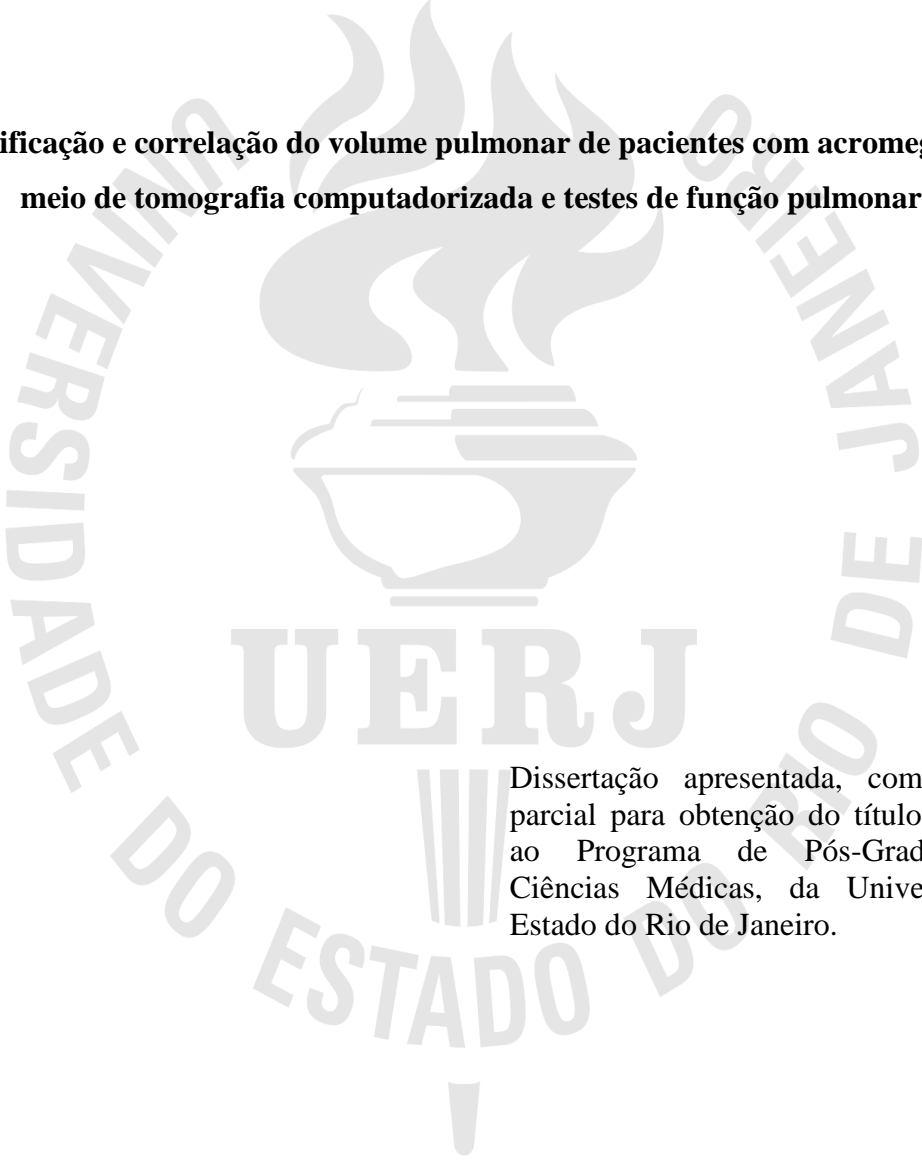
**Quantificação e correlação do volume pulmonar de pacientes com  
acromegalia por meio de tomografia computadorizada e testes de função  
pulmonar**

Rio de Janeiro

2015

Gustavo Bittencourt Camilo

**Quantificação e correlação do volume pulmonar de pacientes com acromegalia por meio de tomografia computadorizada e testes de função pulmonar**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Rio de Janeiro

2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C183 Camilo, Gustavo Bittencourt.

Quantificação e correlação do volume pulmonar de pacientes com acromegalia por meio de tomografia computadorizada e testes de função pulmonar / Gustavo Bittencourt Camilo. – 2015.

95 f.

Orientador: Agnaldo José Lopes.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Acromegalia. 2. Tomografia computadorizada por raios X. 3. Testes funcionais dos pulmões - Teses. 4. Pulmões - Doenças - Diagnóstico - Teses. I. Lopes, Agnaldo José. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.24

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Gustavo Bittencourt Camilo

**Quantificação e correlação do volume pulmonar de pacientes com acromegalia por meio de tomografia computadorizada e testes de função pulmonar**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 7 de maio de 2015.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Domenico Capone  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dra. Alexandra Maria Monteiro Grisolia  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Alysson Roncally Silva Carvalho  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2015

## DEDICATÓRIA

À Deus e a minha família.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, irmão, amigos, familiares e Gabriela.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Agnaldo José Lopes, orientador e amigo, pesquisador incansável e grande responsável por este projeto.

À Álvaro Camilo, Débora Pedroza, Dequitier Carvalho Machado e Tatiana Lima, por me ajudarem a concretizar este trabalho.

Aos Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Pedro Lopes de Melo, Alysson Roncally Carvalho, Domenico Capone e Roberto Mogami, pelo apoio e reflexões críticas.

Às Profa<sup>o</sup>. Dra<sup>o</sup>. Rosane e Cláudia, que participaram decisivamente na melhora dos rumos do trabalho final.

À Profa<sup>o</sup>. Dra. Alexandra Monteiro, pela inspiração ao rumo científico durante a residência médica.

Aos colegas, residentes e professores da UERJ, pela parceria e estimulação.

Aos colegas e professores da UFJF, por terem me ensinado os primeiros passos que culminaram neste objetivo.

O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem.

Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.

*Fernando Pessoa*

## RESUMO

CAMILO, Gustavo Bittencout. **Quantificação e correlação do volume pulmonar de pacientes com acromegalia por meio de tomografia computadorizada e testes de função pulmonar.** 2015. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

A acromegalia é uma doença multissistêmica decorrente da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), o que resulta no crescimento somático exagerado e alterações nas proporções corporais, estando associada à considerável aumento da morbidade e mortalidade. Estima-se ainda que os problemas respiratórios contribuam com 25% de todas as mortes encontradas neste grupo de pacientes. Diferenças metodológicas entre os diversos estudos levaram ao surgimento de dados inconsistentes sobre o papel do crescimento alveolar no desenvolvimento do aumento do volume pulmonar em acromegálicos, o que reforça a importância de novos trabalhos e outras abordagens sobre o tema. Ao mesmo tempo, com o desenvolvimento tecnológico, os métodos de imagem propostos em alguns estudos foram substituídos por outros mais sensíveis como a tomografia computadorizada (TC) *multislice* (Q-MDCT) que garante adequada mensuração do volume pulmonar, o que proporciona diferentes tipos de comparação e análise e, ainda, permite o estudo anatômico do tórax e vias pulmonares. Nossos objetivos foram identificar os principais achados da tomografia computadorizada (TC) em pacientes acromegálicos, determinar por meio da TC de tórax o volume pulmonar e comparar os achados da densitometria pulmonar com os da função pulmonar entre pacientes acromegálicos com doença ativa e doença controlada e, secundariamente, correlacionar estes achados. Foi realizado um estudo transversal com 29 portadores de acromegalia que tiveram diagnóstico da acromegalia suspeitado por características clínicas e confirmado por níveis elevados de GH não suprimido ou com níveis de IGF-I acima do limite normal. Posteriormente, os pacientes foram subdivididos nos grupos ‘doença ativa’ (11 indivíduos) e ‘doença controlada’ (18 indivíduos), segundo os níveis séricos de IGF-I. Houve ainda um grupo controle (17 indivíduos) em que os pacientes, após já terem realizado TC de tórax por alguma razão, foram convidados à realizar os testes de função pulmonar. A Q-MDCT e os testes de função pulmonar apresentaram excelente correlação: o volume total do pulmão (VTP) medido na TC inspiratória apresentou correlação significativa com a capacidade pulmonar total ( $r_s=0,742$ ,  $p=0,0001$ ), enquanto VTP medido na TC expiratória apresentou correlação significativa com a capacidade residual funcional ( $r_s=0,606$ ,  $p=0,0005$ ). Os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentaram pulmões mais pesados em relação aos controles [885 (723–994) vs. 696 (599–769) g,  $p=0,017$ ]. Os pacientes com acromegalia ativa também apresentaram maiores quantidades de compartimentos pobremente aerados em relação aos outros dois grupos, sendo esta diferença observada em % VTP [3,25 (2,55–3,46) vs. 2,24 (1,70–2,56) vs. 1,70 (1,45–2,15),  $p = 0,001$ ] e g [82,6 (75,4 –100,2) vs. 63,9 (49,1–80,3) vs. 54,2 (42,2–59,2),  $p = 0,0001$ ]. O compartimento pobremente aerado medido na TC inspiratória apresentou correlação significativa com os níveis de GH e IGF ( $r_s=0,407$ ,  $p=0,029$ ;  $r_s=0,467$ ,  $p=0,011$ , respectivamente). Em conclusão, a Q-MDCT mostra que os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentam pulmões mais pesados e maiores quantidades de compartimentos não aerados e pobremente aerados. Há relações entre os achados da densitovolumetria pulmonar e os parâmetros dos testes de função pulmonar na acromegalia.

Palavras-chave: Acromegalia. Tomografia computadorizada. Testes de função pulmonar.



## ABSTRACT

CAMILO, Gustavo Bittencout. **Quantification and correlation of lung volume in patients with acromegaly by computed tomography and pulmonary function tests.** 2015. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Acromegaly is a multisystemic disease caused by hypersecretion of growth hormone (GH) and growth factor insulin-like type I (IGF-I). Acromegaly is associated with a significant increase in morbidity and mortality and respiratory impairment is considered as the second cause of death. It is estimated that respiratory problems still contribute 25% of all deaths found in this group of patients. Methodological differences between the studies led to the emergence of inconsistent data on the role of alveolar growth in the development of increased lung volume in acromegaly, which reinforces the importance of new jobs and other approaches to the topic. At the same time, technological development, imaging methods proposed in some studies have been replaced by more sensitive such as computed tomography (CT) multislice (Q-MDCT) that ensures proper measurement of lung volume, which provides different types of comparison and analysis, and also allows the anatomical study of the thorax and pulmonary routes. Our objectives were to identify the main findings of computed tomography (CT) in acromegaly patients, determine by means of chest CT lung volume and compare the findings of lung densitometry with pulmonary function in acromegalic patients with active disease and control the disease and, secondly, to correlate these findings. A cross-sectional study of 29 patients with acromegaly who have had diagnosis of acromegaly suspected by clinical features and confirmed by high levels of GH not suppressed or IGF-I levels above the normal limit was conducted. Subsequently, patients were divided into the groups 'active disease' (11 individuals) and 'controlled disease' (18 subjects), according to the serum levels of IGF-I. There was also a control group (17 subjects) in which patients, after having already performed chest CT for some reason, were invited to perform pulmonary function tests. The Q-MDCT and pulmonary function tests showed excellent correlation: the total lung volume (TLV) measured in inspiratory CT showed a significant correlation with the total lung capacity ( $r_s = 0.742$ ,  $p = 0.0001$ ), as measured in the expiratory CT showed a significant correlation with functional residual capacity ( $r_s = 0.606$ ,  $p = 0.0005$ ). Acromegalic patients with active disease had heavier lungs compared to controls [885 (723-994) vs. 696 (599-769) g,  $p = 0.017$ ]. Patients with active acromegaly also had higher amounts of poorly aerated compartments compared with the other two groups, and this difference was observed in TLV% [3.25 (2.55 to 3.46) vs. 2.24 (1.70 to 2.56) vs. 1.70 (1.45 to 2.15),  $p = 0.001$ ] and g [82.6 (75.4 -100.2) versus 63.9 (49.1 to 80.3) vs. 54.2 (42.2 to 59.2),  $p = 0.0001$ ]. The poorly aerated compartment measured in inspiratory CT showed a significant correlation with GH and IGF levels ( $r_s = 0.407$ ,  $p = 0.029$ ;  $r_s = 0.467$ ,  $p = 0.011$ , respectively). In conclusion, Q-MDCT shows that acromegalic patients with active disease have heavier and larger amounts of lung compartments poorly aerated and not aerated. There are relations between the findings of lung densitometry and the parameters of pulmonary function tests in patients with acromegaly.

Keywords: Acromegaly. Computed tomography. Pulmonary function tests.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do estudo.....	23
Figura 2 -	Sequência de procedimentos para segmentação do parênquima pulmonar em imagens de tomografia computadorizada.....	26
Figura 3 -	Reconstruções pulmonares.....	27
Figura 4 -	Histograma de frequência de ocorrência dos <i>voxels</i> .....	28
Figura 5 -	Análise volumétrica do pulmão.....	29
Figura 6 -	Representação em 3D do parênquima pulmonar e de cada compartimento.....	31
Figura 7 -	Comparação da massa total do pulmão (TLM) entre os resultados da TC inspiratória dos pacientes com acromegalia (doença ativa e controlada) e dos indivíduos do grupo controle.....	41
Figura 8 -	Comparação da massa total do pulmão entre os resultados da TC expiratória entre pacientes com acromegalia (doença ativa e controlada) e indivíduos do grupo controle.....	42
Figura 9 -	Correlação entre o compartimento pobremente aerado e os níveis de GH.....	45
Figura 10 -	Correlação entre o compartimento pobremente aerado e os níveis de IGF-I.....	45
Figura 11 -	Correlação entre a capacidade total do pulmão e o volume total do pulmão na Q-MDCT inspiratória.....	46
Figura 12 -	Correlação entre a capacidade residual funcional e o volume total do pulmão na Q-MDCT expiratória.....	46
Figura 13 -	Correlação entre o $X_m$ e o volume total do pulmão na Q-MDCT.....	47
Figura 14 -	Bronquiectasia e aprisionamento de ar em um homem de 56 anos de idade com acromegalia. axial expiratória no nível correspondente evidencia áreas de aprisionamento de ar.....	48
Figura 15 -	Aprisionamento aéreo em um homem de 57 anos de idade com acromegalia. ....	49
Figura 16 -	Calcificações parietais de vias aéreas em uma mulher de 49 anos	

com acromegalia. Por meio da janela de mediastino, observam-se calcificações traqueais (setas) em a e outras calcificações brônquicas em b..... 49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características gerais de pacientes acromegálicos e indivíduos do grupo controle.....	38
Tabela 2 -	Variáveis da TC inspiratória e expiratória de acordo com os grupos.....	40
Tabela 3 -	Variáveis dos testes de função pulmonar de acordo com os grupos.....	44
Tabela 4 -	Anormalidades encontradas na TC de tórax em pacientes com acromegalia.....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVNN	Acima do valor normal de normalidade
Cdyn	Complacência dinâmica do sistema respiratório
CPT	Capacidade pulmonar total (também descrita como TLC = <i>total lung capacity</i> )
CRF	Capacidade residual funcional (também descrita como FRC = <i>functional residual capacity</i> )
CVF	Capacidade vital forçada
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
D/VA	Capacidade de difusão corrigida pela ventilação alveolar
FEFmax	Fluxo expiratório forçado máximo
Fr	Frequência de ressonância
GH	Hormônio de crescimento ( <i>Growth hormone</i> )
HDR	<i>High Dynamic Range</i>
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IGF-I	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I ( <i>Insulin-like growth factor type I</i> )
IMC	Índice de massa corporal
MTP	Massa total do pulmão (também descrita como TLM = <i>total lung mass</i> )
PEmax	Pressão expiratória máxima ( <i>Maximum expiratory pressure</i> )
PImax	Pressão inspiratória máxima ( <i>Maximum inspiratory pressure</i> )
Q-MDCT	<i>Quantification multidetector computed tomography</i>
R0	Resistência no intercepto
Rm	Resistência média
ROI	Região de interesse
Rva	Resistência de vias aéreas
S	Coefficiente angular da curva de resistência
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

TOF	Técnica de oscilações forçadas
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VA	Volume alveolar
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VR	Volume residual
VRE	Volume de reserva expiratório
VTA	Volume total de ar (também descrito como TAV = total air volume)
VTP	Volume total do pulmão (também descrito como TLV = <i>total lung volume</i> )
X <sub>m</sub>	Reatância média
X <sub>sr</sub>	Reatância do sistema respiratório
Z <sub>rs4Hz</sub>	Impedância em 4 Hz

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	14
1	<b>OBJETIVOS.....</b>	21
1.1	<b>Geral.....</b>	21
1.2	<b>Específicos.....</b>	21
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	22
2.1	<b>Desenho do estudo.....</b>	22
2.2	<b>Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	23
2.2.1	<u>Critérios de Inclusão.....</u>	23
2.2.2	<u>Critérios de exclusão.....</u>	23
2.3	<b>Análise morfológica do pulmão em imagens de TC.....</b>	24
2.3.1	<u>Aquisição de imagens.....</u>	24
2.3.2	<u>Segmentação do parênquima pulmonar.....</u>	24
2.3.3	<u>Volumetria pulmonar.....</u>	26
2.4	<b>Avaliação da função pulmonar.....</b>	32
2.4.1	<u>Espirometria.....</u>	32
2.4.2	<u>Pletismografia de corpo inteiro.....</u>	32
2.4.3	<u>Capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO).....</u>	33
2.4.4	<u>Força muscular respiratória.....</u>	33
2.4.5	<u>Técnica de oscilações forçadas.....</u>	34
2.5	<b>Ordem para realização dos exames.....</b>	34
2.6	<b>Aspectos éticos.....</b>	35
2.7	<b>Análise estatística.....</b>	35
3	<b>RESULTADOS.....</b>	37
4	<b>DISCUSSÃO.....</b>	50
	<b>CONCLUSÕES.....</b>	54
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	55
	<b>ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética.....</b>	59
	<b>ANEXO B - Comprovação de submissão do artigo científico.....</b>	60
	<b>ANEXO C - Formato final do artigo científico submetido.....</b>	63

## INTRODUÇÃO

### Acromegalia - definição e aspectos epidemiológicos

A acromegalia é uma afecção multissistêmica decorrente da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH - *growth hormone*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I - *insulin-like growth fator type I*), o que resulta no crescimento somático exagerado e alterações nas proporções corporais. Os adenomas hipofisários secretores de GH são majoritariamente benignos e responsáveis pela grande maioria dos casos (98%) (BEN-SHLOMO et al., 2008; SAKHAROVA et al., 2005). Outras causas raras de hipersecreção de GH são adenomas plurisecretores e tumores de ilhotas pancreáticas, bem como tumores do sistema nervoso central (hamartomas hipotalâmicos e ganglioneuromas) ou periférico (tumores neuroendócrinos) (THORNER et al., 1982; ASA et al., 1984).

A doença é mais comum entre 30 e 50 anos de idade, sem predileção por gênero e, quando não controlada adequadamente, ocasiona graves complicações em vários órgão e sistemas do corpo (NETO et al., 2011). Estudos europeus descrevem a acromegalia como uma condição rara, com prevalência menor ou igual a 70 casos por milhão e incidência anual estimada em 3 a 4 casos por milhão (ALEXANDER et al., 1980; RITCHIE et al., 1990). No Brasil, estima-se que cerca de 650 novos casos de acromegalia sejam diagnosticados anualmente, porém não existem grandes estudos populacionais a respeito desta enfermidade (COSTA et al., 2000; DONANGELO et al., 2003).

As manifestações clínicas são insidiosas e os primeiros sintomas demoram em torno de 10 anos para aparecer, o que resulta no surgimento de importantes complicações cardiovasculares, respiratórias, metabólicas e neoplásicas (BEN-SHLOMO et al., 2008; JADRESIC., 1982). Esta doença está associada à um considerável aumento da morbidade e mortalidade, o que motivou um grande interesse na definição de novos meios para prever as complicações e critérios de cura. As principais causas de morte são as complicações cerebrovasculares e, em seguida, as doenças respiratórias. As neoplasias também são importantes causas de redução da sobrevida (BEN-SHLOMO et al., 2008; HOLDAWAY et al., 2004; ORME et al., 1998; AYUK et al., 2004).



## A avaliação da atividade de doença na acromegalia

A avaliação do GH e da concentração de IGF-I são os parâmetros bioquímicos clássicos e mais importantes para o diagnóstico de acromegalia e, atualmente, são as medidas mais aceitas para monitorar a resposta ao tratamento e, conseqüentemente, a atividade da doença. Ambas as medidas estão associadas ao prognóstico e, particularmente, à mortalidade (NEGGERS et al., 2012).

Vários estudos têm relacionado o controle da acromegalia (definido a partir do GH em jejum e após uma carga de glicose e de níveis de IGF-I) a uma menor taxa de mortalidade e redução de várias co-morbidades (ORME et al., 1998; AYUK et al., 2004; HOLDAWAY et al., 2004; MELMED et al., 2009; NEGGERS et al., 2012). A terapêutica é considerada efetiva quando preenche os critérios de cura e controle estabelecidos pelo consenso realizado em Paris, em 2009, que são: 1) nível randômico (basal) de GH <1 ng/mL ou nadir de GH <0,4 ng/mL durante o TOTG; 2) normalização do IGF-I para a idade (NETO *et al.*, 2011).

Apesar do controle dos marcadores bioquímicos, os pacientes podem experimentar sinais como hipertensão arterial leve, intolerância relativa à glicose, artralgias, edema de partes moles e sudorese excessiva. Estas alterações podem estar presentes devido à ininterrupta secreção anormal de GH ou mesmo nos casos de hipersecreção hormonal discreta em doença estável (VAN THIEL et al., 2004; FREDI, 2009). É importante destacar que o GH é secretado de forma pulsátil e, assim, 70% a 80% dos valores de ‘GH em 24 horas’, em indivíduos normais, são indetectáveis. Também podem ocorrer picos de secreção com valores que excedem várias vezes o ‘normal’ e, conseqüentemente, a interpretação dos valores basais de GH deve ser realizada com cautela (BOGUSZEWSKI, 2002; NETO et al., 2011).

Por outro lado, o IGF-I é um parâmetro mais fidedigno que o GH para caracterizar a atividade de doença, já que não apresenta flutuação circadiana, tampouco secreção pulsátil. O ensaio Immulite 2000 publicou recentemente valores de referência do IGF-I para a população brasileira (ROSARIO, 2010; NETO et al., 2011). No entanto, a puberdade, a gravidez e o hipertireoidismo são causas de valores falso-positivos; além do mais, desnutrição, anorexia nervosa, hipotireoidismo, diabetes *mellitus* descompensado, doença hepática e renal e uso de estrogênios orais podem ocasionar valores falso-negativos (CLEMMONS et al., 1984). Dessa forma, as avaliações bioquímicas não discriminam perfeitamente os casos de hipersecreção hormonal discreta, o que torna muito importante a implementação de outros parâmetros para avaliar a atividade da doença. O questionário de qualidade de vida dos

pacientes acromegálicos (*Acromegaly Quality of Life Questionnaire - AcroQoL*) vem sendo utilizado em recentes estudos; porém, tem questionável valor aditivo na detecção de atividade da doença (NEGGERS et al., 2012). Assim, outros marcadores objetivos precisam ser mais bem estudados para serem incorporados como marcadores adicionais de atividade da doença.

Curiosamente, a duração da acromegalia não parece ter influência significativa sobre a mortalidade global desses pacientes e, em particular, sobre a doença pulmonar (ORME et al., 1998).

### **Aspectos fisiopatológicos pulmonares da acromegalia**

O mecanismo fisiopatológico e as causas das complicações cardiocirculatórias e neoplásicas já foram extensamente abordados na literatura, o que proporcionou uma série de discussões e condutas para estes pacientes. No entanto, apesar das complicações respiratórias serem a segunda causa principal de mortalidade nos pacientes acromegálicos, muitas questões à respeito da fisiopatologia da disfunção pulmonar, bem como as principais causas respiratórias relacionadas à mortalidade, permanecem desconhecidas (COLAO et al., 2004; SALER et al., 2009).

Em comparação aos indivíduos saudáveis, a mortalidade por acromegalia é cerca de três vezes maior. Estima-se também que os problemas respiratórios sejam responsáveis por 25% de todas as mortes encontradas neste grupo de pacientes (BEN-SHLOMO et al., 2008; COLAO et al., 2004; ALEXANDER et al., 1980). Os acromegálicos desenvolvem várias alterações respiratórias em consequência de distorções anatômicas de ossos craniofaciais e torácicos e alterações de tecidos moles, mucosa respiratória, cartilagens, volumes pulmonares, geometria da caixa torácica, bem como da atividade dos músculos respiratórios. Esta gama de anormalidades resulta em duas disfunções respiratórias primordiais, denominadas apneia obstrutiva do sono e deficiência na função respiratória (MELMED, 2001).

A apneia do sono, fenômeno recorrente de cessação ou diminuição do fluxo de ar para os pulmões durante o sono, ocorre na grande maioria dos casos devido ao estreitamento anatômico da parte superior das vias aéreas respiratórias. Esta é considerada uma causa comum de sonolência diurna e roncos na acromegalia, afetando cerca de 60% dos pacientes e associando-se ao aumento do GH e do IGF-I (GRUNSTEIN et al., 1991; COLAO et al., 2004). Muitos estudos já foram realizados sobre o tema, o que proporcionou um melhor

entendimento e uma melhor abordagem no que diz respeito à apneia do sono (MICKELSON et al, 1994; MEZON et al, 1980).

A deficiência na função respiratória é uma alteração menos frequentemente investigada na acromegalia e se origina de uma complexa interação de fatores (COLAO et al., 2008). A acromegalia altera a estrutura e função de todo aparelho respiratório pela diminuição da força muscular e pelos rearranjos anatômicos que prejudicam principalmente a atividade dos músculos inspiratórios.

De forma experimental, a expressão e a atividade do GH e IGF-I foram investigadas em vários tipos de células respiratórias de roedores e seres humanos, havendo evidências de que estes dois hormônios exercem efeitos proliferativos nas células musculares lisas e nos pulmões (LOBIE et al, 1992; ZOGOPOULOS et al, 1996; HILL et al, 1992; ALLEN et al, 2000, COLAO et al, 2004). Estudos por biópsia muscular demonstraram degeneração de fibras segmentares, focos de infiltração de pequenas células, espessamento da superfície de membranas e variável grau de hipertrofia envolvendo fibras tipo I e II (ENGEL et al., 1981; MASTAGLIA et al., 1970).

Muitos autores atribuíram o crescimento excessivo pulmonar à um aumento no tamanho dos alvéolos já que, de acordo com estudos prévios, há aumento do volume pulmonar sem alterações no recolhimento elástico, capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) e DLCO corrigida pelo volume alveolar (VA) (D/VA) (COLAO et al., 2004; SALER et al., 2009). Esta questão suscitou novas discussões após o estudo de Donnelly et al. (1995) apontar para alterações na relação DLCO/VA, o que pode ser interpretado como a consequência de um aumento no número de alvéolos, em vez de seu crescimento excessivo.

### **Avaliação da função pulmonar na acromegalia**

Em pacientes com acromegalia, a força muscular respiratória é alterada, o tempo inspiratório é mais curto, a frequência respiratória pode aumentar e a hipoxemia subclínica pode estar presente (CHANSON & SALENAVE, 2008). Os volumes pulmonares, obtidos por meio dos testes de função pulmonar, aumentam em 81% dos homens e 56% das mulheres com acromegalia. Além do mais, até 80% dos pacientes podem desenvolver hipoxemia subclínica (MELMED 2001; EVANS et al., 1977; SIAFAKAS et al., 1987). No entanto,

acredita-se que este aumento do volume pulmonar não esteja relacionado com hiperinsuflação ou alteração de força muscular (COLAO et al., 2004).

Apesar dessas alterações previamente descritas, poucas investigações foram direcionadas para um estudo mais detalhado da função pulmonar em pacientes acromegálicos (GARCÍA-RÍO et al., 2001). Diferenças metodológicas entre os trabalhos levaram ao surgimento de dados inconsistentes sobre o papel do crescimento alveolar no desenvolvimento do aumento do volume pulmonar em acromegálicos, o que reforça a importância de novas investigações sobre o tema (SALER et al., 2009).

No que tange o aparelho respiratório, a força muscular respiratória, um determinante importante de medição do volume pulmonar, também mostra resultados pouco conclusivos na literatura (BRODY et al., 1970; DE TROYER., 1980). Nagulesparen et al. (1976), avaliando a biópsia muscular de 18 adultos com acromegalia, mostraram hipertrofia de fibras do tipo I em 50% dos indivíduos, com atrofia mais frequentemente presente em fibras do tipo II. Segundo estes autores, o excesso de GH resultou em músculos que pareceram maiores, mas que, na verdade, eram funcionalmente mais fracos. Apesar dessas observações, há poucos estudos sobre a miopatia acromegálica e os seus resultados são conflitantes.

### **Achados da TC de tórax em pacientes com acromegalia**

Em vista da importância do acometimento pulmonar na acromegalia, diversos parâmetros morfofuncionais relacionados à doença pulmonar precisam ser mais bem estudados para serem incorporados como instrumentos de avaliação da doença bem como marcadores adicionais de atividade da doença. Do ponto de vista da imagem, novos estudos e métodos vêm sendo propostos e já se sabe que a tomografia computadorizada (TC) é uma boa ferramenta para o diagnóstico precoce do acometimento pulmonar em diversas afecções sistêmicas e no diagnóstico de doenças que acometem as pequenas vias respiratórias (STERN et al., 1994; LEE et al., 2000).

As alterações na TC de tórax têm sido pouco estudadas em portadores de acromegalia. Rodrigues et al. (2014) buscaram descrever formas de acometimento pulmonar na acromegalia através da comparação com um grupo controle. Apesar de terem encontrados achados como bronquiectasias, opacidades em vidro fosco e opacidades lineares e nodulares nestes indivíduos, eles não conseguiram obter relevância estatística nestes achados. Até o

presente momento, não existem achados radiológicos clássicos descritos na literatura acerca do parênquima pulmonar de indivíduos acromegálicos.

### **O uso da densitovolumetria pulmonar através da TC**

A densitometria é um instrumento desenvolvido de forma à quantificar objetivamente a densidade pulmonar, através de vários parâmetros de atenuação com base na análise de histogramas da distribuição da frequência de valores da atenuação dos pulmões (MADANI et al., 2001). A partir de estudos realizados para avaliar principalmente o enfisema pulmonar, surgiram diversos trabalhos que aplicaram este método em várias afecções (MADANI et al., 2001; MATSUOKA et al., 2008, STOEL et al., 1999). Castro et al. (2014), avaliando pacientes com silicose através da densitometria, observaram que esta foi capaz de determinar a extensão dos danos causados por complicações da silicose, incluindo grandes volumes de opacidades e de enfisema. Já Gattinoni et al. (2011), avaliando pacientes com a síndrome da angústia respiratória aguda, concluíram que a TC e a densitovolumetria pulmonar foram importantes para aumentar a compreensão da fisiopatologia desta afecção. Carvalho et al (2009), utilizando a densitovolumetria através da TC, chegaram à importantes conclusões a respeito da fisiologia da injúria pulmonar aguda que ocorre nos pulmões de porcos. Dessa forma, este método vem sendo utilizado em uma variedade de situações e vem demonstrando imenso valor para agregar informações à respeito da fisiologia e função do aparelho respiratório e pode ser utilizado em outras afecções respiratórias, como é o caso da acromegalia.

A quantificação do volume por meio da TC multidetectores (Q-MDCT) é mais precisa em prever a função pulmonar e é capaz de estimar os volumes regionais em diferentes compartimentos, fornecendo informações adicionais em relação aos métodos clássicos (STERN et al, 1994; MADANI et al, 2001; MATSUOKA et al 2008, VIEIRA et al., 1998). Dessa forma, este método é um instrumento extremamente útil, pois permite quantificar de forma objetiva o volume pulmonar, fornece estimativa de volumes regionais em diferentes compartimentos, propicia parâmetros adicionais em diversas doenças pulmonares e permite ainda a correlação com instrumentos clássicos da medição dos volumes pulmonares. Através da Q-MDCT, é possível o estudo da distribuição da aeração num corte de TC, o cálculo do

volume e da massa em diferentes porções do pulmão, bem como a análise através de histogramas e em três dimensões (3D) dos diferentes compartimentos.

Até o presente momento, não há na literatura nenhum estudo que tenha avaliado o uso da densitovolumetria pulmonar através da TC nos portadores de acromegalia.

## **Justificativa**

O advento da TC *multislice* trouxe significativo avanço no diagnóstico por imagem em todas as áreas da Medicina. Esta técnica de amplo uso e já acessível aos grandes centros de diagnóstico fornece dados anatômicos inquestionáveis, permitindo o estudo do parênquima e vias pulmonares e garantindo uma adequada mensuração do volume pulmonar por meio de programas de análise das imagens.

Embora a acromegalia seja uma doença multissistêmica extensamente estudada no âmbito fisiopatológico e farmacocinético, pouco se sabe sobre os mecanismos de acometimento do sistema respiratório, que é a segunda causa de morte mais importante nestes pacientes. Para a melhor compreensão desses mecanismos, é importante avaliar o impacto do GH no parênquima pulmonar (doença ativa vs. doença controlada), tanto através dos métodos de imagem quanto dos testes de função pulmonar. Nesse sentido, essa pesquisa é relevante para auxiliar na compreensão da fisiopatologia das alterações respiratórias na acromegalia.

## **Hipótese**

A TC é um instrumento importante para o diagnóstico das doenças pulmonares, pois permite a visualização de modificações anatômicas e a determinação indireta do volume pulmonar. A correta análise das alterações tomográficas e a correlação com outros instrumentos de avaliação do volume pulmonar podem fornecer importantes subsídios à respeito das complicações pulmonares na acromegalia. Em vista das alterações fisiopatológicas que ocorrem no pulmão acromegálico, nós acreditamos que os pacientes acromegálicos apresentam pulmões com densidades e volumes diferentes dos indivíduos normais, sendo esta diferença acentuada na acromegalia ativa.

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 Geral

Determinar por meio da TC o volume pulmonar e correlacioná-lo com outros instrumentos de avaliação volumétrica e função pulmonar em pacientes com acromegalia.

### 1.2. Específicos

- a) identificar os principais achados da TC em pacientes com acromegalia;
- b) determinar o tipo e a extensão das modificações anatômicas na acromegalia;
- c) comparar os achados da densitovolumetria e dos testes de função pulmonar entre pacientes com doença ativa e doença controlada;
- d) correlacionar os achados da densitometria com os parâmetros obtidos através dos testes de função pulmonar.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

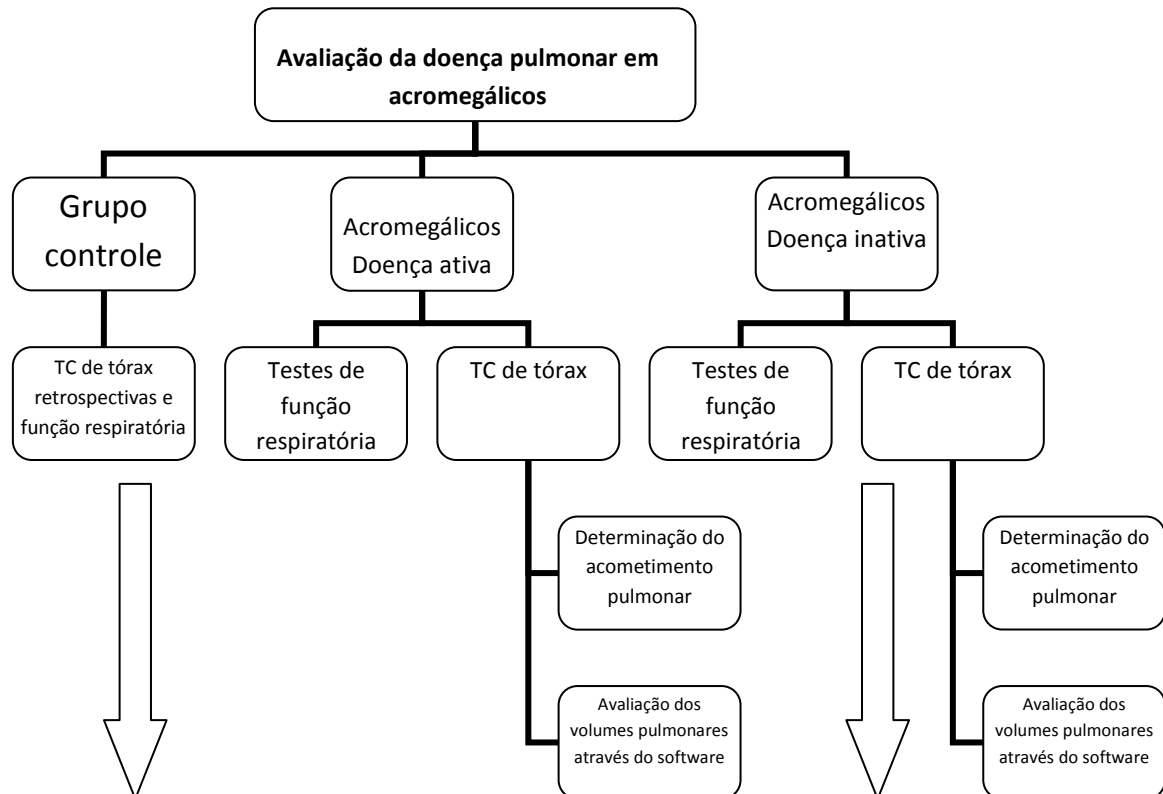
### 2.1 Desenho do estudo

No período de junho de 2012 a julho de 2014 foi realizado um estudo transversal com 37 portadores de acromegalia com idade >18 anos, desde que cumprissem os critérios de elegibilidade e fossem regularmente atendidos no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de acromegalia suspeitado por características clínicas e confirmado por níveis elevados de GH não suprimido para níveis <0,4 ng/mL após o teste de tolerância à glucose oral ou com níveis de IGF-I acima do limite superior do intervalo normal (GIUSTINA et al. 2000; GIUSTINA et al. 2010). Posteriormente, os pacientes foram subdivididos nos grupos com ‘doença ativa’ e ‘doença controlada’, segundo os níveis séricos de IGF-I. Os pacientes foram considerados como tendo doença controlada quando os níveis de IGF-I estavam dentro da faixa de referência ajustada por idade e quando seu nível de GH basal fosse <1 ng/mL; caso contrário, eles foram considerados como tendo acromegalia ativa (GIUSTINA et al. 2010). O tabagismo e as comorbidades não relacionadas à acromegalia que pudessem interferir com os resultados da Q-MDCT e dos testes de função pulmonar foram critérios de exclusão. Houve ainda um grupo controle com indivíduos que, após já terem realizado a TC de tórax no nosso serviço por alguma outra razão, foram convidados à realizar os testes de função pulmonar. Este grupo foi composto por 17 indivíduos (11 mulheres) que também preencheram os critérios de inclusão e exclusão. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) sob o número 234.362. Os participantes do estudo foram encaminhados ao Serviço de Pneumologia e ao Serviço de Radiologia do HUPE-UERJ, onde realizaram as respectivas avaliações. Foram feitas as TCs em tomógrafo *multislice* de 64 canais, com técnica inspiratória e expiratória e reconstrução para alta resolução (TCAR). As imagens tomográficas dos pacientes acromegálicos (bem como do grupo controle) foram processadas em programa especificamente desenvolvido para análise dos volumes pulmonares, conforme será descrito à seguir. Já os testes de função pulmonar incluíram os seguintes exames: espirometria, pletismografia de corpo inteiro, medida da DLCO, medida de força muscular



respiratória e técnica das oscilações forçadas (TOF). A TC se fez necessária para avaliar a arquitetura e os padrões de acometimento pulmonar e excluir doenças associadas. O fluxograma do estudo é mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



## 2.2 Critérios de inclusão e exclusão

### 2.2.1 Critérios de Inclusão

- pacientes com diagnóstico de acromegalia, de ambos os sexos,  $\geq 18$  anos;
- pacientes com estabilidade do ponto de vista clínico.

### 2.2.2 Critérios de exclusão

- a) incapacidade de realizar a TC de tórax;
- b) incapacidade de realizar os testes de função pulmonar;
- c) pacientes fumantes ou ex-fumantes e/ou com doenças pulmonares crônicas;
- d) pacientes que se submeteram à cirurgia torácica;
- e) indivíduos com infecção respiratória nas últimas três semanas;
- f) pacientes que não estavam em acompanhamento para o controle da doença.

Os indivíduos do grupo controle apresentaram como critério de inclusão a necessidade de terem idade  $\geq 18$  anos. Os critérios de exclusão foram os mesmos dos indivíduos acromegálicos.

## 2.3 **Análise morfológica do pulmão em imagens de TC**

### 2.3.1 Aquisição de imagens

As TCs de tórax foram obtidas em um tomógrafo helicoidal com 64 canais (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA). O tempo de leitura (*scanning time*) foi ajustado em 4 segundos. A corrente na ampola de RX foi de 458 mA e a tensão foi de 120 kV. Cada aquisição consistiu em um bloco com 250 a 400 cortes transversais de 2 mm de espessura e distância entre os cortes de 1 mm, obtido durante apneia inspiratória e expiratória. As imagens foram representadas por uma matriz quadrada de 768 linhas e 768 colunas. O *gantry* não teve inclinação. Não houve utilização de meio de contraste iodado.

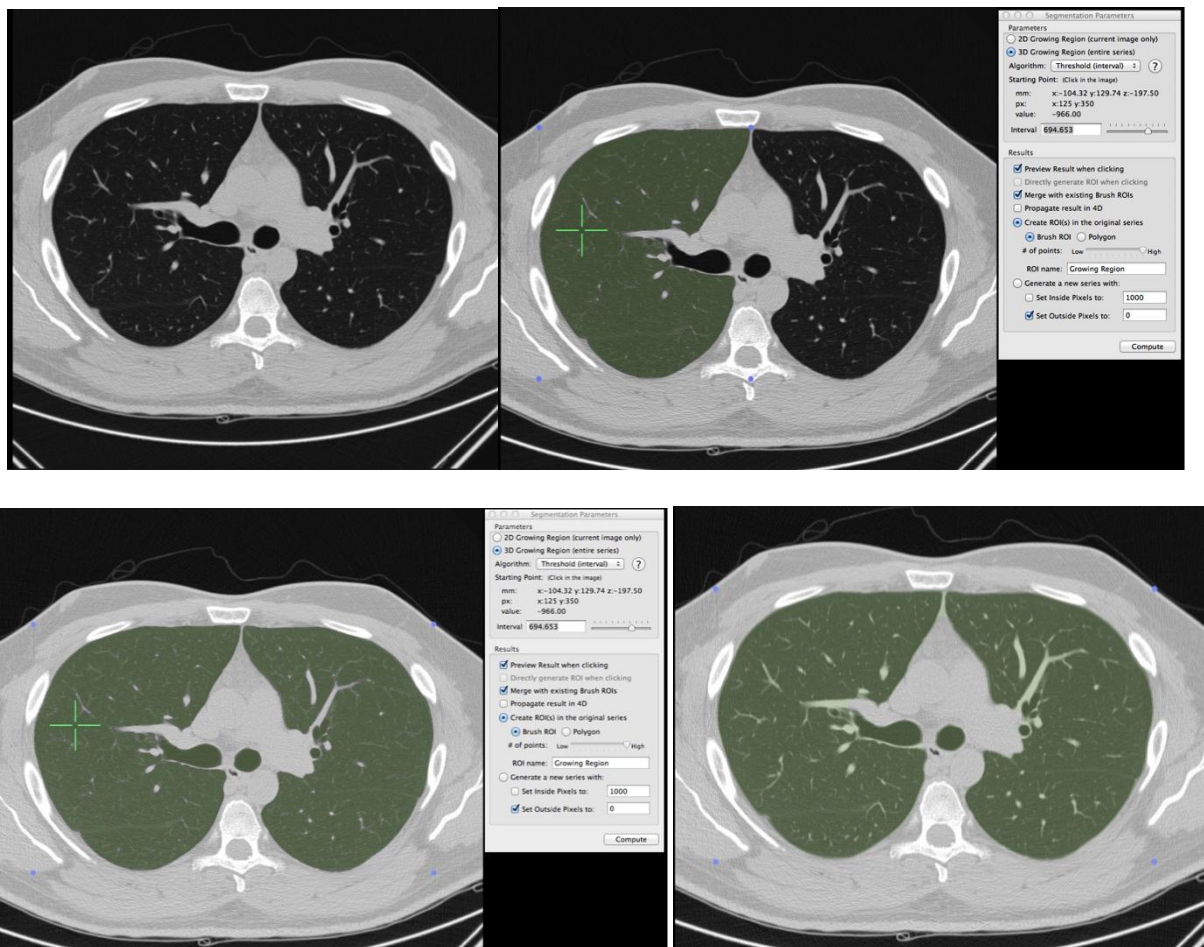
### 2.3.2 Segmentação do parênquima pulmonar

A primeira etapa executada para a análise morfológica de imagens pulmonares oriundas da TC consistiu na correta segmentação do parênquima pulmonar com a respectiva

exclusão da parede torácica, coração e grandes vasos. Este processo nem sempre é trivial e, muitas vezes, envolve algoritmos semiautomáticos com uma heurística que se adequa a cada caso. Após a importação das imagens em formato DICOM, utilizamos inicialmente um algoritmo de segmentação baseado na expansão de um ponto, manualmente posicionado no parênquima pulmonar, cujo limite de expansão é definido por um intervalo (manualmente ajustado em cada imagem) mensurado em Unidades Hounsfield (*Region Growing Algorithm*). O recurso de expansão em 3D permitiu selecionar o parênquima do corte em questão, assim como os demais parênquimas dos outros cortes adjacentes. Em seguida, a região de interesse (ROI) foi aperfeiçoada pela inclusão de outras pequenas regiões (incluindo objetos com diâmetro definido em cada imagem) que, porventura, não foram isoladas na primeira segmentação. Com isto, obtemos uma ROI que engloba também pequenos vasos e vias aéreas (Figura 2). Todo este processo inicial de segmentação foi realizado no programa Osirix (OsiriX 64-bits, Pixmeo Sarl, Geneva, Switzerland).

As informações da ROI foram exportadas para outro equipamento, juntamente com as imagens DICOM originais e um arquivo DICOMDir. A exportação permitiu a consequente criação de uma matriz 3D em formato HDR (*High Dynamic Range*).

Figura 2 - Sequência de procedimentos para segmentação do parênquima pulmonar em imagens de tomografia computadorizada



Legenda: No painel superior à esquerda, pode-se observar um corte transversal do tórax em janela de parênquima; à direita deste painel, o primeiro passo da segmentação com a expansão do ponto marcado pela cruz em verde e definição de um intervalo de densidades que varia em torno de 680 UH. A imagem inferior esquerda mostra a segmentação da totalidade do parênquimas pulmonar. Isso é conseguido à partir do algoritmo de expansão em 3D, disponível no *menu* de ROI do OsiriX. A imagem inferior direita mostra a inclusão de pequenas regiões excluídas na primeira segmentação.

### 2.3.3 Volumetria pulmonar

Após a segmentação e exportação das imagens do parênquima pulmonar e da ROI, estas eram abertas de acordo com as instruções do arquivo DICOMDir em um programa (*CT-Processing*) escrito em Matlab (MathWorks, Natick, MA, EUA) pelo Prof. Alysso Carvalho do Laboratório de Engenharia Pulmonar (COPPE/UFRJ) e do Laboratório de Fisiologia da Respiração (IBCCF/UFRJ).

Nesta rotina, as imagens DICOM foram lidas e, em seguida, transformadas em uma matriz 3D. A matriz da ROI era importada e convertida em variável lógica de tal forma que os *pixels* dentro da ROI valem 1 e, fora dela, valem 0. Desta maneira, por meio de uma máscara binária da ROI, o parênquima pulmonar foi selecionado pela multiplicação das imagens DICOM. Em seguida, uma malha triangular foi criada levando-se em conta a máscara binária e a obtenção da reconstrução em 3D da estrutura de interesse (3D – ROI) (Figura 3).

A análise da distribuição da densidade dos *voxels* representa uma ferramenta importante para o estudo da própria distribuição da aeração num corte de TC. O histograma da distribuição dos *voxels* foi dividido em 11 compartimentos, entre -1000 e +100 HU. O número de *voxels* em cada compartimento foi representado como uma fração do número de *voxels* contidos na região de interesse (Figura 4).

No presente trabalho, os *voxels* cujas densidades variavam entre -1000 e -901 UH representam áreas hiperinsufladas (neste caso, a relação gás/tecido é maior que 90%). As regiões normalmente aeradas foram representadas por *voxels* com valores entre -900 e -501 HU; as regiões pobremente aeradas (equivalentes ao padrão de opacidade em vidro fosco) têm valores entre -500 e -101 HU e as regiões não aeradas (equivalentes ao padrão de consolidação) apresentavam medidas entre -100 e +100 HU. Estes valores foram determinados de acordo com classificações previamente propostas (VIEIRA et al., 1998; CARVALHO et al., 2007).

Figura 3 - Reconstruções pulmonares. Imagem em 3D do pulmão reconstruída à partir da matriz binária da ROI importada

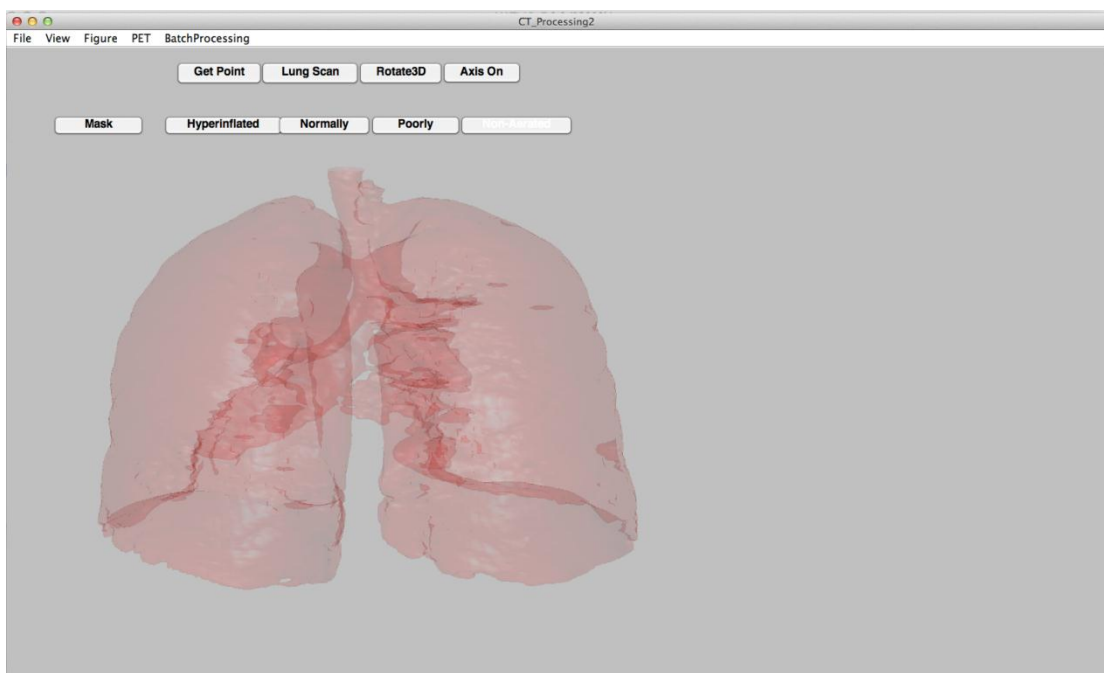
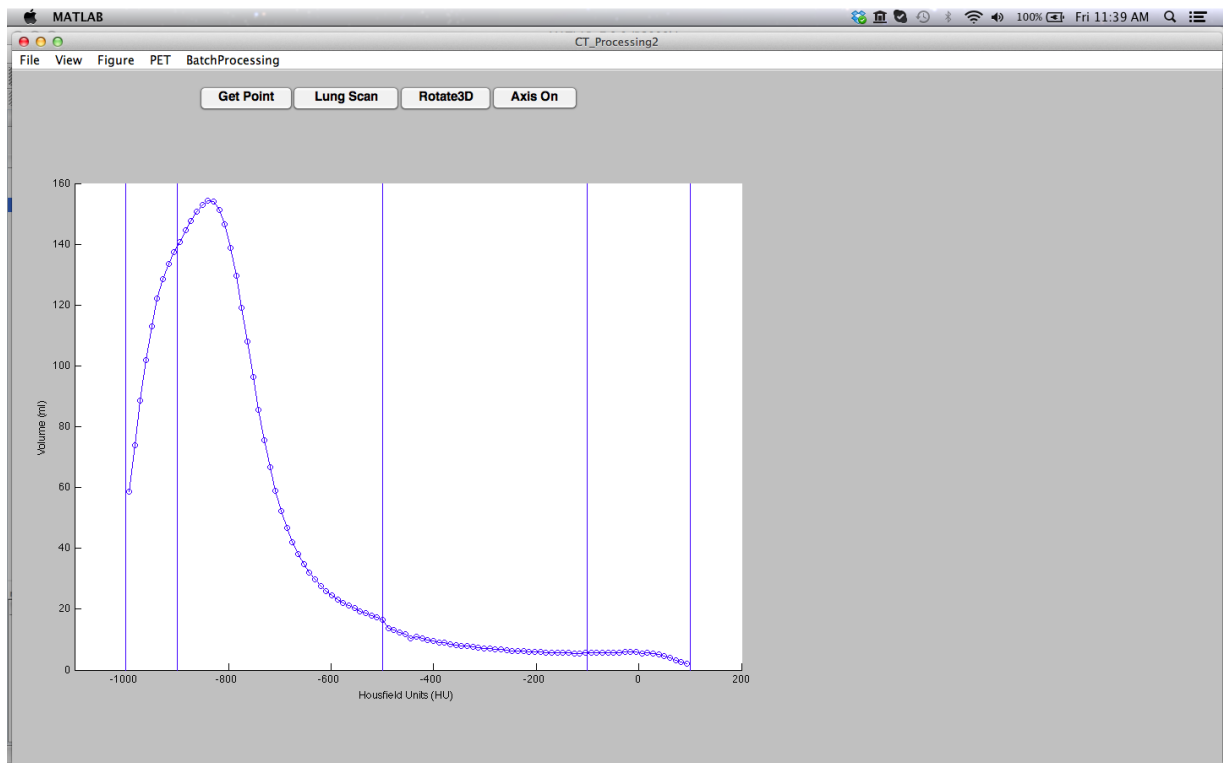


Figura 4 - Histograma da frequência de ocorrência dos *voxels*



Legenda: Esta curva foi obtida a partir da mensuração das densidades da imagem obtida em pausa expiratória apresentada na Figura 3 de um dos pacientes do presente estudo.

O volume total do pulmão (VTP), assim como o volume total de ar (VTA) e a massa total do pulmão (MTP) puderam ser facilmente computados de acordo com as Equações 1, 2 e 3, apresentadas à seguir:

$$TLV = \sum_i^z SliceArea(i) \cdot voxel \cdot \frac{SliceThickness}{DistanceBetweenSlices}$$

Equação 1

Onde  $SliceArea(i)$  corresponde à área do corte 'i' multiplicada pelo volume de cada pixel (*voxel*) e o quociente entre  $SliceThickness$  e a  $DistanceBetweenSlices$  representa a espessura real do corte, levando em conta a área de sobreposição.

$$Tair = \sum_i^z \frac{-HU}{-1000} \cdot voxel \cdot \frac{SliceThickness}{DistanceBetweenSlices}$$

Equação 2

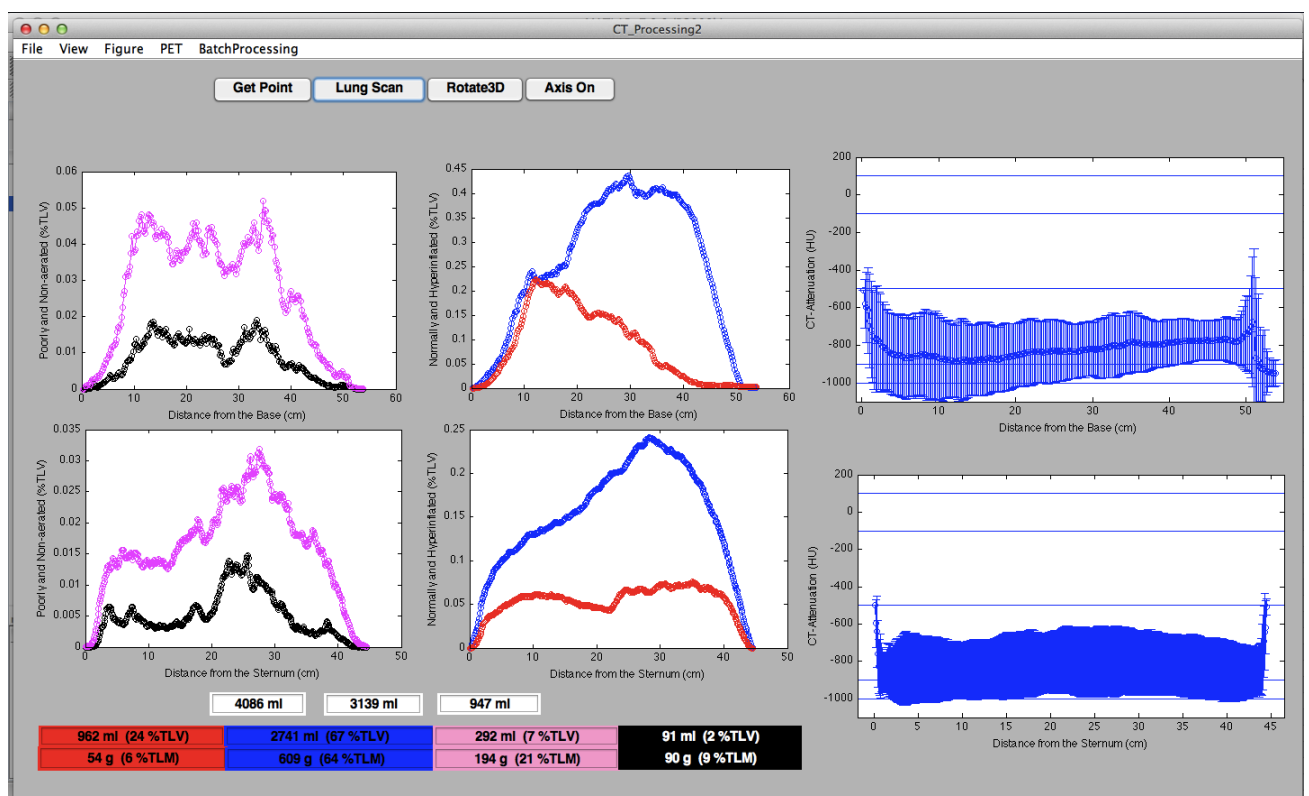
Onde  $-HU$  é a radiopacidade em unidades Hounsfield de cada *pixel*.

$$T_{tiss} = TLV - T_{air}$$

Equação 3

Com isto, foi possível calcular também o volume e a massa de cada compartimento, tanto em mililitros quanto normalizado pelo VTP ou MTP, conforme podemos observar na Figura 5. Adicionalmente, podemos observar os histogramas volumétricos dos compartimentos (Figura 5, painéis da esquerda e do meio) e de todo o pulmão (Figura 5, painéis da direita) no sentido basal-apical (painéis superiores) e ventro-dorsal (painéis inferiores).

Figura 5 - Análise volumétrica do pulmão

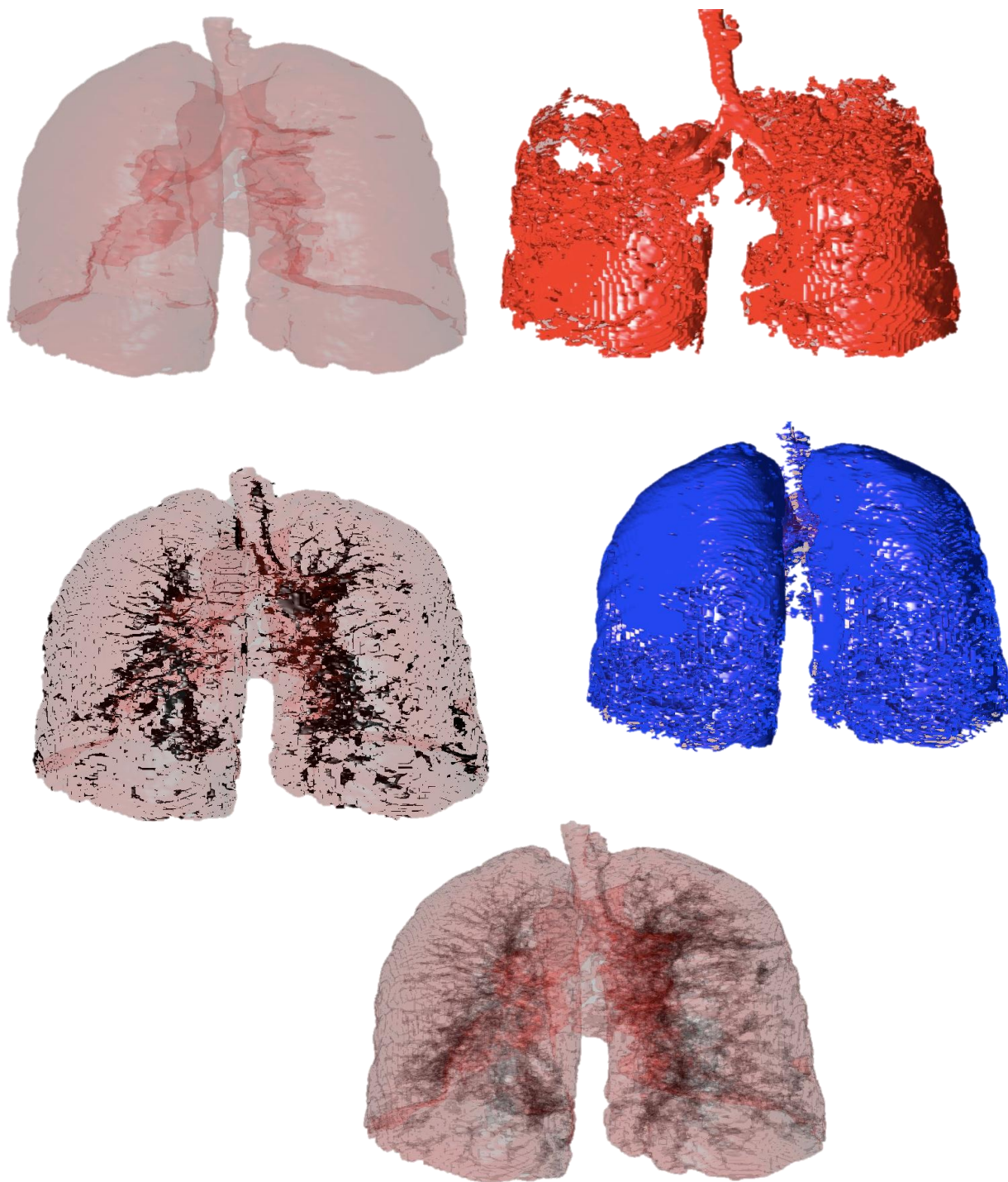


Legenda: Pode-se observar o volume total do pulmão (4086 ml), o volume de ar (3139 ml) e de tecido (947 ml), assim como os volumes de ar e a fração de ar em relação ao volume pulmonar total de cada compartimento: 946 ml e 24% do VTP para o compartimento hiperinsuflado; 2741 ml e 67% para o compartimento normalmente aerado; 292 ml e 7% para o compartimento pobremente aerado; e 91 ml e 2% para o compartimento não aerado. Nos histogramas dos painéis à esquerda e no centro, as cores correspondem à cada compartimento. Nos painéis à direita, observamos os histogramas para todo o pulmão.

Ainda é possível visualizar em 3D a distribuição e localização de cada compartimento pulmonar (Figura 6) para as porções hiperinsufladas, com aeração normal, aeração reduzida e não-aeração.



Figura 6 - Representação em 3D (visão pósterio-anterior) do parênquima pulmonar e de cada compartimento



Legenda: Em vermelho, áreas hiperinsufladas; em azul, áreas normalmente aeradas; em cinza claro, áreas pobremente aeradas; em preto, áreas não aeradas.

## 2.4 Avaliação da função pulmonar

### 2.4.1 Espirometria

A espirometria é o estudo da função pulmonar por meio das medidas de fluxo e volumes gerados nos ciclos respiratórios basais e forçados. A fim de se obter resultados confiáveis, exige-se a compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por profissionais capacitados. No presente estudo, os valores obtidos foram comparados aos previstos para a população brasileira (KNUDSON, 1983; CRAPO et al., 1981).

Antes do teste, os pacientes repousaram por cerca de 5 a 10 minutos. Foram orientados previamente à não fumarem por pelo menos 2 horas, não ingerirem álcool e café nas 4-6 horas precedentes e evitarem refeições volumosas 1 hora antes do exame. Previamente ao teste, o técnico explicava claramente a execução das manobras. Durante o teste, os pacientes permaneceram sentados com a cabeça em posição neutra e fizeram uso do clipe nasal (PEREIRA, 2002).

O equipamento utilizado para realização de todos os exames de função pulmonar foi o HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE. No presente trabalho, as equações de referência utilizadas para espirometria foram as de Pereira, 2007 (PEREIRA et al., 2007). Todos os exames seguiram a padronização da *American Thoracic Society*, 2005 (MILLER et al., 2005).

### 2.4.2 Pletismografia de corpo inteiro

O pletismógrafo de corpo inteiro é um aparelho composto de um sistema computadorizado, acoplado a uma cabine hermeticamente fechada e que possui sensores que captam variações de pressão internas com grande sensibilidade. Estas variam de acordo com as mudanças no volume do tórax. As variações de pressão refletem as

oscilações de volume pulmonar (DUBOIS, 1956). Durante os exames, os pacientes permaneceram em posição sentada dentro da caixa calibrada.

No pletismógrafo de corpo inteiro, foram realizadas pelo menos três manobras de esforços respiratórios rápidos e superficiais (*panting*). O procedimento foi previamente explicado e demonstrado ao participante (PEREIRA & MOREIRA, 2002). Neste estudo, foram utilizadas as equações de Neder para o cálculo dos volumes pulmonares estáticos (NEDER et al., 1999).

#### 2.4.3 Capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO)

As manobras de difusão foram realizadas após repouso de cinco minutos. Um volume da amostra de 0,5 a 1L foi coletado dentro de quatro segundos, após uma apneia inspiratória de aproximadamente 10 segundos. Neste estudo, foi obtida uma média de duas ou mais manobras adequadas. As determinações em duplicata deveriam situar-se dentro de 10% ou 3 ml/min/mmHg (PEREIRA, 2002). As equações de referência utilizadas no presente estudo foram as de Neder, 1999 (NEDER et al., 1999). O equipamento utilizado para realização de todos os exames de função pulmonar foi o HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA).

#### 2.4.4 Força muscular respiratória

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

#### 2.4.5 Técnica de oscilações forçadas

A instrumentação utilizada para a técnica de oscilações forçadas (TOF) foi desenvolvida no Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e já foi descrita anteriormente (MELO et al., 2000). Para realizar a análise da TOF, o voluntário permaneceu na posição sentada, mantendo sua cabeça na posição normal e respirando no nível da sua capacidade residual funcional (CRF) através de um bocal. Durante as medições, o indivíduo apoiou firmemente suas bochechas e o assoalho da boca com as duas mãos, e um clipe nasal foi usado. A função de coerência mínima de 0,9 foi considerada adequada (MELO et al, 2000). A resistência média ( $R_m$ ), que está relacionada com o calibre das vias aéreas (MACLEOD et al, 2001, NAVAJAS et al., 1998), foi calculada para a gama de frequências a partir de quatro a 16 Hz. Três medições foram feitas, e o resultado final do teste foi calculado como a média de três dessas medições. O coeficiente angular da curva de resistência ( $S$ ) também foi obtido, sendo este associada com a homogeneidade do sistema respiratório. A frequência de ressonância ( $F_r$ ) é definida como a frequência à qual a reatância é igual à zero e também está associada com a homogeneidade do sistema respiratório (YING et al., 1990). A reatância média ( $X_m$ ) é uma propriedade normalmente relacionada com o sistema respiratório não-homogêneo e é calculada com base em toda a faixa de frequência estudada (4-32 Hz). A complacência dinâmica do sistema respiratório ( $C_{dyn}$ ) foi estimada utilizando a reatância do sistema respiratório ( $X_{sr}$ ) à 4 Hz através da seguinte equação:  $C_{dyn} = -1 / (2\pi f X_{rs})$  (NAGELS et al. , 1980). Assim, avaliamos tanto as propriedades resistivas ( $R_0$ ,  $R_m$  e  $S$ ) como as propriedades reativas ( $F_r$ ,  $X_m$  e  $C_{dyn}$ ) do sistema respiratório. Além disso, a impedância em 4 Hz ( $Z_{rs4Hz}$ ) também foi estimado; esta avalia a carga mecânica total do sistema respiratório.

#### 2.5 **Ordem para realização dos exames**

Os testes foram realizados nos Serviços de Pneumologia (Setor de Provas de Função Pulmonar) e Radiologia do HUPE. A TOF foi realizada no Laboratório de

Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Sempre havia um médico para supervisionar a execução de todos os exames, os quais foram realizados na seguinte sequência: primeiro os pacientes eram submetidos aos testes de função respiratória e, em seguida, à TC. Todos os exames foram realizados no mesmo dia a fim de reduzir possíveis variações no padrão de inspiração e expiração.

## **2.6 Aspectos éticos**

Todos os pacientes foram previamente informados da pesquisa e consentiram na realização do trabalho por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo I), que foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE. O TCLE informa o tipo de pesquisa, seus objetivos e esclarece que a participação é voluntária, não prevê qualquer ressarcimento e que tanto sua participação quanto a não concordância em participar do projeto não acarreta prejuízo de qualquer tipo. Nele, também se estabelece um compromisso com a privacidade de cada um e a utilização confidencial e sigilosa dos dados colhidos.

O trabalho foi avaliado e aprovado pelo CEP-HUPE (CAAE: 12589913.0.0000.5259) sob o número 234.362, com data final da relatoria de 10/04/2013 (Anexo II). Não houve conflitos de interesse por parte de nenhum dos autores na realização deste trabalho.

## **2.7 Análise estatística**

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o MedCalc versão 8.2 (Medcalc Software, Mariakerke, Bélgica). Um mínimo de 11 pacientes em cada grupo (acromegalia ativa vs. acromegalia controlada vs. grupo controle) foi necessário para testar a hipótese alternativa de que o coeficiente de correlação é maior do que 0,40 (ou inferior a -0,40), assumindo um erro de tipo I e tipo 5% de erro de 20% de II.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a homogeneidade da amostra. Caso um número significativo de variáveis não tivessem distribuição normal, testes não paramétricos foram selecionados. Os valores de mediana e intervalos interquartis ou de frequências (percentuais) foram utilizados para expressar os resultados. O teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher, respectivamente, foram utilizados para comparar as variáveis numéricas e as variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para investigar as associações. A análise dos dados foi realizada utilizando o software SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p < 0.05$ .

### 3 RESULTADOS

Oito dos 37 pacientes com acromegalia inicialmente recrutados foram excluídos pelos seguintes motivos: recusa em participar do estudo (4) e incapacidade de atingir os critérios de aceitabilidade nos testes de função pulmonar (2). Dentre os 29 participantes do estudo, 11 tinham ‘doença ativa’ e 18 tinham ‘doença controlada’. Quando comparados aos sujeitos controles, os pacientes acromegálicos não apresentaram diferenças significantes em relação à idade, gênero e altura ( $p < 0,05$  para todos). As características gerais dos pacientes com acromegalia ativa e controlada, além das do grupo controle, são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características gerais de pacientes acromegálicos e indivíduos do grupo controle

Variável	Doença ativa (n=11)	Doença controlada (n=18)	Grupo controle (n=17)	p valor
<b>Dados demográficos</b>				
Idade (anos)	45 (32–57)	51,5 (45,5–59,3)	41 (29–52)	0,062
Sexo feminino (%)	7 (63,6)	13 (72,2)	11 (35,3)	0,85
Peso (kg)	102,7 (77–105)	80 (71,3–90,3)	76 (63,5–87)	<b>0,042**</b>
Altura (cm)	168 (161–180)	163,3 (155,4–168,5)	167 (160,5–170)	0,37
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	32,6 (27,5–37,9)	32,5 (27,2–33,4)	27,2 (23,4–31,3)	<b>0,033***</b>
<b>Dados clínicos</b>				
Tempo desde o diagnóstico da doença (meses)	72 (15–108)	109,5 (63–152,3)	-	0,087
GH (µg/L)	3,0 (2,0–4,3)	0,60 (0,37–1,05)	-	<b>0,0002*</b>
IGF-I (µg/L)	741 (367–859)	186,5 (160,5–222,5)	-	<b>0,0001*</b>
IGF-I (% AVNNULNV)	241 (141–353)	83 (68–94)	-	<b>0,0001*</b>

GH: Hormônio de crescimento; IGF-I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; AVNN: acima do valor normal de normalidade. \*A≠B;

\*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C



Na Q-MDCT inspiratória, os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentaram pulmões mais pesados em relação aos controles [885 (723–994) vs. 696 (599–769) g,  $p = 0,017$ ]. Observamos que os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentaram maior quantidade de compartimento não aerado em relação aos pacientes com doença controlada e aos sujeitos controles [0,37 (0,31–0,51) vs. 0,29 (0,08–0,34) vs. 0,25 (0,20–0,32) %VTP,  $p = 0,039$ ]. Os indivíduos com doença ativa apresentaram maiores quantidades de compartimento pobremente aerado em relação aos outros dois grupos, sendo esta diferença observada em mL [130 (118–161) vs. 102 (78–125) vs. 83 (65–91),  $p = 0,0001$ ], %VTP [3,25 (2,55–3,46) vs. 2,24 (1,70–2,56) vs. 1,70 (1,45–2,15),  $p = 0,001$ ] e g [82,6 (75,4–100,2) vs. 63,9 (49,1–80,3) vs. 54,2 (42,2–59,2),  $p = 0,0001$ ]. Os pacientes com doença ativa também apresentaram diferença significativa em relação aos controles quando a quantidade foi calculada em %MTP [10,5 (8,97–13,4) vs. 7,25 (6,35–8,40),  $p = 0,004$ ].

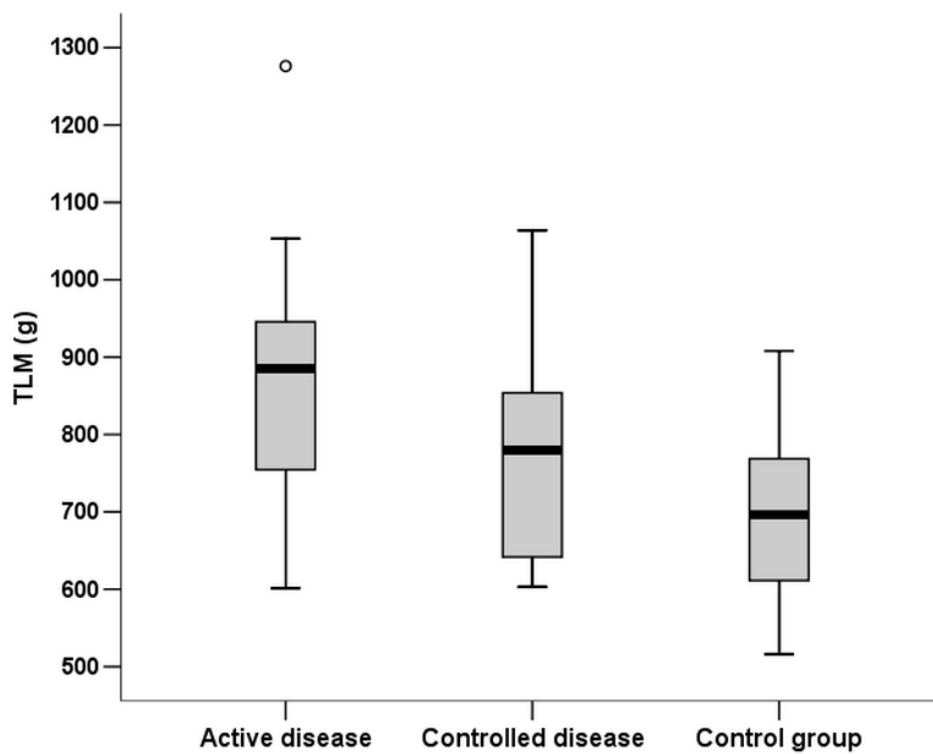
Na Q-MDCT expiratória, os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentaram pulmões mais pesados em relação aos pacientes com doença ativa e aos controles [899 (718–988) vs. 793 (741–903) vs. 637 (536–736) g,  $p = 0,007$ ]. Os indivíduos com doença ativa apresentaram maiores quantidades de compartimento não aerado em relação aos outros dois grupos, sendo esta diferença observada em mL [47,3 (37,4–66,1) vs. 32,7 (15–59,4) vs. 10,2 (8,39–11,7),  $p = 0,0006$ ], %VTP [2,13 (1,62–2,42) vs. 1,33 (0,58–2,60) vs. 0,52 (0,31–0,63),  $p = 0,007$ ], g [46,6 (37–65,4) vs. 32,3 (14,6–58,7) vs. 9,92 (8,15–11,4),  $p = 0,0006$ ] e %MTP [5,70 (4,92–6,08) vs. 4,26 (1,91–6,33) vs. 1,51 (1,13–1,78),  $p = 0,002$ ]. A Tabela 2 e as Figuras 7 e 8 mostram uma comparação entre os resultados da TC inspiratória e expiratória entre pacientes com acromegalia (doença ativa e controlada) e indivíduos do grupo controle

Tabela 2 - Variáveis da TC inspiratória e expiratória de acordo com os grupos

Variável	TC inspiratória				TC expiratória			
	Doença ativa (n=11)	Doença controlada (n=18)	Grupo controle (n=17)	p valor	Doença ativa (n=11)	Doença controlada (n=18)	Grupo controle (n=17)	p valor
VTP (ml)	4616 (3760–5005)	4645 (4102–5712)	4264 (3721–5287)	0,60	2388 (1981–3083)	2450 (2277–2904)	1963 (1372–3225)	0,31
VTA (ml)	3760 (3067–4109)	3951 (3368–4869)	3653 (3170–4606)	0,60	1673 (1134–1973)	1687 (1461–1988)	1345 (836–2527)	0,46
MTP (g)	885 (723–994)	779 (639–858)	696 (599–769)	<b>0,017**</b>	899 (718–988)	793 (741–903)	637 (536–736)	<b>0,007*****</b>
Non (ml)	15,3 (9,82–24,1)	13,1 (3,68–19,1)	12,2 (7,61–15,5)	0,34	47,3 (37,4–66,1)	32,7 (15–59,4)	10,2 (8,39–11,7)	<b>0,0006*****</b>
Poor (ml)	130 (118–161)	102 (78–125)	83 (65–91)	<b>0,0001*****</b>	352 (212–516)	301 (209–433)	243 (100–291)	0,081
Norm (ml)	3741 (2984 – 4021)	3288 (2868–3649)	2861 (2605–3375)	0,071	1788 (1411–2445)	2072 (1796–2390)	1706 (1084–2752)	0,51
Hyper (ml)	769 (544 – 863)	1124 (759–2178)	1152 (947–1930)	0,11	74,9 (29,1–285,3)	90,6 (39,4–129,4)	34,4 (16,3–363,3)	0,63
Non (%TLV)	0,37 (0,31–0,51)	0,29 (0,08–0,34)	0,25 (0,20–0,32)	<b>0,039*****</b>	2,13 (1,62–2,42)	1,33 (0,58–2,60)	0,52 (0,31–0,63)	<b>0,007*****</b>
Poor (%TLV)	3,25 (2,55–3,46)	2,24 (1,70–2,56)	1,70 (1,45–2,15)	<b>0,001*****</b>	16,1 (6,82–25,4)	12,6 (8,60–17,2)	12,8 (3,16–18,1)	0,72
Norm (%TLV)	80,3 (74,7–82,8)	73,3 (59,7–79,2)	68,5 (57,1–77,7)	0,079	78,4 (69,8–80,4)	82,2 (77,6–86)	83,9 (80,4–85,3)	0,077
Hyper (%TLV)	17,0 (13,7–21)	24,1 (18,3–38,7)	29,7 (19,7–40,4)	<b>0,047*</b>	2,43 (1,54–6,86)	3,73 (1,75–4,62)	1,58 (1,03–11,2)	0,78
Non (g)	15,0 (9,57–23,6)	12,8 (3,48–18,8)	11,9 (7,40–15,2)	0,33	46,6 (37–65,4)	32,3 (14,6–58,7)	9,92 (8,15–11,4)	<b>0,0006*****</b>
Poor (g)	82,6 (75,4 –100,2)	63,9 (49,1–80,3)	54,2 (42,2–59,2)	<b>0,0001*****</b>	222 (132–321)	184 (135–273)	144 (63–174)	0,073
Norm (g)	726 (590 –760)	613 (529–665)	512 (448–655)	<b>0,010*****</b>	562 (432–733)	586 (492–625)	489 (365–600)	0,43
Hyper (g)	51,1 (38,4–62,9)	80,2 (52,6–145,3)	80,7 (64,4–130,3)	0,15	4,82 (1,53–19,9)	6,15 (2,57–8,78)	2,06 (0,91–24,7)	0,66
Non (%TMV)	1,89 (1,57–2,38)	1,69 (0,45–2,42)	1,57 (1,26–2,14)	0,53	5,70 (4,92–6,08)	4,26 (1,91–6,33)	1,51 (1,13–1,78)	<b>0,002*****</b>
Poor (%TMV)	10,5 (8,97–13,4)	8,41 (7,58–9,93)	7,25 (6,35–8,40)	<b>0,004**</b>	27,6 (16,1–37,7)	23 (17,8–29)	22,8 (9,16–28,8)	0,72
Norm (%TMV)	81,5 (76,8–82,3)	79,1 (69,5–84,1)	77,8 (69,4–82,3)	0,73	65,1 (56,3–76)	72,7 (61–77,6)	75,4 (69,3–85,9)	0,080
Hyper (%TMV)	6,51 (4,74–7,86)	10,4 (7,68–18,9)	13,8 (7,96–18,9)	<b>0,033*</b>	0,43 (0,21–1,81)	0,80 (0,33–1,13)	0,28 (0,16–3,55)	0,83

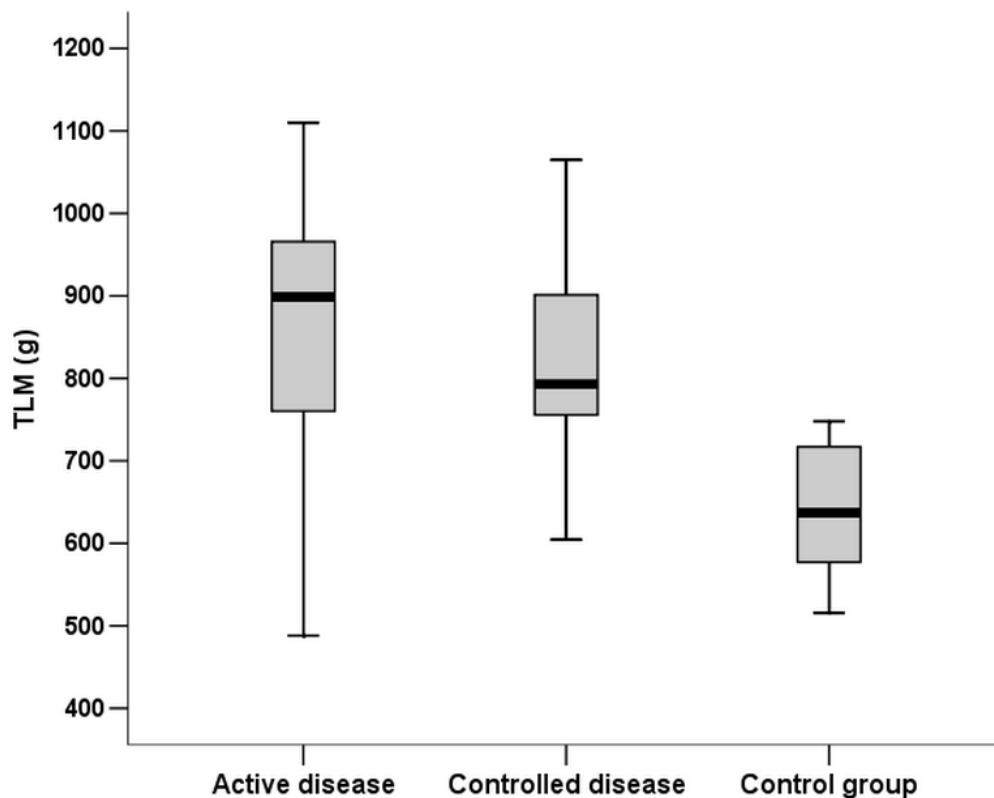
VTP: volume total do pulmão; VTA: volume total de ar; MTP: massa total do pulmão; Non: compartimento não aerado; Poor: compartimento pobremente aerado; Norm: compartimento normalmente aerado; Hyper: compartimento hiperaerado. \*A≠B; \*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C

Figura 7 - Comparação da massa total do pulmão (TLM) entre os resultados da TC inspiratória dos pacientes com acromegalia (doença ativa e controlada) e dos indivíduos do grupo controle [885 (723-994) gramas para acromegalia ativa VS



Legenda: 779 (639-858) gramas para acromegalia controlada vs. 696 (599-769) gramas para o grupo controle;  $p = 0,017$ .

Figura 8 - Comparação da massa total do pulmão (TLM) entre os resultados da TC expiratória dos pacientes com acromegalia (doença ativa e controlada) e dos indivíduos do grupo controle [899 (718-988) gramas para acromegalia ativa VS



Legenda: 793 (741-903) gramas para acromegalia controlada vs. 637 (536-736) gramas para o grupo controle;  $p = 0,007$ .

Em relação ao grupo controle, nós observamos que pacientes com doença controlada apresentaram maiores valores de CVF (%) [114 (109,8–122,5) vs 102 (96,5–106,5),  $p = 0,001$ ], VEF<sub>1</sub> (%) [110 (103–120,3) vs 103 (94,5–106),  $p=0,037$ ], e CRF (%) [88 (83,8–99,5) vs. 74 (70–85),  $p = 0,024$ ]. Em relação aos controles, os pacientes acromegálicos (doença ativa e doença controlada) apresentaram maiores valores de capacidade pulmonar total (CPT %) [109 (94–115) vs. 109 (103–119,5) vs. 93 (87–101,5),  $p = 0,0007$ ], volume residualVR (%) [116 (82–135) vs. 109,5 (97,8–121) vs. 74 (56–94),  $p = 0,0002$ ] e VR/CPT [32,8 (28,4–40,4) vs. 33,4 (30,6–38,9) vs. 25,4 (17,9–33,2),  $p = 0,011$ ]. Também observamos que os pacientes com doença ativa apresentaram maiores valores de X<sub>m</sub>, tanto em relação aos pacientes com doença

controlada como ao grupo controle [0,849 (0,651–0,938) vs. 0,440 (0,149–0,726) vs. 0,489 (0,083–0,740) cmH<sub>2</sub>O/L/s<sup>2</sup>,  $p = 0,039$ ]. A Tabela 3 mostra uma comparação entre pacientes com doença ativa, pacientes com doença controlada, e grupo controle, de acordo com os testes de função pulmonar.

Também foi avaliada a correlação entre os níveis séricos de GH e IGF-I, os resultados de densitovolumetria pulmonar e os parâmetros dos testes de função pulmonar dos pacientes com acromegalia. O compartimento pobremente aerado medido na TC inspiratória apresentou correlação significativa com os níveis de GH e IGF ( $r_s = 0,407$ ;  $p = 0,029$ ;  $r_s = 0,467$ ;  $p = 0,011$ , respectivamente) (Figuras 9 e 10). O VTP medido na Q-MDCT inspiratória apresentou correlação significativa com CPT ( $r_s = 0,742$ ;  $p = 0,0001$ ), enquanto VTP medido na Q-MDCT expiratória apresentou correlação significativa com CRF ( $r_s = 0,606$ ;  $p = 0,0005$ ) (Figuras 11 e 12). Também observamos correlação significativa do VTP medido na Q-MDCT inspiratória com Fr ( $r_s = -0,669$ ;  $p = 0,0001$ ) e Xm ( $r_s = 0,514$ ;  $p = 0,004$ ) (Figura 13).

Tabela 3 - Variáveis dos testes de função pulmonar de acordo com os grupos

Variável	Doença ativa (n=11)	Doença controlada (n=18)	Grupo controle (n=17)	p valor
<b>Espirometria</b>				
CVF (%)	112 (89–115)	114 (109,8–122,5)	102 (96,5–106,5)	<b>0,001****</b>
VEF <sub>1</sub> (%)	102 (86–115)	110 (103–120,3)	103 (94,5–106)	<b>0,037****</b>
CVF/VEF <sub>1</sub>	82,4 (74,2–85)	78,8 (76,3–81,9)	82,3 (79–87,3)	0,102
FEFmax (%)	98 (81–104)	104,5 (90–127)	93 (84–127,5)	0,573
<b>Pletismografia</b>				
CPT (%)	109 (94–115)	109 (103–119,5)	93 (87–101,5)	<b>0,0007***</b>
CRF (%)	97 (71–114)	88 (83,8–99,5)	84 (74–85)	<b>0,024****</b>
VR (%)	116 (82–135)	109,5 (97,8–121)	84 (76–94)	<b>0,0002***</b>
VR/CPT	32,8 (28,4–40,4)	33,4 (30,6–38,9)	25,4 (17,9–33,2)	<b>0,011***</b>
Rva (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2,64 (2,02–3,42)	2,45 (1,44–3,76)	1,64 (1,39–2,13)	0,063
<b>Capacidade de difusão</b>				
DLco (%)	99 (91–120)	107 (95,2–113,5)	107 (94,5–114)	0,900
DLco /VA (%)	113 (90–126)	106 (88,5–122)	111 (104–128,5)	0,285
<b>Força muscular respiratória</b>				
PIM (%)	57 (38–67)	57,5 (45–93)	76 (55,5–87,5)	0,178
PEM (%)	53 (41–64)	52 (35–65,7)	62 (52,5–67,5)	0,333
<b>Técnica de oscilação forçada</b>				
R0 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	3,03 (2,00–5,16)	2,43 (2,26–3,49)	3,08 (2,26–3,77)	0,712
Rm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2,92 (1,86–4,20)	2,44 (2,14–3,16)	3,00 (2,13–3,24)	0,727
S (cmH <sub>2</sub> O/L/s <sup>2</sup> )	-28,8 (-88,2–10,9)	-19,8 (-31,5–-7,06)	-21,1 (-42,3–6,25)	0,475
Fr (Hz)	8,89 (8,48–11,3)	11,4 (9,01–15,4)	11,4 (9,05–17,6)	0,089
Xm (cmH <sub>2</sub> O/L/s <sup>2</sup> )	0,849 (0,651–0,938)	0,440 (0,149–0,726)	0,489 (0,083–0,740)	<b>0,039*****</b>
Cdyn (L/cmH <sub>2</sub> O)	0,020 (0,012–0,028)	0,018 (0,011–0,022)	0,017 (0,013–0,025)	0,818
Zrs4Hz (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	3,42 (2,07–5,67)	3,36 (2,80–4,94)	3,46 (2,92–4,75)	0,983

CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado em primeiro segundo; FEFmax: fluxo expiratório forçado máximo; CPT: capacidade pulmonar total; CRF: capacidade residual funcional; VR: volume residual; Rva: resistência de vias aéreas; DLCO: capacidade de difusão do monóxido de carbono; VA: volume alveolar; PImax: pressão inspiratória máxima; PEmax: pressão expiratória máxima; R0: resistência no intercepto; Rm: resistência média; S: coeficiente angular da curva de resistência; Fr: frequência de ressonância; Xm: reatância média; Cdyn: complacência dinâmica do sistema respiratório; Zrs4Hz: impedância em 4 Hz.

\*A≠B; \*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C

Figura 9 - Correlação entre o compartimento pobremente aerado (Poor) e os níveis de GH ( $r_s = 0,407$ ;  $p = 0,029$ )

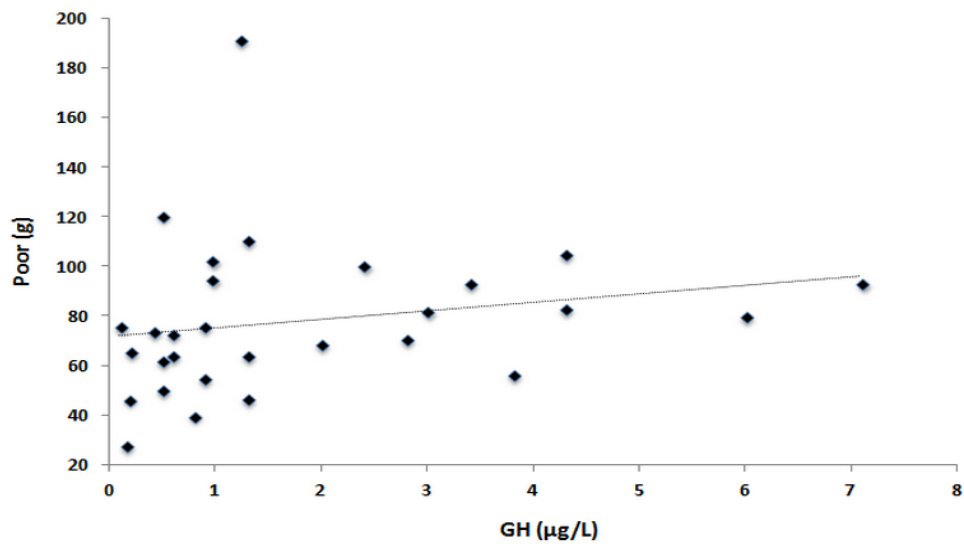


Figura 10 - Correlação entre o compartimento pobremente aerado (Poor) e os níveis de IGF-I ( $r_s = 0,467$ ;  $p = 0,011$ )

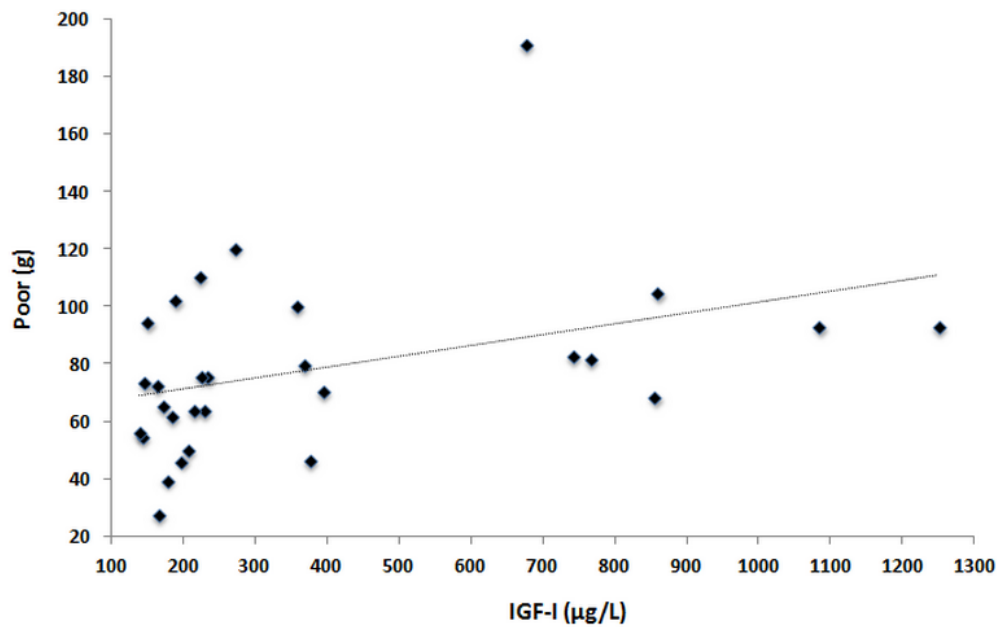


Figura 11 - Correlação entre a capacidade pulmonar total (TLC) e o volume total do pulmão (TLV) na Q-MDCT inspiratória ( $r_s = 0,742$ ;  $p = 0,0001$ )

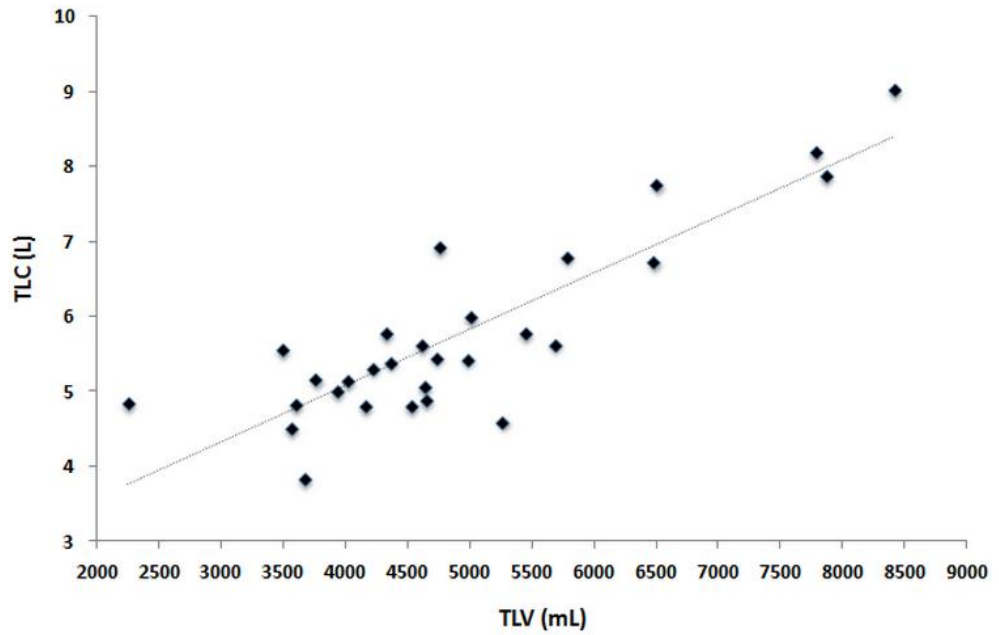


Figura 12 - Correlação entre a capacidade residual funcional (FRC) e o volume total do pulmão (TLV) na Q-MDCT expiratória ( $r_s = 0,606$ ;  $p = 0,0005$ )

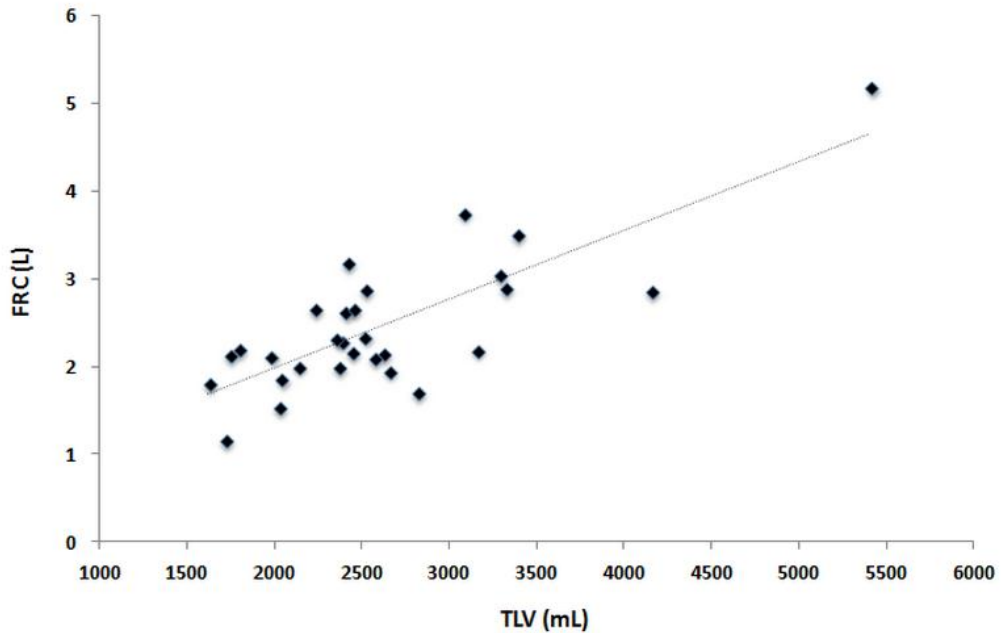
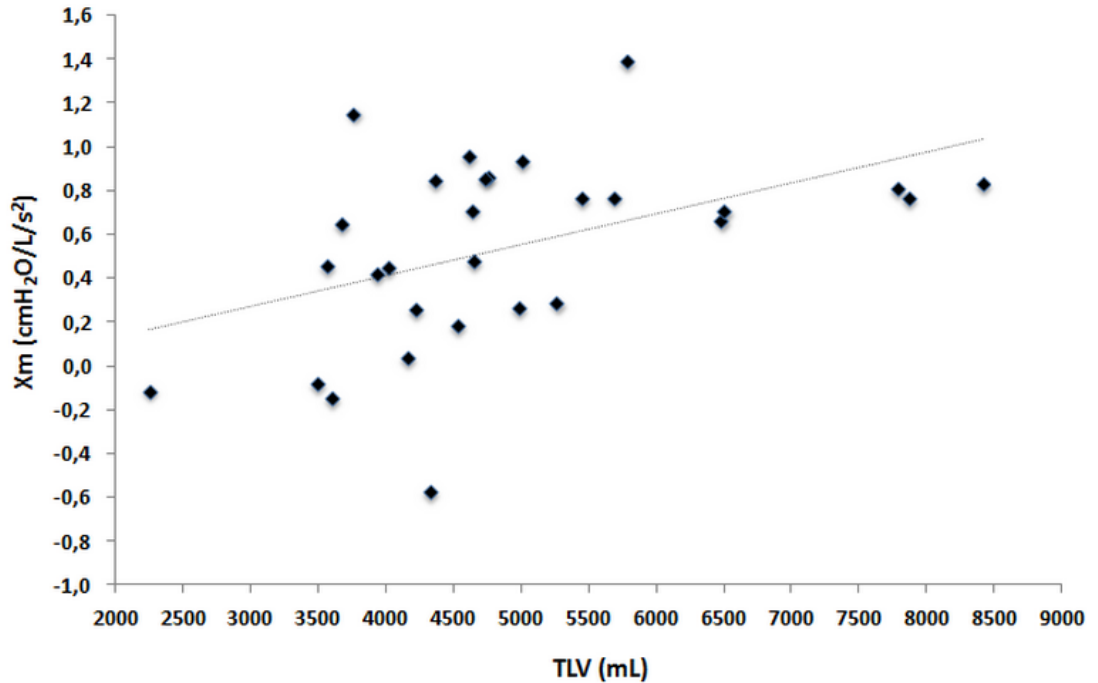




Figura 13 - Correlação entre a reatância média ( $X_m$ ) e o volume total do pulmão (TLV) na Q-MDCT ( $r_s = 0,514$ ;  $p = 0,004$ )

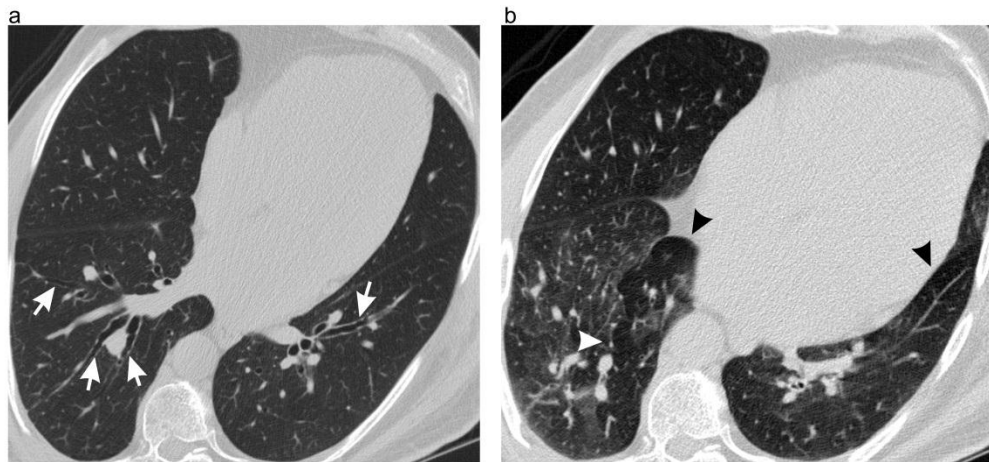


Num outro trabalho prévio com os primeiros 20 pacientes acromegálicos incluídos no estudo, alguns achados importantes na TC de tórax foram observados. Os achados mais importantes são mostrados na Tabela 4. A principal alteração foi o aprisionamento aéreo (60% dos casos), que se mostrou difuso em 20% dos pacientes (Figura 7 e Figura 8). Quando esparsos, o aprisionamento aéreo foi visto principalmente nos lobos inferiores. Outras anormalidades comuns foram calcificações de vias aéreas (40% dos casos) e bronquiectasias (35% dos casos). Estas últimas predominaram nos lobos inferiores e não mostraram predileção por nenhum dos pulmões (Figura 9).

Tabela 4 - Anormalidades encontradas na TC de tórax em pacientes com acromegalia

Aprisionamento aéreo	12 (60%)
Localizado	8 (40%)
Difuso	4 (20%)
Bronquiectasias	7 (35%)
Opacidades com atenuação em vidro fosco	4 (20%)
Calcificações em vias aéreas	8 (40%)
Traqueais	6 (30%)
Brônquio-fonte	5 (25%)

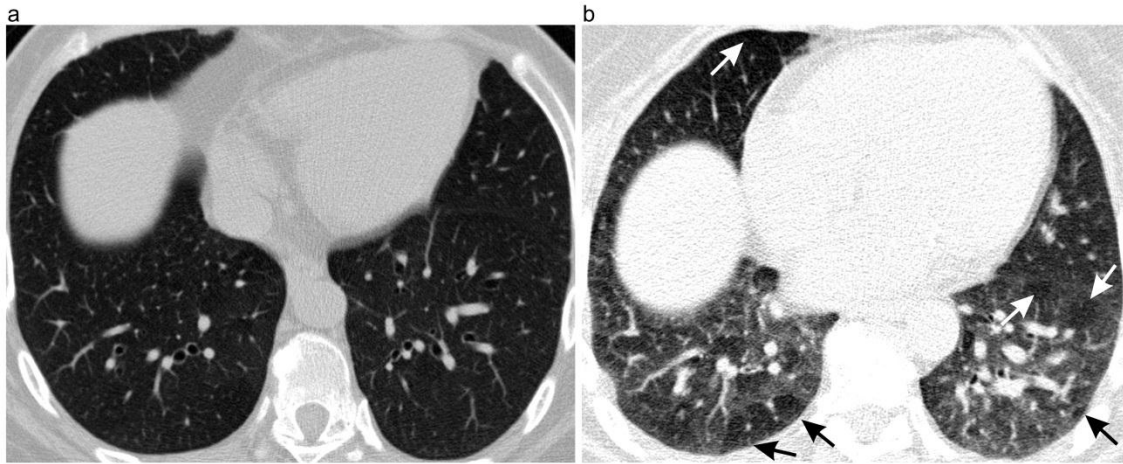
Figura 14 - Bronquiectasia e aprisionamento de ar em um homem de 56 anos de idade com acromegalia



Legenda: (a) TCAR axial inspiratória dos lobos inferiores mostra bronquiectasia (setas).

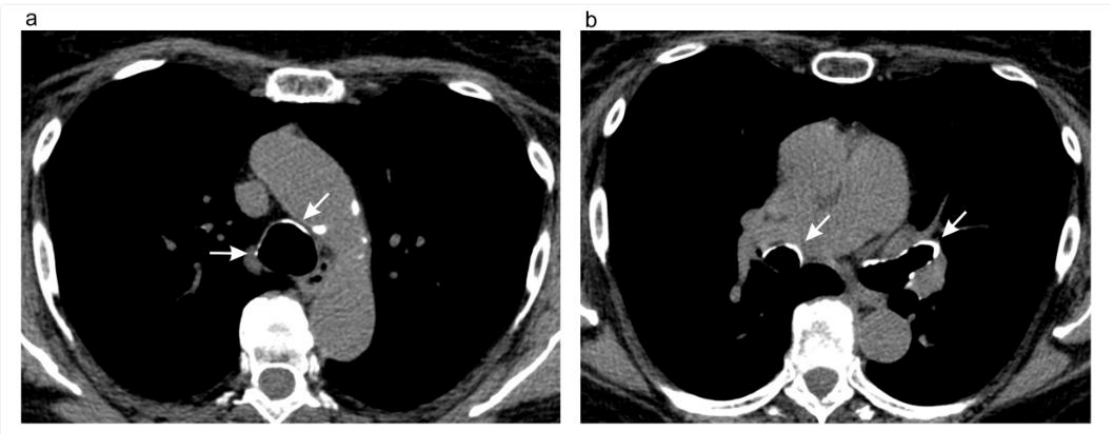
(b) TCAR axial expiratória no nível correspondente evidencia áreas de aprisionamento de ar (setas).

Figura 15 - Aprisionamento aéreo em um homem de 57 anos de idade com acromegalia



Legenda: (a) TCAR axial inspiratória dos lobos inferiores não apresenta resultados anormais. (b) TCAR axial expiratória dos lobos inferiores revela aprisionamento aéreo difuso (setas).

Figura 16 - Calcificações parietais de vias aéreas em uma mulher de 49 anos com acromegalia



Legenda: Por meio da janela de mediastino, observam-se calcificações traqueais (setas) em a e outras calcificações brônquicas em b.

## 4 DISCUSSÃO

Os principais achados observados foram os seguintes: (1) pacientes acromegálicos com doença ativa apresentam pulmões mais pesados do que indivíduos controles; (2) pacientes acromegálicos com doença ativa possuem maiores quantidades de compartimentos não aerados e pobremente aerados do que pacientes com doença controlada e sujeitos controles; (3) pacientes acromegálicos apresentam maiores volumes pulmonares medidos pelos testes de função pulmonar; (4) a não homogeneidade do sistema respiratório é maior naqueles com doença ativa; e (5) há correlações significantes entre os achados da Q-MDCT e os parâmetros dos testes de função pulmonar.

Tanto a TOF como a Q-MDCT podem esclarecer de forma mais acurada o efeito da acromegalia sobre o sistema respiratório. Entretanto, assim como em qualquer outro método de investigação, é necessário eliminar os fatores de confusão que podem comprometer a interpretação dos resultados do estudo. Assim, nós incluímos apenas pacientes não tabagistas de forma a eliminar os efeitos que o fumo pode determinar sobre o sistema respiratório destes indivíduos tanto do ponto de vista da TOF (distúrbio obstrutivo) como da Q-MDCT (enfisema). Conforme esperado, nós observamos que os pacientes com acromegalia apresentaram maior IMC quando comparados aos sujeitos controles. Isto é explicado pelo fato do GH neutralizar os efeitos da insulina sobre a glicose e o metabolismo lipídico, além de provocar interações anabólicas no metabolismo das proteínas (COLAO et al, 2004; SCHMID et al, 2006).

Em relação aos achados observados no parênquima pulmonar, o presente estudo mostrou uma alta frequência de áreas de aprisionamento aéreo e de bronquiectasias, o que reforça a ideia de que as vias aéreas inferiores estão de certo modo comprometidas nesses pacientes. O aprisionamento aéreo é induzido por oclusão ou estreitamento das vias aéreas (LEE et al., 2000) e está associado, em alguns casos, à presença de bronquiectasias (HANSELL et al., 1994). Apesar de poder ser observado também em pessoas saudáveis, o aprisionamento aéreo, quando difuso (o que ocorreu em 20% de nossa amostra) está sempre associado à algum tipo de alteração (LEE et al., 2000; MASTORA et al., 2001; TANAKA et al., 2003). De forma similar ao estudo de Lee et al. (2000), também observamos fraca correlação entre a presença de aprisionamento aéreo e os parâmetros correspondentes de função pulmonar. Portanto, a TC expiratória pode complementar a avaliação básica para detectar doença de pequenas vias aéreas em pacientes acromegálicos.

A Q-MDCT é precisa em estimar os volumes regionais em diferentes compartimentos e capaz de determinar inclusive o conteúdo aéreo e não aéreo dos pulmões, fornecendo informações sobre o peso do órgão e de seus compartimentos com bastante precisão (MATSUOKA et al, 2008, GABE et al, 2011). O presente estudo mostra que pacientes acromegálicos apresentam pulmões mais pesados em relação aos sujeitos controles. De forma ainda mais relevante, observamos que pacientes com doença ativa apresentam pulmões mais pesados do que aqueles com doença controlada na TC inspiratória. Ainda de encontro com estes achados, observamos que houve correlação significativa entre os níveis de GH e IGF-I e o compartimento pobremente aerado avaliado na TC inspiratória. Com base nestes achados, acreditamos que os efeitos proliferativos do GH e IGF-I sobre a citoarquitetura pulmonar podem explicar, ao menos em parte, o aumento de peso do tecido pulmonar em pacientes com acromegalia (FRYBURG et al., 1991; ENGEL et al., 1981; MASTAGLIA et al., 1970).

O presente estudo mostrou um aumento da densidade média do parênquima pulmonar nos indivíduos acromegálicos e notadamente no grupo com doença ativa, o qual foi expresso por aumento dos compartimentos não aerado e pobremente aerado. Estes achados estão em linha com outros estudos que mostram alterações histopatológicas compatíveis com proliferação celular na acromegalia. Lobie et al. mostraram, através de estudos em roedores, que o GH e o IGF-I exercem efeitos diretos nas células musculares lisas e nos pulmões através de interação com receptores cognatos. Já Fryburg et al. descreveram que tanto o GH como o IGF-I tem a capacidade de aumentar a síntese de fibras colágenas tipo I e II e de mucopolissacarídeos. Em termos radiológicos, o aumento da densidade média do parênquima pulmonar pode representar áreas de consolidação pulmonar ou opacidades em vidro fosco, as quais são determinadas por um acréscimo substancial de células, tanto no nível alveolar como intersticial do pulmão [CARVALHO et al., 2009; GATTINONI et al., 2001].

Observamos um aumento tanto da CPT como do RV nos pacientes acromegálicos em comparação aos sujeitos controles. Similarmente à estes achados, Evans et al. e Melmed et al. demonstraram haver aumento dos volumes pulmonares obtidos por meio dos testes de função pulmonar. A causa do aumento dos volumes pulmonares estáticos em pacientes acromegálicos tem sido debatida na literatura, pois enquanto alguns estudos apontam para a hiperplasia alveolar, outros consideram o crescimento do número de alvéolos (BRODY et al., 1970; GARCÍA-RÍO, et al., 2001; HABER et al., 1983; DONNELLY et al., 1995). Mais recentemente, García et al. observaram uma redução da complacência pulmonar e um aumento da pressão de recolhimento pulmonar após o controle hormonal da doença. Segundo estes autores, os achados fisiopatológicos observados apontam que a hiperplasia alveolar em

pacientes com acromegalia seja o mecanismo principal pelo aumento dos volumes pulmonares.

No presente estudo, através da TOF, nós observamos que pacientes acromegálicos apresentaram maiores valores de Fr e menores valores de Xm em relação aos controles, o que classicamente se relaciona a não homogeneidade do sistema respiratório (MIRANDA et al., 2013). Melmed et al. demonstraram que a acromegalia determina várias anormalidades sobre o sistema respiratório. Isto faz com que os indivíduos desenvolvam distorção anatômica dos ossos craniofaciais e torácicos, alteração dos volumes pulmonares e redução da atividade dos músculos respiratórios. García-Río et al. demonstraram que o aumento da distensibilidade pulmonar e a maior pressão transpulmonar podem acarretar uma heterogeneidade do sistema respiratório. Acreditamos que o amplo envolvimento da acromegalia sobre o aparelho respiratório, desde o envolvimento traqueal e das grandes vias aéreas até o envolvimento do parênquima e das pequenas vias aéreas, além da hipertrofia alveolar (CAMILO ET AL, 2013) podem explicar, ao menos em parte, essa perda de homogeneidade do sistema. Vale ainda ressaltar sobre a possibilidade de haver um possível efeito diretamente relacionado aos níveis de GH e IGF-I, já que observamos menor homogeneidade nos pacientes com doença ativa quando estes foram comparados àqueles com doença controlada.

No presente estudo, houve correlação entre os achados da densitovolumetria pulmonar e os parâmetros dos testes de função pulmonar. O VTP obtido através da densitometria inspiratória apresentou correlação significativa com CPT, enquanto o VTP obtido através da densitovolumetria expiratória apresentou correlação significativa com CRF. A CPT medida pela pletismografia de corpo inteiro representa todo o volume de gás dentro do tórax e o VTP obtido através da TC inspiratória representa o volume pulmonar total medido pela densitovolumetria, o que em última instância representa o total de ar no pulmão após uma inspiração máxima. Já a CRF medida pela pletismografia de corpo inteiro representa o volume de gás ao final de uma expiração máxima e o VTP obtido através da TC expiratória representa o total de ar no pulmão após uma expiração máxima. Apesar de serem obtidas através de métodos diagnósticos distintos, a similaridade fisiológica e conceitual entre essas medidas faz com que tanto a Q-MDCT como a pletismografia de corpo inteiro possam ser utilizadas como ferramentas importantes para o acompanhamento destes pacientes.

A força deste estudo é que ele é o primeiro que avaliou o efeito do GH (doença ativa vs. doença controlada) em pacientes com acromegalia, tanto sobre a estrutura como a função pulmonar. Além do mais, este é o primeiro estudo que utilizou as medidas da densitovolumetria pulmonar através da TC e correlacionou os seus resultados com a função

pulmonar. O pequeno número de pacientes nos subgrupos deve ser considerado como uma limitação do estudo; porém, fomos minuciosos ao eliminar fatores de confusão tais como o tabagismo. Também consideramos que o estudo histopatológico para a análise mais detalhada da microarquitetura pulmonar poderia reforçar os achados do presente estudo. Apesar destas limitações, acreditamos que nossos resultados justificam o prosseguimento das investigações com a densitovolumetria pulmonar e os testes de função pulmonar em pacientes com acromegalia, o que pode aumentar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no acometimento pulmonar da acromegalia.

## CONCLUSÕES

Este estudo mostra que os pacientes acromegálicos com doença ativa apresentam pulmões mais pesados e maiores quantidades de compartimentos não aerados e pobremente aerados. Nos testes de função pulmonar, os pacientes acromegálicos com doença ativa também mostram uma maior heterogeneidade do sistema respiratório.

Além do mais, há relações entre os achados da densitovolumetria pulmonar e os parâmetros dos testes de função pulmonar na acromegalia. Embora a natureza de nossos resultados requeira uma investigação mais aprofundada, nossos dados sugerem que tanto a densitovolumetria pulmonar quanto os testes de função pulmonar podem ser utilizados como ferramentas úteis em pacientes acromegálicos, auxiliando inclusive na predição da atividade da doença.



## REFERÊNCIAS

Allen JT, Bloor CA, Kedia RK, Knight RA, Spiteri MA. Expression of growth hormone-releasing factor, growth hormone, insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in human lung. *Neuropeptides* 2000; 34(2): 98–107.

Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med* 2013; 6: 31–38.

Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993; 86: 293–299.

Brody JS, Fisher AB, Gocmen A, DuBois AB. Acromegalic pneumomegaly: lung growth in the adult. *J Clin Invest* 1970; 49: 1051–1060.

Camilo GB, Guimarães FS, Silva DP, Mogami R, Kasuki L, Gadelha MR, et al. Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8: 70.

Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Beda A, Lopes AJ, Neykova B, et al. Pressure support ventilation and biphasic positive airway pressure improve oxygenation by redistribution of pulmonary blood flow. *Anesth Analg* 2009; 109: 856–865.

Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102–152.

de Castro MC, Ferreira AS, Irion KL, Hochhegger B, Lopes AJ, Velarde GC, et al. CT quantification of large opacities and emphysema in silicosis: correlations among clinical, functional, and radiological parameters. *Lung* 2014; 192(4):543-51.

Demedts M, Van Noord JA, Van De Woestijne KP. Clinical applications of the forced oscillation technique. *Chest* 1991; 99: 795–797.

Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK, Woolcock AJ, Bye PT. Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number? *Eur Respir J* 1995; 8: 938–947.

Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E499–504.

Gabe LM, Baker KM, van Beek EJ, Hunninghake GW, Reinhardt JM, Hoffman EA. Effect of segmental bronchoalveolar lavage on quantitative computed tomography of the lung. *Acad Radiol* 2011; 18: 876–884.

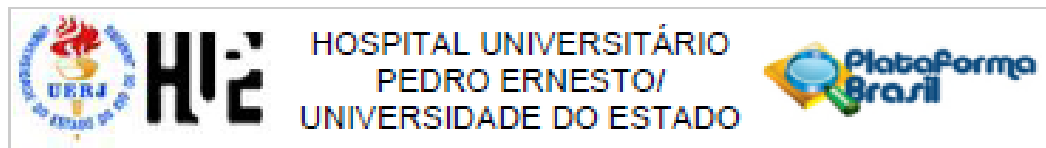
García-Río F, Pino JM, Díez JJ, Ruíz A, Villasante C, Villamor J. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 852–857.

- Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1701–1711.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 526–529.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3141–3148.
- Haber PS, Colebatch HJ, Ng CK, Greaves IA. Alveolar size as a determinant of pulmonary distensibility in mammalian lungs. *J Appl Physiol* 1983; 54: 837–845.
- Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, Nabarro JD. Lung function in acromegaly. *Q J Med* 1978; 47: 517–532.
- Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, Waters MJ. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 646–650.
- Kaczka DW, Dellacá RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease. *Crit Rev Biomed Eng* 2011; 39: 337–359.
- Lee KW, Chung SY, Yang I, Lee Y, Ko EY, Park MJ. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology* 2000; 214: 831–836.
- Lobie PE, Garcia-Aragon J, Wang BS, Baumbach WR, Waters MJ. Cellular localization of the growth hormone binding protein in the rat. *Endocrinology* 1992; 130: 3057–3065.
- Lorino AM, Zerah F, Mariette A, Harf A, Lorino H. Respiratory resistive impedance in obstructive patients: linear regression analysis vs viscoelastic modelling. *Eur Respir J* 1997; 10: 150–155.
- Luboshitzky R, Barzilai D. Hypoxemia and pulmonary function in acromegaly. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 471–475.
- MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput* 2001; 39: 505–516.
- Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 720–730.
- Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Watanabe N, Nakajima Y. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 762–769.

- Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929–2293.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509–1517.
- Melo PL, Werneck MM, Gianella-Neto A. New impedance spectrometer for scientific and clinical studies on the respiratory system. *Rev Sci Instrum* 2000; 71: 2867–2872.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- Miranda IA, Dias Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Lopes de Melo P. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. *PLoS One* 2013; 8: e61657.
- Molinari F, Amato M, Stefanetti M, Parapatt G, Macagnino A, Serricchio G, Pirroni T, Bonomo L. Density-based MDCT quantification of lobar lung volumes: a study of inter- and intraobserver reproducibility. *Radiol Med* 2010; 115: 516–525.
- Nagels J, Lãndsér FJ, Van Der Linden L, Clement J, Van de Woestijne KP. Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing. *J Appl Physiol* 1980; 49: 408–416.
- Navajas D, Farré R. Forced oscillation technique: from theory to clinical applications. *Monaldi Arch Ches Dis* 2001; 56: 555–562.
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 703–717.
- Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 719–727.
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 729–737.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730–2734.
- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 397–406.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 203–208.

- Rodrigues MP, Naves LA, Viegas CA, Melo-Silva CA, Paula WD, Cabral MT, et al. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. *Sao Paulo Med J*, 2014. [Epub ahead of print]
- Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, Schopohl J, Angstwurm M. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly - correlation to disease activity. *Sleep Breath* 2012; 16: 1247–1253.
- Schmid C, Goede DL, Hauser RS, Brändle M. Increased prevalence of high body mass index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 254-258.
- Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 791–798.
- Stoel BC, Vrooman HA, Stolk J, Reiber JHC. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest Radiol* 1999; 34: 303–309.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970; 39: 1–16.
- Zogopoulos G, Figueiredo R, Jenab A, Ali Z, Lefebvre Y, Goodyer CG. Expression of exon 3-retaining and -deleted human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid isoforms during development. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 775–782.

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Quantificação e Correlação de Volume Pulmonar por meio de Tomografia Computadorizada e técnicas funcionais respiratórias.

**Pesquisador:** Gustavo Bittencourt Camilo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 125899/13.0.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 234.362

**Data da Relatoria:** 10/04/2013

**Apresentação do Projeto:**

O projeto já havia sido avaliado e aprovado pelo CEP

**Objetivo da Pesquisa:**

Bem desenvolvido e apresentado

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram apresentados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem pendências

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O CEP havia solicitado solicitado que o TCLE fosse mais informativo quanto aos exames que o paciente terá que realizar. O pesquisador reformulou o documento atendendo de forma adequada as demanda do CEP.

**Recomendações:****Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Consideramos as alterações satisfatórias

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Tamará

**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030

**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2888-8253 **Fax:** (21)2884-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

## ANEXO B - Comprovação de submissão do artigo científico

AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY - NEW SUBMISSION RECEIVED

TO: Dr. Agnaldo José  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

RE: CT pulmonary densitovolumetry in patients with acromegaly: a comparison between active disease and controlled disease

Dear Dr. José,

Your above referenced submission to the AJR has been sent to the journal office. The Peer Review team will perform a technical check of your manuscript in the next few days. If there are any problems, we will send it back to you for corrections.

If the submission does not require any changes, we will send it on to the Editors for their review. At that time, you will receive an email notifying you of the permanent manuscript number.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://ajr.edmgr.com/>.

This letter also confirms that you have read and agreed to the following Copyright, Disclosure and Authorship language:

\*\*\*\*\* COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT \*\*\*\*\*

By checking the "I Accept" checkbox below, the author certifies that they have READ and AGREE to the following:

Copyright Transfer Agreement, Conflict Of Interest Acknowledgment, Coauthor Certification, Exclusive Publication Statement, And Disclosure. Complete copyright to the article (herein, "the article") is hereby transferred to the American Roentgen Ray Society (and for United States government employees to the extent transferable), effective if and when the article is accepted for publication in the American Journal of Roentgenology. Authors who are supported in whole or in part by the NIH should contact the ARRS to facilitate compliance with the NIH deposit policy.

The copyright that the authors assign to the American Roentgen Ray Society encompasses all rights to exploit the article in any manner throughout the world. These rights include, but are not limited to, all print reproduction and publication rights and electronic reproduction and publication rights, such as CD-ROM and online publication, as well as archiving and dissemination by any technology now known or later devised.

If the manuscript is accepted, the authors understand that no part of this copyrighted material may be reproduced, stored in or introduced into a retrieval system, or distributed, transmitted, or reproduced in any form or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise) without the prior written permission of ARRS.

The author(s) retain all patent and other proprietary rights to the article, with exception of the copyright. If an author wishes to reproduce the article or any portion of the article in any medium for any purpose other than personal reference, the author must obtain permission from the American Roentgen Ray Society and, if permission is granted, the author must credit the original source of publication when the article is reproduced.

\*\*\*

By checking the box below, the author certifies that they have read and agree to the following:

1. The article, including all images and tables, is original and does not infringe any personal or proprietary rights of others. Written permission to reprint in print and electronic media, including online use, has been obtained for use of all previously published illustrations, and an appropriate credit line is given in the legends.
2. The editor of the American Journal of Roentgenology has been or will be informed of any proprietary or

commercial interest or conflicts of interest the authors may have that related directly or indirectly to the subject of this article. This information must be noted in the cover letter submitted with the article and disclosed below;

3. The scientific content of radiologic images has not been altered, and that disclosure has been made regarding computer enhancement or other electronic manipulation of radiologic images;

4. The authors have made substantive and specific intellectual contributions to this article and assume full responsibility for its content;

5. The content provided in the article is HIPAA compliant;

6. The article or any version thereof has not been previously published, has not been posted or deposited in any personal or institutional repository or Web site, and is not currently under consideration for publication elsewhere; and

7. All authors are 18 years of age or older.

8. This agreement has been read, understood and signed by all the authors who contributed to the article.

#### DISCLOSURE OF COMMERCIAL INTEREST:

In order to preserve the AJR's tradition of integrity and objectivity, all individuals participating as authors or coauthors of the AJR must appropriately disclose any financial relationships or any other relationship that could pose a real or perceived conflict of interest they or a member of their immediate family have had within the past 12 months with a for-profit or not-for-profit organization that may have an interest in the journal content.

#### DEFINITION OF A FINANCIAL RELATIONSHIP:

Financial relationships are those relationships in which the individual benefits by receiving a salary, royalty, intellectual property rights, consulting fee, honoraria, ownership interest (e.g. stocks, stock options or other ownership interest, excluding diversified mutual funds) or other financial benefit. Financial benefits are usually associated with roles such as employment, management position, independent contractor (including contracted research), consulting, speaking and teaching, membership on advisory committees or review panels, board membership, and other activities from which remuneration benefit is received or expected.

#### Disclosure:

I understand that I am obligated to inform the journal whether I, or a member of my immediate family, have within the past 12 months had a financial interest or other relationship as defined in the paragraph above with a for-profit or not-for-profit organization that may have an interest in the journal content. (Please contact the journal office at [AJRSUBMIT@ARRS.ORG](mailto:AJRSUBMIT@ARRS.ORG) about this activity; include the word "Disclosure" in the Subject line of the e-mail.)

\*\*\*\*\*

#### AUTHORSHIP CRITERIA:

FURTHERMORE, I CERTIFY THAT I MEET THE FOLLOWING CRITERIA FOR AUTHORSHIP:

1. I certify that the content is original and not under consideration elsewhere.
2. I have given final approval of the submitted manuscript.
3. I have participated in one or more aspects of the following:
  - \* Research design
  - \* Data acquisition, analysis and interpretation of data
  - \* Provided draft of manuscript
  - \* Critical revision
  - \* Performed statistical analysis

If the submission is accepted for publication, I give permission for my email address to be published.

\*\*\*\*\*

Thank you for submitting your work to the AJR. If you have any questions about your submission or the peer review process, please do not hesitate to contact us.

Kind regards,

AJR Journal Staff (Peer Review/Publications)

EMAIL TO: [ajrsubmit@arrs.org](mailto:ajrsubmit@arrs.org)

PHONE: [\(703\) 729-3353](tel:(703)729-3353)  
FAX: [\(703\) 729-5913](tel:(703)729-5913)



## ANEXO C - Formato final do artigo científico submetido

**Title:** CT pulmonary densitovolumetry in patients with acromegaly: a comparison between active disease and controlled disease

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Our purpose was to compare the findings of computed tomography (CT) pulmonary densitovolumetry and pulmonary function in patients with active acromegaly and controlled acromegaly and, secondarily, to correlate these findings.

**SUBJECTS AND METHODS:** Eleven patients with active acromegaly, 18 patients with controlled acromegaly and 12 control subjects, all non-smokers, underwent quantification of lung volume using multidetector CT (Q-MDCT) and pulmonary function tests.

**RESULTS:** Patients with active acromegaly had heavier lungs compared to the controls [885 (723-994) vs. 696 (599-769) g,  $p = 0.017$ ]. Patients with active acromegaly had higher amounts of nonaerated compartments than the other two groups [0.37 (0.31 to 0.51) vs. 0.29 (0.08 to 0.34) vs. 0.25 (0.20 to 0.32) % total lung volume (TLV),  $p = 0.039$ ]. Patients with active acromegaly also had higher amounts of poorly aerated compartments than the other two groups, a difference that was observed in both %TLV [3.25 (2.55 to 3.46) vs. 2.24 (1.70-2.56) vs. 1.70 (1.45 to 2.15)  $p = 0.001$ ] and g [82.6 (75.4 -100.2) vs. 63.9 (49.1-80.3) vs. 54.2 (42.2-59.2),  $p = 0.0001$ ]. TLV, as measured by inspiratory Q-MDCT, correlated significantly with total lung capacity ( $r_s = 0.742$ ,  $p = 0.0001$ ), while TLV measured using expiratory Q-MDCT correlated significantly with functional residual capacity ( $r_s = 0.606$ ,  $p = 0.0005$ ).

**CONCLUSIONS:** Patients with active acromegaly have heavier lungs and greater amounts of nonaerated and poorly aerated compartments. There is a relationship between the findings of CT pulmonary densitovolumetry and pulmonary function test parameters.

**Keywords:** acromegaly; CT densitovolumetry; quantitative radiology; segmentation; respiratory function tests

## **INTRODUCTION**

Acromegaly is an endocrine disease of insidious onset, most common in patients between 30 and 50 years old, without gender predilection. It is caused by lasting exposure to high levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-I), determining cardiovascular, respiratory and neoplastic changes [1]. Both GH and IGF-I are the classic and the most important hormonal parameters for the diagnosis of acromegaly. They are currently the most widely accepted measures for monitoring the response to treatment and disease activity. Several studies have linked hormonal control in acromegalic patients to a lower mortality rate and comorbidity reduction [2, 3].

Mortality from respiratory disease is approximately three times higher in acromegalic patients than that observed in healthy subjects. It is estimated that respiratory involvement accounts for 25% of all deaths that occur in this patient group [1, 2, 4, 5]. Interestingly, acromegaly duration does not appear to have any significant influence on the overall mortality of these patients and, in particular, on pulmonary disease; however, some studies have correlated respiratory system involvement with disease activity [2, 6]. There are several studies that discuss the changes in lung volume in acromegalic patients and the relationship between the increases in GH and alveolar growth in these patients, which reinforces the importance of new studies on disease activity [5, 7].

Although there have been few studies evaluating pulmonary function in acromegalic patients, subclinical hypoxemia, increased lung volume, reduced respiratory muscle strength and lower airway involvement have all been observed in the lungs of these individuals [1, 5,

8, 9]. In regards to imaging, new studies and methods have been proposed. It is known that computed tomography (CT) is a good tool for the early diagnosis of pulmonary involvement in various systemic diseases [10, 11]. Quantification of volume is particularly effective using multidetector CT (MDCT), which is more accurate in predicting lung function and estimating regional volumes in different compartments, thus providing more information than classical methods [10, 12, 13].

Experimentally, the expression and activity levels of GH and IGF-I have been investigated in various types of human and rodent respiratory cells, and there is evidence that these two hormones exert proliferative effects on both smooth muscle and lung cells [5, 14–17]. Studies using muscle biopsy have demonstrated segmental fiber degeneration, small-cell infiltration foci, membrane thickening and variable degrees of hypertrophy involving type I and II fibers [5].

In view of the importance of pulmonary involvement in acromegaly, several morphological and functional parameters relating to lung disease require further study to be incorporated as additional markers of disease activity. We hypothesized that the histopathological changes that occur in the acromegalic lung as a result of the actions of GH and IGF-I may lead to an increase in the average density of lung parenchyma and may thus have an impact on lung function. Thus, this study aimed to compare the findings of pulmonary densitovolumetry and pulmonary function in patients with active and controlled acromegaly and, secondarily, to correlate these findings.

## **METHODS**

Between June 2012 and July 2014, a cross-sectional study of 37 patients with acromegaly was performed. Subjects were over 18 years of age and were regularly seen at Clementino Fraga Filho University Hospital of the Federal University of Rio de Janeiro. All patients had a

diagnosis of suspected disease due to clinical characteristics. The diagnosis was confirmed based on high levels of non-suppressed GH falling to levels below 0.4 ng / mL after an oral glucose tolerance test or IGF-I levels above the upper limit of the normal range [18, 19]. Later, the patients were subdivided into "active disease" and "controlled disease" groups according to serum IGF-I levels. Patients were considered to have controlled acromegaly when IGF-I levels were within the reference values adjusted for age and when their basal GH level was < 1 ng / mL; otherwise, they were considered to have active acromegaly [19]. Smoking and comorbidities not related to acromegaly that could interfere with the results of the Q-MDCT and pulmonary function tests were considered exclusion criteria. There was also a control group of individuals who were invited to undergo pulmonary function tests after having already had chest CT in our service for other reasons. This group consisted of 17 subjects (11 females) who also met the inclusion and exclusion criteria. All participants signed the consent form, and the protocol was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Rio de Janeiro under number 234,362.

### **Pulmonary function testing**

The pulmonary function tests consisted of spirometry, body plethysmography, diffusing capacity for carbon monoxide (DLco), respiratory muscle strength, and forced oscillation technique. Measurements were conducted using an HD CPL (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, USA) following the standards for the procedure and interpretation [20]. To perform the forced oscillation technique (FOT), the pressure input was measured using a Honeywell 176 PC pressure transducer (Microswitch, Boston, MA, USA), and the airway flows were measured using a screen pneumotachometer coupled to a similar transducer with a matched frequency response. The pulmonary function testing results were expressed as the percent of the predicted values for the Brazilian population [21–24].

### **Densitovolumetry**

The CT images were acquired using a 64-channel helical CT scanner (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) during inspiration and expiration without the use of contrast medium and using the following parameters: reading time set to 4 s; X-ray tube current of 458 mA; and voltage of 120 kVp. Each image acquisition consisted of a block with 2-mm-thick cross sections separated by 1 mm, and the images were represented by a square matrix of 768 rows and 768 columns.

Lung parenchyma segmentation was performed, and the images were exported to software (CT-Processing) written in Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA) developed at the Laboratory of Respiration Physiology of the Carlos Chagas Filho Institute of Biophysics of the Federal University of Rio de Janeiro. After this entire process, it was possible to perform lung densitometry using Q-MDCT.

Total lung volume (TLV), total air volume (TAV), and total lung mass (TLM) were calculated considering only the image contained within the region of interest (lung parenchyma). TLV (i.e., the sum of air plus tissue volume) was calculated as follows:  $([\text{size of the pixel}]^2 \times \text{slice thickness} \times \text{total number of pixels of the region of interest for the whole lung})$ . Weight of the lungs was calculated as  $([1 - \text{CT} / -1000] \times [\text{size of the pixel}]^2 \times \text{slice thickness} \times \text{total number of pixels of the region of interest for the whole lung})$  [25, 26]. A frequency distribution histogram was then created of the voxels as a function of density in Hounsfield units (HU). The histogram was then divided into compartments ranging between -1000 and +100 HU. The images were analyzed for calculation of percentages of hyperaerated (-1000 to -900 HU), normally aerated (-900 to -500 HU), poorly aerated (-500 to -100 HU), and nonaerated (-100 to +100 HU) compartments in TLV (Fig. 1) [25, 26].

## Data analysis

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a homogeneidade da amostra; caso um número significativo de variáveis não tiverem distribuição normal, testes não paramétricos foram selecionados. Os valores de mediana e intervalo interquartil ou de frequências (percentuais) foram utilizados para expressar os resultados. The Mann-Whitney test and the Fisher's exact test foram utilizados para comparar as variáveis numéricas e variáveis categóricas, respectivamente. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para investigar associações. A análise dos dados foi realizada utilizando SAS 6.11 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). O nível de significância estatística foi estabelecido em  $p < 0.05$ .

## Results

Eight of the 37 initially recruited acromegalic patients were excluded for the following reasons: refusal to participate in the study (4) and inability to reach the acceptability criteria in pulmonary function tests (2). Of the 29 study participants, 11 had active acromegaly and 18 had controlled acromegaly. When compared to control subjects, acromegalic patients did not differ regarding age, gender or height ( $p < 0.05$  for all). The general characteristics of acromegalic patients with active disease and controlled disease and the control group are outlined in Table 1.

In inspiratory Q-MDCT, patients with active acromegaly exhibited heavier lungs compared to control subjects [885 (723-994 vs. 696 (599-769) g,  $p = 0.017$ ]. We observed that patients with active acromegaly had greater amounts of nonaerated compartments compared to patients with controlled acromegaly and control subjects [0.37 (0.31 to 0.51) vs. 0.29 (0.08 to 0.34) vs. 0.25 (0.20 to 0.32) % TLV,  $p = 0.039$ ]. Patients with active acromegaly also had higher amounts of poorly aerated compartments than the other two groups, a

difference that was observed when calculated in mL [130 (118–161) vs. 102 (78–125) vs. 83 (65–91),  $p = 0.0001$ ], % TLV [3.25 (2.55–3.46) vs. 2.24 (1.70–2.56) vs. 1.70 (1.45–2.15),  $p = 0.001$ ], and g [82.6 (75.4–100.2) vs. 63.9 (49.1–80.3) vs. 54.2 (42.2–59.2),  $p = 0.0001$ ].

Patients with active acromegaly also had higher amounts of poorly aerated compartments compared to controls when calculated in % TLM [10.5 (8.97–13.4) vs. 7.25 (6.35 to 8.40)  $p = 0.004$ ].

In expiratory Q-MDCT, patients with active acromegaly had heavier lungs than patients with controlled disease and control subjects [899 (718–988) vs. 793 (741–903) vs. 637 (536–736) g,  $p = 0.007$ ]. Patients with active acromegaly had higher amounts of nonaerated compartments than the other two groups, a difference that was observed when calculated in mL [47.3 (37.4–66.1) vs. 32.7 (15–59.4) vs. 10.2 (8.39–11.7),  $p = 0.0006$ ], % TLV [2.13 (1.62–2.42) vs. 1.33 (0.58–2.60) vs. 0.52 (0.31–0.63),  $p = 0.007$ ], g [46.6 (37–65.4) vs. 32.3 (14.6–58.7) vs. 9.92 (8.15–11.4),  $p = 0.0006$ ], and % TLM [5.70 (4.92–6.08) vs. 4.26 (1.91–6.33) vs. 1.51 (1.13–1.78),  $p = 0.002$ ]. Table 2 and Figs. 2 and 3 show a comparison of the inspiratory and expiratory CT findings between patients with active acromegaly, controlled acromegaly, and control subjects.

In regards to the control group, we observed that patients with controlled disease had higher forced vital capacity (FVC) values (%) [114 (109.8–122.5) vs. 102 (96.5–106.5),  $p = 0.001$ ], forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>, %) [110 (103–120.3) vs. 103 (94.5–106),  $p = 0.037$ ], and functional residual capacity (FRC, %) [88 (83.8–99.5) vs. 74 (70–85),  $p = 0.024$ ]. When compared to controls, acromegalic patients (active disease and controlled disease) showed higher TLC values (%) [109 (94–115) vs. 109 (103–119.5) vs. 93 (87–101.5),  $p = 0.0007$ ], RV (%) [116 (82–135) vs. 109.5 (97.8–121) vs. 74 (56–94),  $p = 0.0002$ ], and RV/TLC [32.8 (28.4–40.4) vs. 33.4 (30.6–38.9) vs. 25.4 (17.9–33.2),  $p = 0.011$ ]. We also observed that patients with active acromegaly exhibited higher mean reactance (X<sub>m</sub>) values

relative to both patients with controlled acromegaly and the control group [0.849 (0.651–0.938) vs. 0.440 (0.149–0.726) vs. 0.489 (0.083–0.740) cmH<sub>2</sub>O/L/s<sup>2</sup>,  $p = 0.039$ ]. Table 3 and Fig. 4 show a comparison between patients with active acromegaly, patients with controlled acromegaly, and the control group according to the pulmonary function tests.

We also evaluated the correlations between the serum levels of GH and IGF-I, pulmonary densitovolumetry findings, and the pulmonary function test parameters of the patients with acromegaly. The poorly aerated compartment measured in inspiratory CT was significantly correlated with GH and IGF levels ( $r_s = 0.407$ ,  $p = 0.029$ ;  $r_s = 0.467$ ,  $p = 0.011$ , respectively) (Fig. 4). TLV as measured by inspiratory Q-MDCT was significantly correlated with total lung capacity ( $r_s = 0.742$ ,  $p = 0.0001$ ), while TLV measured using expiratory Q-MDCT was significantly correlated with FRC ( $r_s = 0.606$ ,  $p = 0.0005$ ) (Fig. 5). We also observed significant correlations of TLV measured in inspiratory Q-MDCT with resonance frequency (Fr;  $r_s = -0.669$ ,  $p = 0.0001$ ) and Xm ( $r_s = 0.514$ ,  $p = 0.004$ ) (Fig. 6).

## DISCUSSION

The main findings of this study were as follows: (1) patients with active acromegaly have heavier lungs than control subjects; (2) patients with active acromegaly have greater amounts of nonaerated and poorly aerated compartments than patients with controlled acromegaly and control subjects; (3) acromegalic patients have higher lung volumes, as measured by pulmonary function tests; (4) the non-homogeneity of the respiratory system is greater in those with active acromegaly; and (5) there are significant correlations between the inspiratory and expiratory Q-MDCT findings and pulmonary function test parameters.

Both FOT and Q-MDCT may more accurately describe the effects of acromegaly on the respiratory system. However, as with any other method of investigation, it is necessary to eliminate confounding factors that may compromise the interpretation of the study results.



Thus, we included only non-smokers to eliminate the effects that smoking can have on the respiratory systems of these individuals from the points of view of FOT (obstructive disorder) and Q-MDCT (emphysema). As expected, we observed that patients with acromegaly had higher body mass indices (BMIs) than control subjects. This difference is explained by the fact that GH counteracts the effects of insulin on both glucose and lipid metabolism and causes anabolic interactions in protein metabolism [5, 27].

Q-MDCT is accurate in estimating regional volumes in different compartments and can even determine lung air and non-air contents, thus providing quite accurate information on both the weight of the organ and its compartments [13, 28]. This study showed that acromegalic patients have heavier lungs than control subjects. Even more important, we observed that patients with active acromegaly have heavier lungs in inspiratory CT than those with controlled acromegaly. Also in line with these findings, we observed that there was a significant correlation between GH and IGF-I levels and poorly aerated compartments evaluated in inspiratory CT. Based on these findings, we believe that the proliferative effects of GH and IGF-I on pulmonary cytoarchitecture can explain, at least in part, the weight increase of lung tissue in patients with acromegaly [29].

This study showed an increase in the average density of lung parenchyma in acromegalic individuals, particularly in the group with active acromegaly, which was expressed by increased nonaerated and poorly aerated compartments. These findings are in line with other studies showing histopathological changes compatible with cell proliferation in acromegaly. Interestingly, in rodent studies, Lobie et al. [30] have shown that GH and IGF-I have direct effects on both smooth muscle cells and the lungs through interactions with cognate receptors. Fryburg et al. [29] noted that both GH and IGF-I have the capacity to increase the synthesis of type I and II collagen fibers and mucopolysaccharides.

Radiologically, the increase in the average density of lung parenchyma may represent areas of

pulmonary consolidation or ground-glass opacities, which are determined by substantial increases in cells at both the alveolar and the pulmonary interstitium levels [25, 26].

We observed an increase in both TLC and RV in acromegalic patients compared to control subjects. Similarly to these findings, Evans et al. [31] and Melmed et al. [3] reported increases in lung volume using pulmonary function tests. The cause of increased static lung volumes in acromegalic patients has been discussed in the literature, and while some studies point to alveolar hyperplasia, others point to a growth in the number of alveoli [7, 8, 32]. More recently, García-Río et al. [8] observed a reduction in lung compliance and increased lung recoil pressure after hormonal control of the disease. According to these authors, the observed pathophysiological findings suggest that alveolar hyperplasia in patients with acromegaly is the main mechanism for the increase in lung volume.

In this study, using FOT, we observed that acromegalic patients had higher Rf values and lower Xm values compared to controls, which is classically related to the inhomogeneity of the respiratory system [33]. Melmed et al. [3] demonstrated that acromegaly determines various abnormalities of the respiratory system, causing individuals to develop anatomical distortion of craniofacial and thoracic bones, altered lung volumes and decreased activity of the respiratory muscles. García-Río et al. [8] demonstrated that an increase in lung distensibility and increased transpulmonary pressure can lead to heterogeneity of the respiratory system. We believe that the vast involvement of the respiratory system in acromegaly, ranging from tracheal and upper airway involvement to parenchymal and small airway involvement, in addition to alveolar hypertrophy [34], may at least partially explain the system's loss of homogeneity. It is also worth mentioning that there is a possible effect directly related to GH and IGF-I levels because we observed less homogeneity in patients with active acromegaly than in those with controlled acromegaly.

We observed that there were correlations between the pulmonary densitovolumetry findings and the pulmonary function test parameters. TLV obtained using inspiratory densitovolumetry showed a significant correlation with TLC, while TLV obtained using expiratory densitovolumetry showed a significant correlation with FRC. TLC measured by body plethysmography represents the entire volume of gas within the thorax, and TLV obtained using inspiratory CT represents the total lung volume measured by densitovolumetry, which ultimately represents the total amount of air in the lung after a maximal inspiration. FRC measured by body plethysmography represents the volume of gas at the end of a maximal expiration, and TLV obtained using expiratory CT represents the total amount of air in the lungs after a maximal expiration. Although these measures are obtained using different diagnostic methods, the physiological and conceptual similarity between them means that both Q-MDCT and body plethysmography can be used as important tools for monitoring these patients.

The strength of this study is that it is the first to evaluate the effects of GH in patients with active acromegaly and controlled acromegaly on both the structure and function of the lungs. Moreover, it is the first study to use CT pulmonary densitovolumetry and to correlate the results with pulmonary function. The small number of patients in the subgroups should be considered a limitation of the study, but we were careful to eliminate confounding factors such as smoking. We also believe that histopathology could reinforce the findings of this study by providing a more detailed analysis of lung microarchitecture. Despite these limitations, we believe that our results justify the conduction of further studies using CT pulmonary densitovolumetry and pulmonary function tests for patients with acromegaly, which could increase our understanding of the pathophysiological mechanisms related to lung involvement in acromegaly.

In conclusion, this study shows that patients with active acromegaly have heavier lungs and greater amounts of nonaerated and poorly aerated compartments. In lung function tests, patients with active acromegaly also show greater heterogeneity of the respiratory system. Furthermore, there is a relationship between the CT pulmonary densitovolumetry findings and pulmonary function test parameters in acromegaly. Although the nature of our results demands further investigation, our data suggest that both CT pulmonary densitovolumetry and pulmonary function tests can be used as useful tools for acromegalic patients by assisting in the prediction of disease activity.

#### **ETHICAL STANDARDS**

The experiments are in accordance with the current laws of the Brazil.

#### **CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

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

#### **REFERENCES**

1. Melmed S (2001) Acromegaly and cancer: not a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2929–2293
2. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:2730–2734

3. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1509–1517
4. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, et al. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993; 86:293–299
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25:102–152
6. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly - correlation to disease activity. *Sleep Breath.* 2012; 16:1247–1253
7. Donnelly PM, Grunstein RR, Peat JK, et al. Large lungs and growth hormone: an increased alveolar number? *Eur Respir J.* 1995; 8:938–947
8. García-Río F, Pino JM, Díez JJ, et al. Reduction of lung distensibility in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:852–857
9. Harrison BD, Millhouse KA, Harrington M, et al. Lung function in acromegaly. *Q J Med.* 1978; 47:517–532
10. Stern EJ, Frank MS. CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *Am J Roentgenol.* 1994; 162:791–798
11. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology.* 2000; 214:831–836
12. Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J.* 2001; 18:720–730

13. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, et al. Quantitative assessment of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease using inspiratory and expiratory volumetric MDCT. *Am J Roentgenol.* 2008; 190:762–769
14. Hill DJ, Riley SC, Bassett NS, et al. Localization of the growth hormone receptor, identified by immunocytochemistry, in second trimester human fetal tissues and in placenta throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75:646–650
15. Lobie PE, Garcia-Aragon J, Wang BS, et al. Cellular localization of the growth hormone binding protein in the rat. *Endocrinology.* 1992; 130:3057–3065
16. Zogopoulos G, Figueiredo R, Jenab A, et al. Expression of exon 3-retaining and -deleted human growth hormone receptor messenger ribonucleic acid isoforms during development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:775–782
17. Allen JT, Bloor CA, Kedia RK, et al. Expression of growth hormone-releasing factor, growth hormone, insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in human lung. *Neuropeptides.* 2000; 34:98–107
18. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:526–529
19. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3141–3148
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26:319–338
21. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32:703–717
22. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32:719–727

23. Neder JA, Andreoni S, Peres C, et al. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res.* 1999; 32:729–737
24. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007; 33:397–406
25. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1701–1711
26. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, et al. Pressure support ventilation and biphasic positive airway pressure improve oxygenation by redistribution of pulmonary blood flow. *Anesth Analg.* 2009; 109:856–865
27. Schmid C, Goede DL, Hauser RS, et al. Increased prevalence of high body mass index in patients presenting with pituitary tumours: severe obesity in patients with macroprolactinoma. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136:254–258
28. Gabe LM, Baker KM, van Beek EJ, et al. Effect of segmental bronchoalveolar lavage on quantitative computed tomography of the lung. *Acad Radiol.* 2011; 18:876–884
29. Fryburg DA, Gelfand RA, Barrett EJ. Growth hormone acutely stimulates forearm muscle protein synthesis in normal humans. *Am J Physiol.* 1991; 260:E499–504
30. Lobie PE, Garcia-Aragon J, Wang BS, et al. Cellular localization of the growth hormone binding protein in the rat. *Endocrinology.* 1992; 130:3057–3065
31. Evans CC, Hipkin LJ, Murray GM. Pulmonary function in acromegaly. *Thorax.* 1977; 32:322–327
32. Brody JS, Fisher AB, Gocmen A, et al. Acromegalic pneumomegaly: lung growth in the adult. *J Clin Invest.* 1970; 49:1051–1060

33. Miranda IA, Dias Faria AC, Lopes AJ, et al. On the respiratory mechanics measured by forced oscillation technique in patients with systemic sclerosis. *PLoS One*. 2013; 8:e61657
34. Camilo GB, Guimarães FS, Silva DP, et al. Pulmonary function testing and chest tomography in patients with acromegaly. *Multidiscip Respir Med*. 2013; 8:70



## TABLES

**TABLE 1** General characteristics of acromegalic patients and healthy individuals

Variable	Active acromegaly (n=11)	Controlled acromegaly (n=18)	Control group (n=17)	p value
<b>Demographic data</b>				
Age (years)	45 (32–57)	51.5 (45.5–59.3)	41 (29–52)	0.062
Female sex (%)	7 (63.6)	13 (72.2)	11 (35.3)	0.85
Weight (kg)	102.7 (77–105)	80 (71.3–90.3)	76 (63.5–87)	<b>0.042**</b>
Height (cm)	168 (161–180)	163.3 (155.4–168.5)	167 (160.5–170)	0.37
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	32.6 (27.5–37.9)	32.5 (27.2–33.4)	27.2 (23.4–31.3)	<b>0.033***</b>
<b>Clinical data</b>				
Time since diagnosis of disease (months)	72 (15–108)	109.5 (63–152.3)	-	0.087
GH (µg/L)	3.0 (2.0–4.3)	0.60 (0.37–1.05)	-	<b>0.0002*</b>
IGF-I (µg/L)	741 (367–859)	186.5 (160.5–222.5)	-	<b>0.0001*</b>
IGF-I (% ULNV)	241 (141–353)	83 (68–94)	-	<b>0.0001*</b>

Note—Values are presented as median (interquartile range) or number (%). GH = growth hormone, IGF-I = insulin-like growth factor I, ULNV = upper limit normal value.

\*A≠B; \*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C

**TABLE 2** Variables of inspiratory and expiratory CT according to the group

Variable	Inspiratory CT				Expiratory CT			
	Active acromegaly (n=11)	Controlled acromegaly (n=18)	Control group (n=17)	p value	Active acromegaly (n=11)	Controlled acromegaly (n=18)	Control group (n=17)	p value
TLV (ml)	4616 (3760–5005)	4645 (4102–5712)	4264 (3721–5287)	0.60	2388 (1981–3083)	2450 (2277–2904)	1963 (1372–3225)	0.31
TAV (ml)	3760 (3067–4109)	3951 (3368–4869)	3653 (3170–4606)	0.60	1673 (1134–1973)	1687 (1461–1988)	1345 (836–2527)	0.46
TLM (g)	885 (723–994)	779 (639–858)	696 (599–769)	<b>0.017**</b>	899 (718–988)	793 (741–903)	637 (536–736)	<b>0.007*****</b>
Non (ml)	15.3 (9.82–24.1)	13.1 (3.68–19.1)	12.2 (7.61–15.5)	0.34	47.3 (37.4–66.1)	32.7 (15–59.4)	10.2 (8.39–11.7)	<b>0.0006*****</b>
Poor (ml)	130 (118–161)	102 (78–125)	83 (65–91)	<b>0.0001*****</b>	352 (212–516)	301 (209–433)	243 (100–291)	0.081
Norm (ml)	3741 (2984 – 4021)	3288 (2868–3649)	2861 (2605–3375)	0.071	1788 (1411–2445)	2072 (1796–2390)	1706 (1084–2752)	0.51
Hyper (ml)	769 (544 – 863)	1124 (759–2178)	1152 (947–1930)	0.11	74.9 (29.1–285.3)	90.6 (39.4–129.4)	34.4 (16.3–363.3)	0.63
Non (%TLV)	0.37 (0.31–0.51)	0.29 (0.08–0.34)	0.25 (0.20–0.32)	<b>0.039*****</b>	2.13 (1.62–2.42)	1.33 (0.58–2.60)	0.52 (0.31–0.63)	<b>0.007*****</b>
Poor (%TLV)	3.25 (2.55–3.46)	2.24 (1.70–2.56)	1.70 (1.45–2.15)	<b>0.001*****</b>	16.1 (6.82–25.4)	12.6 (8.60–17.2)	12.8 (3.16–18.1)	0.72
Norm (%TLV)	80.3 (74.7–82.8)	73.3 (59.7–79.2)	68.5 (57.1–77.7)	0.079	78.4 (69.8–80.4)	82.2 (77.6–86)	83.9 (80.4–85.3)	0.077
Hyper (%TLV)	17.0 (13.7–21)	24.1 (18.3–38.7)	29.7 (19.7–40.4)	<b>0.047*</b>	2.43 (1.54–6.86)	3.73 (1.75–4.62)	1.58 (1.03–11.2)	0.78
Non (g)	15.0 (9.57–23.6)	12.8 (3.48–18.8)	11.9 (7.40–15.2)	0.33	46.6 (37–65.4)	32.3 (14.6–58.7)	9.92 (8.15–11.4)	<b>0.0006*****</b>
Poor (g)	82.6 (75.4 –100.2)	63.9 (49.1–80.3)	54.2 (42.2–59.2)	<b>0.0001*****</b>	222 (132–321)	184 (135–273)	144 (63–174)	0.073
Norm (g)	726 (590 –760)	613 (529–665)	512 (448–655)	<b>0.010*****</b>	562 (432–733)	586 (492–625)	489 (365–600)	0.43
Hyper (g)	51.1 (38.4–62.9)	80.2 (52.6–145.3)	80.7 (64.4–130.3)	0.15	4.82 (1.53–19.9)	6.15 (2.57–8.78)	2.06 (0.91–24.7)	0.66
Non (%TMV)	1.89 (1.57–2.38)	1.69 (0.45–2.42)	1.57 (1.26–2.14)	0.53	5.70 (4.92–6.08)	4.26 (1.91–6.33)	1.51 (1.13–1.78)	<b>0.002*****</b>
Poor (%TMV)	10.5 (8.97–13.4)	8.41 (7.58–9.93)	7.25 (6.35–8.40)	<b>0.004**</b>	27.6 (16.1–37.7)	23 (17.8–29)	22.8 (9.16–28.8)	0.72

Norm (%TMV)	81.5 (76.8–82.3)	79.1 (69.5–84.1)	77.8 (69.4–82.3)	0.73	65.1 (56.3–76)	72.7 (61–77.6)	75.4 (69.3–85.9)	0.080
Hyper (%TMV)	6.51 (4.74–7.86)	10.4 (7.68–18.9)	13.8 (7.96–18.9)	<b>0.033*</b>	0.43 (0.21–1.81)	0.80 (0.33–1.13)	0.28 (0.16–3.55)	0.83

Note–Values are presented as median (interquartile range) or number (%). TLV = total lung volume, TAV = total air volume, TLM = total lung mass, Non = nonaerated compartment, Poor = poorly aerated compartment, Norm = normally aerated compartment, Hyper = hyperaerated compartment.

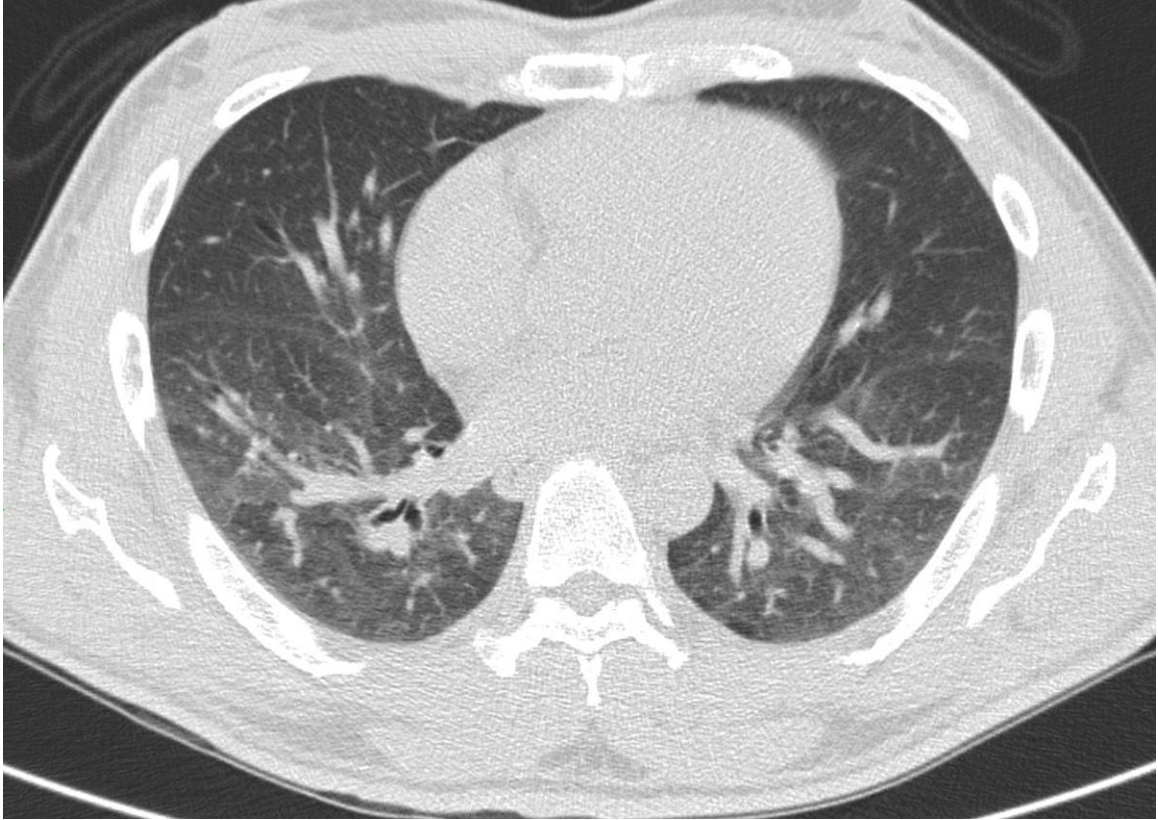
\*A≠B; \*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C

**TABLE 3** Variables of pulmonary function tests according to the group

Variable	Active acromegaly (n=11)	Controlled acromegaly (n=18)	Control group (n=17)	<i>p</i> value
<b>Spirometry</b>				
FVC (%)	112 (89–115)	114 (109.8–122.5)	102 (96.5–106.5)	<b>0.001****</b>
FEV <sub>1</sub> (%)	102 (86–115)	110 (103–120.3)	103 (94.5–106)	<b>0.037****</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	82.4 (74.2–85)	78.8 (76.3–81.9)	82.3 (79–87.3)	0.102
FEFmax (%)	98 (81–104)	104.5 (90–127)	93 (84–127.5)	0.573
<b>Body plethysmograph</b>				
TLC (%)	109 (94–115)	109 (103–119.5)	93 (87–101.5)	<b>0.0007***</b>
FRC (%)	97 (71–114)	88 (83.8–99.5)	84 (74–85)	<b>0.024****</b>
RV (%)	116 (82–135)	109.5 (97.8–121)	84 (76–94)	<b>0.0002***</b>
RV/TLC	32.8 (28.4–40.4)	33.4 (30.6–38.9)	25.4 (17.9–33.2)	<b>0.011***</b>
Raw (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.64 (2.02–3.42)	2.45 (1.44–3.76)	1.64 (1.39–2.13)	0.063
<b>Diffusing capacity</b>				
DLco (%)	99 (91–120)	107 (95.2–113.5)	107 (94.5–114)	0.900
DLco /VA (%)	113 (90–126)	106 (88.5–122)	111 (104–128.5)	0.285
<b>Respiratory muscle strength</b>				
MIP (%)	57 (38–67)	57.5 (45–93)	76 (55.5–87.5)	0.178
MEP (%)	53 (41–64)	52 (35–65.7)	62 (52.5–67.5)	0.333
<b>Forced oscillation technique</b>				
R0 (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	3.03 (2.00–5.16)	2.43 (2.26–3.49)	3.08 (2.26–3.77)	0.712
Rm (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	2.92 (1.86–4.20)	2.44 (2.14–3.16)	3.00 (2.13–3.24)	0.727
S (cmH <sub>2</sub> O/L/s <sup>2</sup> )	-28.8 (-88.2–10.9)	-19.8 (-31.5–7.06)	-21.1 (-42.3–6.25)	0.475
Fr (Hz)	8.89 (8.48–11.3)	11.4 (9.01–15.4)	11.4 (9.05–17.6)	0.089
Xm (cmH <sub>2</sub> O/L/s <sup>2</sup> )	0.849 (0.651–0.938)	0.440 (0.149–0.726)	0.489 (0.083–0.740)	<b>0.039*****</b>
Cdyn (L/cmH <sub>2</sub> O)	0.020 (0.012–0.028)	0.018 (0.011–0.022)	0.017 (0.013–0.025)	0.818
Zrs4Hz (cmH <sub>2</sub> O/L/s)	3.42 (2.07–5.67)	3.36 (2.80–4.94)	3.46 (2.92–4.75)	0.983

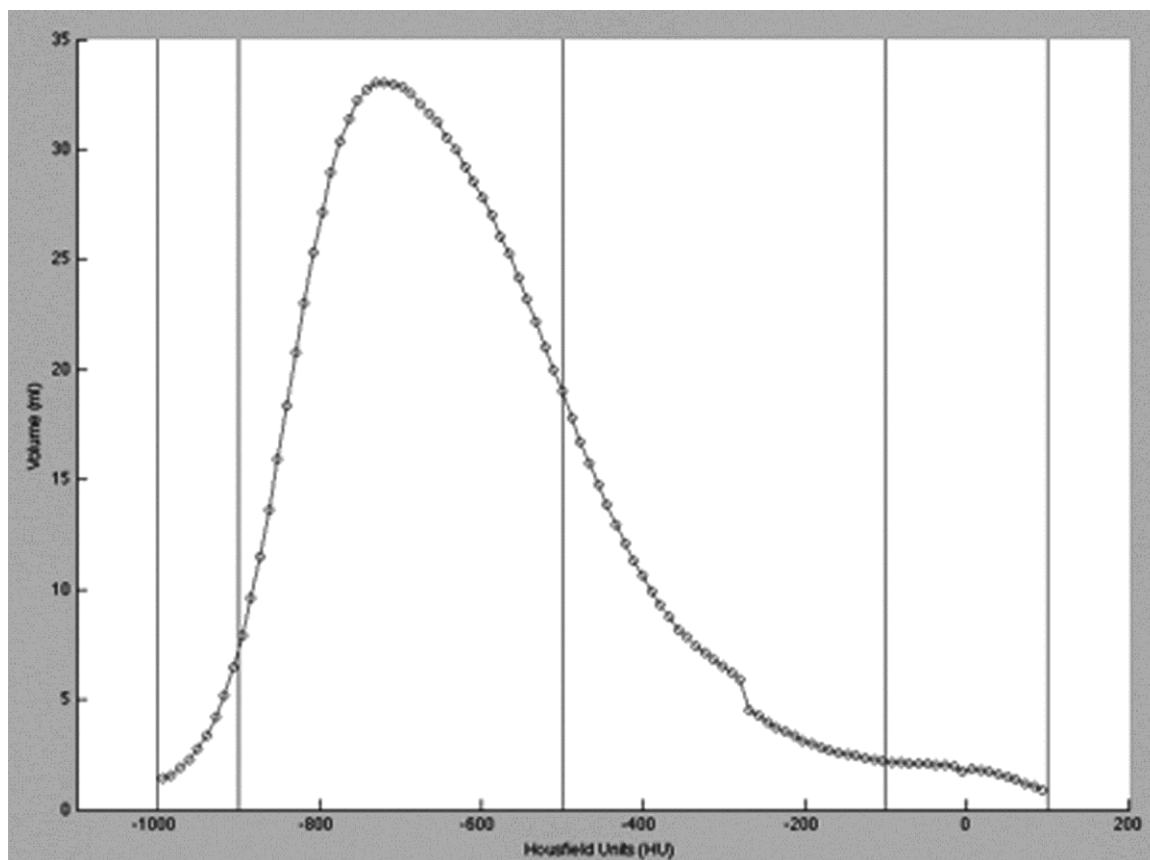
Note—Values are presented as median (interquartile range) or number (%). FVC = forced vital capacity, FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in 1 second, FEFmax = maximum forced expiratory flow, TLC = total lung capacity, FRC = functional residual capacity, RV = residual volume, Raw = airway resistance, DLco = diffusing capacity for carbon monoxide, VA = alveolar volume, MIP = maximal inspiratory pressure, MEP = maximal expiratory pressure, R0 = intercept resistance, Rm = mean resistance, S = resistance curve angular coefficient, Fr = resonant frequency, Xm = mean reactance, Cdyn = dynamic compliance of the respiratory system, Zrs4Hz = impedance module at 4 Hz.

\*A≠B; \*\*A≠C; \*\*\*A,B≠C; \*\*\*\*B≠C; \*\*\*\*\*A≠B,C; \*\*\*\*\*A≠B≠C

**FIGURE LEGENDS****Fig. 1A**

**Fig. 1B**

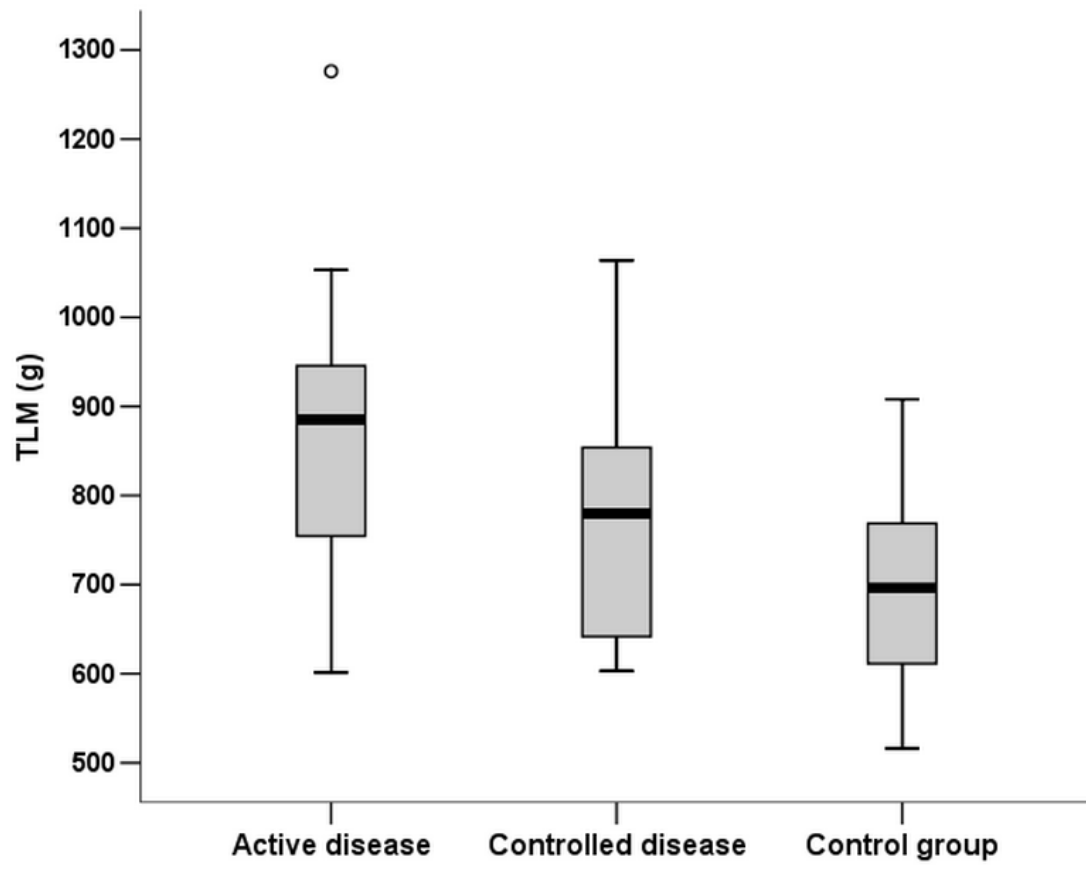
Fig. 1C

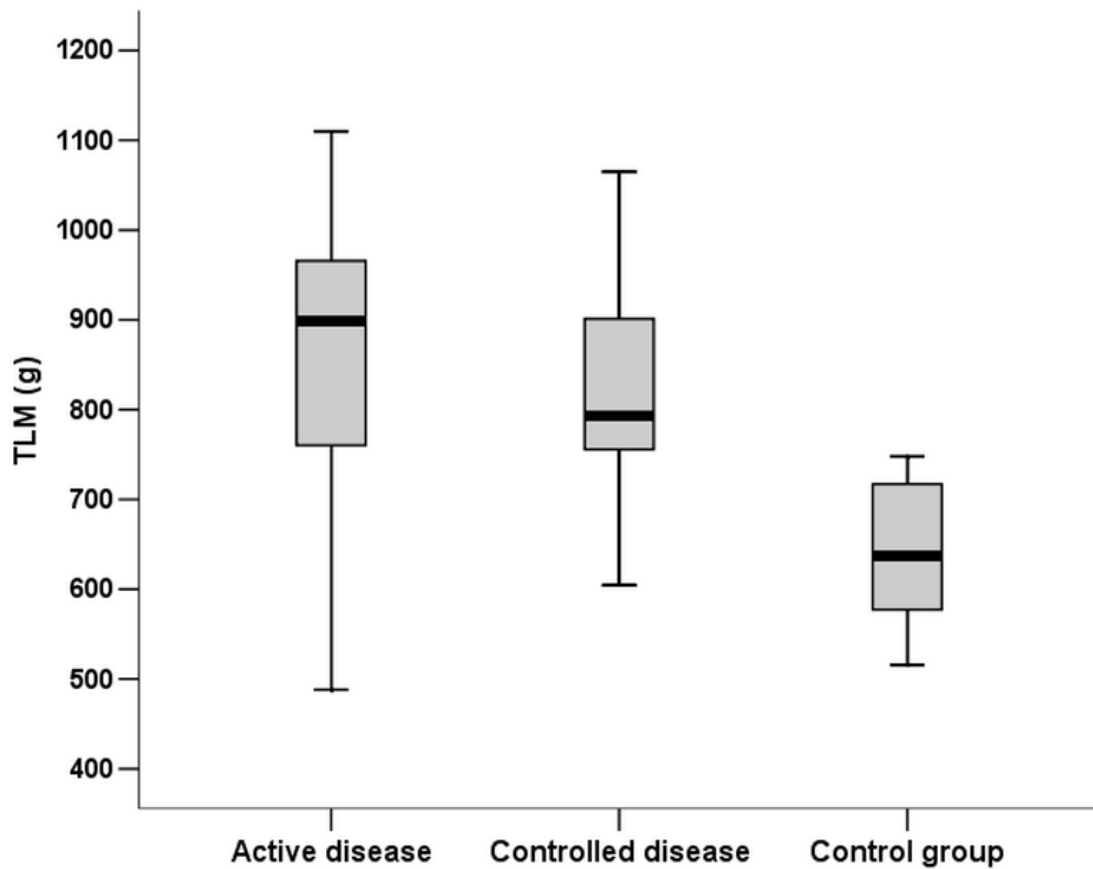


**Fig. 1. 53-year-old woman with active acromegaly. A,** End-expiratory transversal chest CT-scan slice presenting ground-glass opacity in dorsal regions. **B,** Three-dimensional representation of the lungs reconstructed from the binary matrix region of interest shows poorly aerated areas (dark gray). **C,** Histogram of the frequency of occurrence of voxels: the poorly aerated areas are located between  $-500$  to  $-100$  HU.



Fig. 2A



**Fig. 2B**

**Fig. 2.** Box plots (median, 1st and 3rd quartiles, minimum and maximum) of total lung mass (TLM) according to the group. In inspiratory Q-MDCT, significant difference ( $p = 0.017$ ) was found between the patients with active acromegaly and control group (**A**). In expiratory Q-MDCT, significant difference ( $p = 0.002$ ) was found between the patients with acromegaly (both active and controlled) and control group (**B**).

Fig. 3A

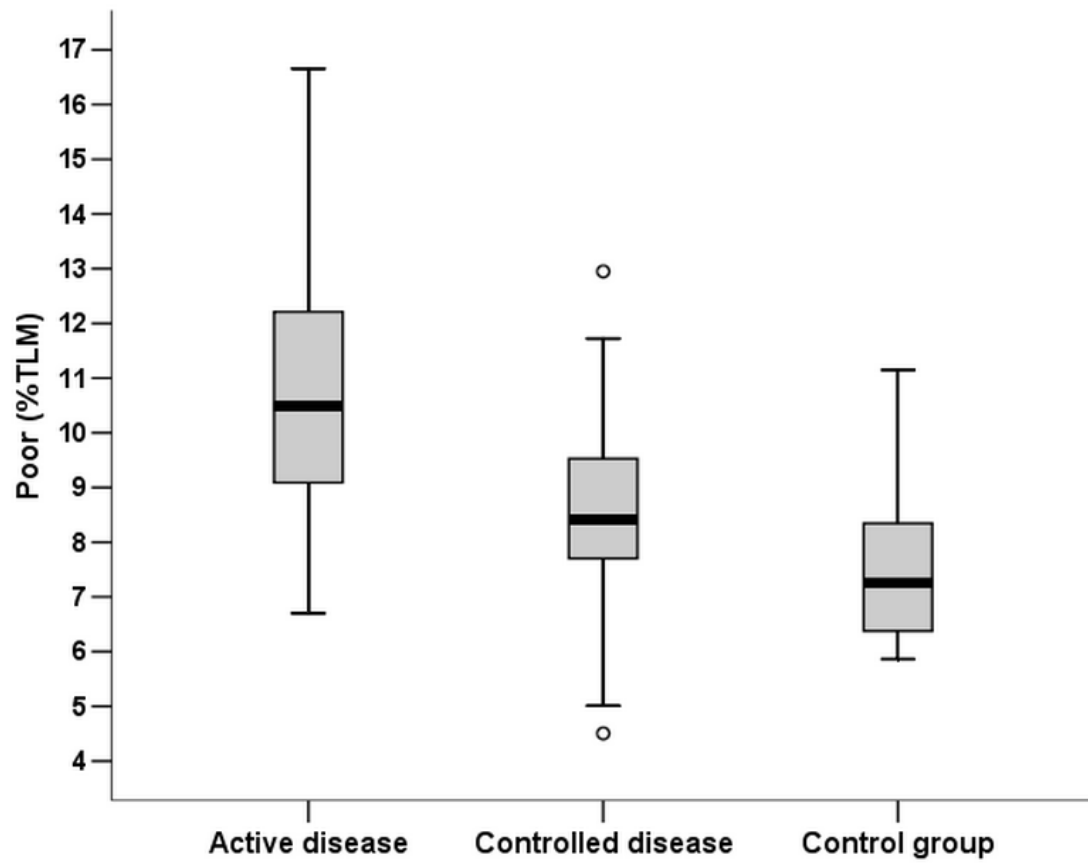
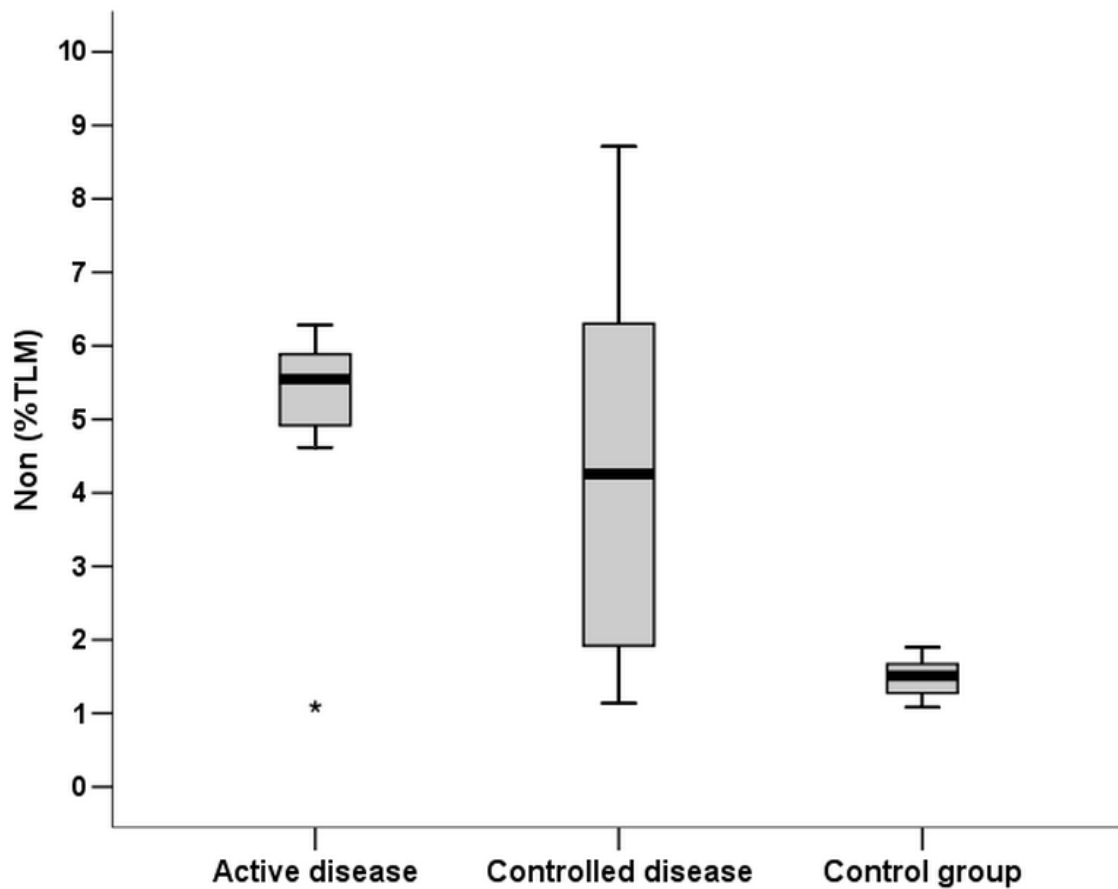
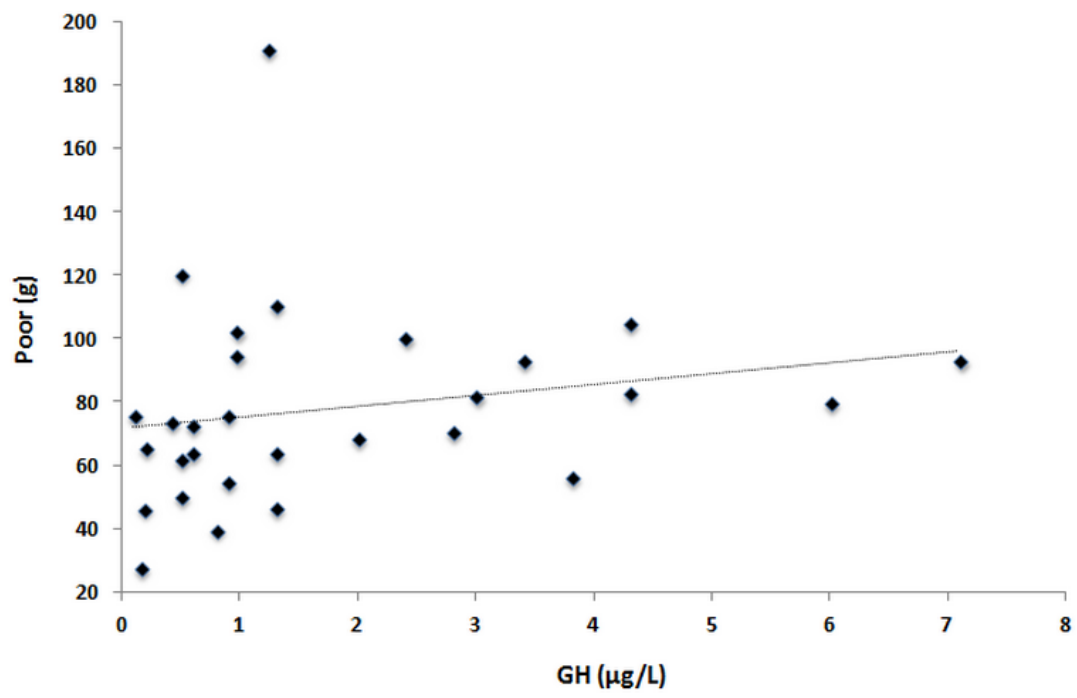


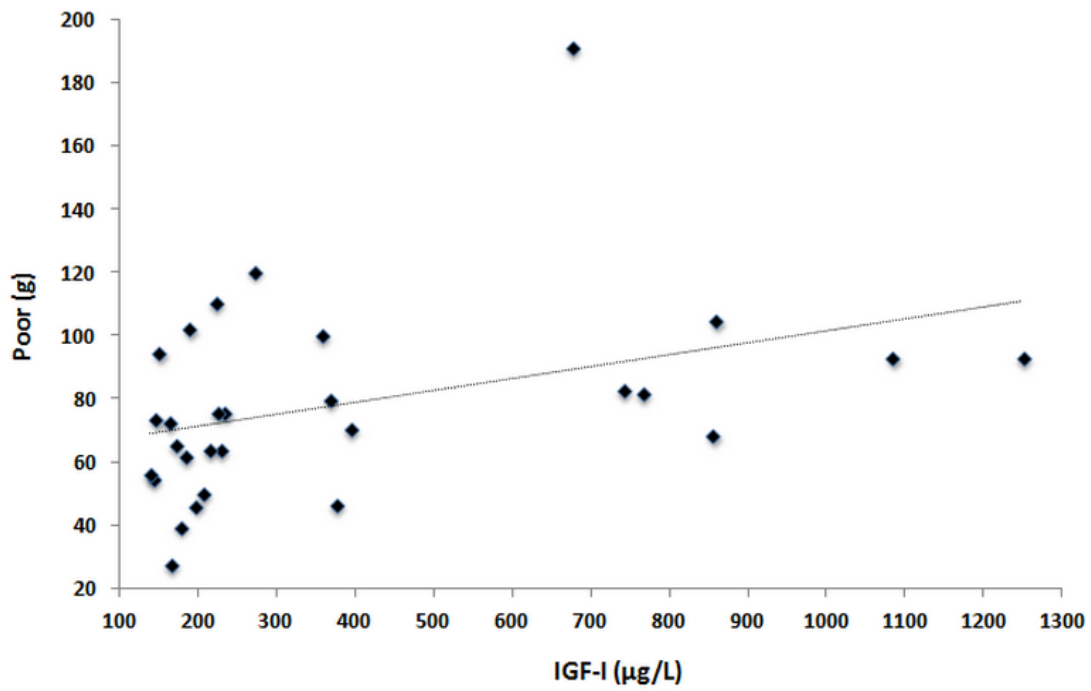
Fig. 3B



**Fig. 3.** Box plots (median, 1st and 3rd quartiles, minimum and maximum) of CT compartments according to the group. In inspiratory Q-MDCT, significant difference ( $p = 0.004$ ) in poorly aerated compartment (Poor) was found between the patients with active acromegaly and control group (A). In expiratory Q-MDCT, significant difference ( $p = 0.002$ ) in nonaerated compartment (Non) was found between the patients with acromegaly (both active and controlled) and control group (B).

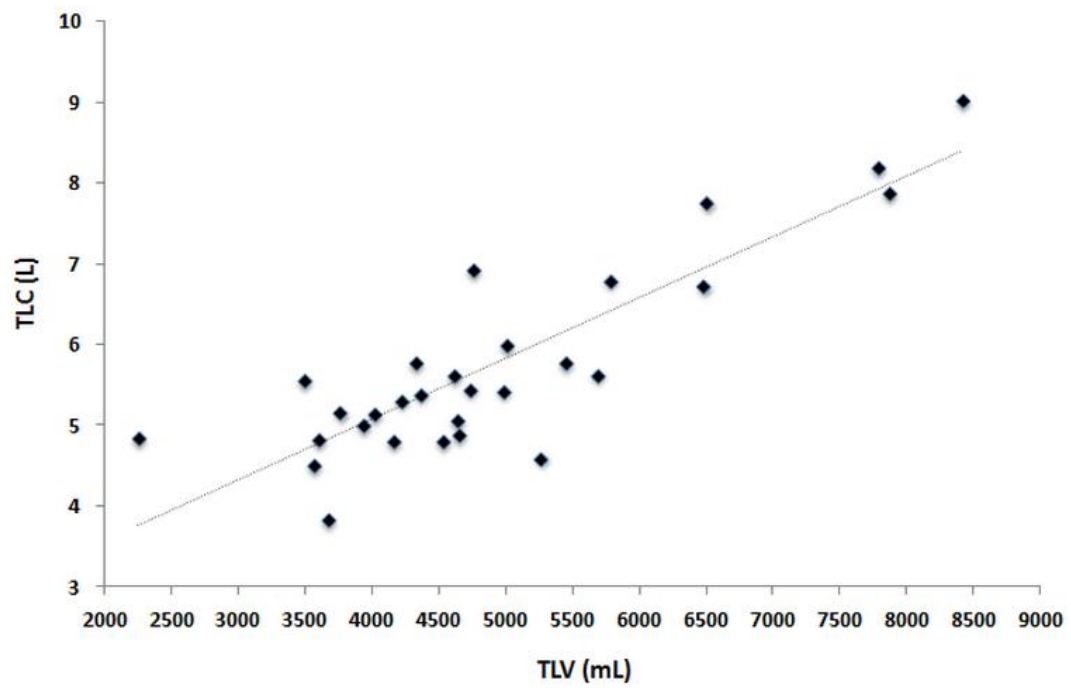
Fig. 4A

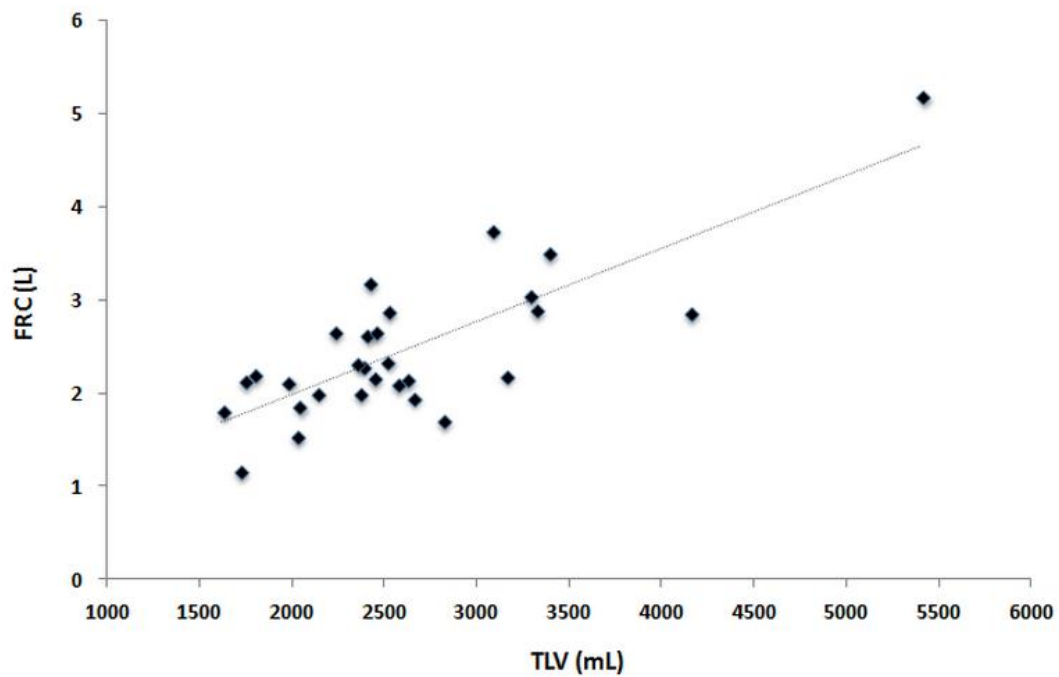


**Fig. 4B**

**Fig. 4.** Relationships between the *poorly aerated compartment* (Poor) and the levels of growth hormone (GH;  $r_s = 0.407$ ,  $p = 0.029$ ) (A), and the levels of insulin-like growth factor I (IGF-I;  $r_s = 0.467$ ,  $p = 0.011$ ) (B).

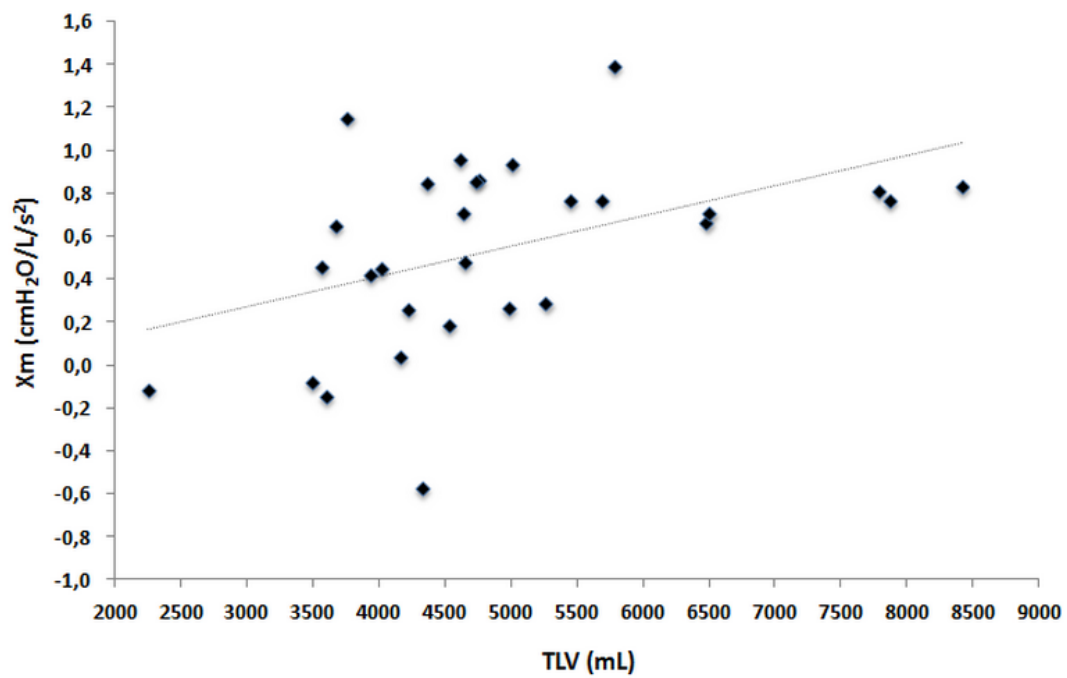
Fig. 5A



**Fig. 5B**

**Fig. 5.** Relationship between the total lung volume (TLV) measured in inspiratory Q-MDCT and the total lung capacity (TLC;  $r_s = 0.742$ ,  $p = 0.0001$ ) (A). Relationship between the total lung volume (TLV) measured in expiratory Q-MDCT and the functional residual capacity (FRC;  $r_s = 0.606$ ,  $p = 0.0005$ ) (A).





**Fig. 6.** Relationship between the total lung volume (TLV) measured in inspiratory Q-MDCT and the mean reactance ( $X_m$ ;  $r_s = 0.514$ ,  $p = 0.004$ ).