



MESTRADO EM TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA

**INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE DA ACROMEGALIA E DO STATUS GONADAL NA
DENSIDADE MINERAL E NOS MARCADORES DE TURNOVER ÓSSEOS**

SALVADOR - BAHIA

2022

FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA

**INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE DA ACROMEGALIA E DO STATUS GONADAL NA
DENSIDADE MINERAL E NOS MARCADORES DE TURNOVER ÓSSEOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Tecnologias em Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Almeida Matos

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Maria de Lourdes Lima

SALVADOR - BAHIA

2022

Dedico esta dissertação aos pacientes com acromegalia que generosamente aceitaram participar deste estudo e a cada um que esteve comigo durante esta trajetória de construção do conhecimento científico.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edneilda e Wanderlin, e irmãos, Fábio e Fabíola, por serem a minha principal base de apoio, amor e confiança.

Ao meu orientador, Prof. Marcos Almeida, por todos os ensinamentos, dedicação e valiosa colaboração para a elaboração deste trabalho.

À minha coorientadora, Prof.^a Maria de Lourdes Lima, por toda a atenção, contribuição e incentivo para aprimorar a escrita desta dissertação.

Às queridas colegas, Flávia Resedá e Michelle Vieira, pelo encorajamento e preciosa parceria no atendimento interdisciplinar aos nossos pacientes do Ambulatório de Neuroendocrinologia.

À equipe do NUPI da EBMSP, Prof. Amâncio Souza, Jéssica Mirella e Adriano Alcântara, e às estudantes, Natália Almeida e Lara Hocevar, pelo interesse e cooperação para o desenvolvimento deste projeto.

Às médicas residentes, Hayana Sarmiento e Taiomara Tomás, e ao colega, Daniel Sá, pela estimada participação no processo de construção deste estudo.

Aos colegas do Mestrado em Tecnologias em Saúde pela amistosa convivência.

Às diretoras do CEDEBA e CREASI, Dr.^a Reine Chaves e Dr.^a Mônica Frank, por acreditarem no potencial de ensino e pesquisa das duas importantes instituições participantes.

A todos os coordenadores e colaboradores do CEDEBA, CREASI, Hospital Geral Roberto Santos, APAE e Labchecap que, direta ou indiretamente, auxiliaram na condução das várias etapas da pesquisa, em especial a Gervásio Ramos, Rose Mary Freire, Vanessa Rocha, Jaciara, Ceci, Gilvanda, Anete, Jeane Macedo, Fernanda Scher, Adynivio, Wendell, Cintia Bastos, Juliana, Karyne Barbosa, Gildásio Carvalho, Márcia, Vanda Baqueiro, Maurício e Lorena Bernardino.

RESUMO

Introdução: Acromegalia é uma condição rara geralmente decorrente da produção excessiva de hormônio do crescimento (GH) por um adenoma pituitário, resultando em concentrações elevadas do fator de crescimento insulina símile - 1 (IGF-1). No quadro clínico, as manifestações osteoarticulares estão entre as mais comuns, especialmente o elevado risco de fraturas vertebrais, que ocorrem nos indivíduos afetados mesmo na presença de densidade mineral óssea (DMO) normal. A atividade da doença e o *status* gonadal são potenciais fatores determinantes nos achados de massa óssea e nas concentrações dos marcadores de *turnover* ósseo em indivíduos com acromegalia, porém poucos estudos avaliaram os dois parâmetros ao mesmo tempo numa mesma população. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da atividade da doença e do *status* gonadal na DMO e nos marcadores de *turnover* ósseo em indivíduos com acromegalia. **Material e Métodos:** Estudo transversal com portadores de acromegalia, idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos, acompanhados no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia. Foram excluídos aqueles com condição clínica ou em uso de drogas que potencialmente possam interferir no metabolismo ósseo. Dados clínicos e demográficos foram obtidos do prontuário médico. Exames laboratoriais (GH, IGF-1, osteocalcina, CTX-I, PTH, 25(OH)vitamina D, cálcio, fósforo, glicemia, hemoglobina glicada, creatinina, TSH, T4L, prolactina, LH, FSH, E2/testosterona) e densitometria óssea da coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total foram realizados em todos os indivíduos. Os dados foram tabulados no SPSS 14.0, sendo as variáveis numéricas representadas como média e desvio padrão, se distribuição normal (ou mediana e intervalo interquartil, se não normal) e as categóricas em frequência absoluta e relativa. Para análise da diferença entre os grupos com doença em atividade *vs.* doença controlada/curada e hipogonádicos *vs.* eugonádicos, para variáveis categóricas foi realizado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher e para variáveis numéricas, o teste T *Student* de amostras independentes ou Mann-Whitney, quando apropriado. A significância adotada para os testes foi $p < 0,05$. **Resultados:** Foram estudados 60 indivíduos, 66,7% do sexo feminino, com média de idade de $48,6 \pm 11,0$ anos. O grupo com doença em atividade apresentou fósforo ($p = 0,025$), osteocalcina ($p < 0,001$) e CTX-I ($p = 0,007$) mais elevados, com DMO significativamente aumentada na coluna lombar ($p = 0,016$) em relação ao grupo com doença controlada/curada. Já no grupo com hipogonadismo, fósforo ($p = 0,017$) e os mesmos marcadores de *turnover* ósseo, osteocalcina ($p = 0,015$) e CTX-I ($p = 0,033$), estavam elevados, com maior prevalência de massa óssea diminuída ($p = 0,023$) e menor DMO no colo do fêmur ($p = 0,018$) e fêmur total ($p = 0,019$) nesses indivíduos do que naqueles do grupo com eugonadismo. **Conclusão:** Os achados do presente estudo sugerem que na acromegalia em atividade fósforo e os marcadores de *turnover* ósseo, osteocalcina e CTX-I, estão elevados e que o efeito anabólico do GH e IGF-1 na DMO predomina na coluna lombar. O hipogonadismo associado foi um fator de piora do metabolismo ósseo, promovendo elevação do fósforo e dos mesmos marcadores de formação e reabsorção óssea, maior prevalência de massa óssea diminuída e redução da DMO no fêmur dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Acromegalia. Hipogonadismo. Osteoporose. Densidade óssea. Remodelação óssea.

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly is a rare condition usually due to excessive production of growth hormone (GH) by a pituitary adenoma, resulting in elevated concentrations of insulin-like growth factor-1 (IGF-1). In the clinical picture, osteoarticular manifestations are among the most common, especially the high risk of vertebral fractures, which occur in affected individuals even in the presence of normal bone mineral density (BMD). Disease activity and gonadal status are potential determining factors in bone mass findings and concentrations of bone turnover markers in individuals with acromegaly, but few studies have evaluated both parameters at the same time in the same population. **Objective:** To evaluate the effects of disease activity and gonadal status on BMD and bone turnover markers in individuals with acromegaly. **Material and methods:** Cross-sectional study with patients with acromegaly, aged ≥ 18 years, of both sexes, followed up at the Neuroendocrine Unit of the Center for Diabetes and Endocrinology of Bahia. Those with a clinical condition or using drugs that could potentially interfere with bone metabolism were excluded. Clinical and demographic data were obtained from the medical record. Laboratory tests (GH, IGF-1, osteocalcin, CTX-I, PTH, 25(OH)vitamin D, calcium, phosphorus, blood glucose, glycated hemoglobin, creatinine, TSH, T4L, prolactin, LH, FSH, E2/testosterone) and bone densitometry of the lumbar spine, femoral neck and total femur were performed in all individuals. Data were tabulated in SPSS 14.0, with numerical variables represented as mean and standard deviation, if normal distribution (or median and interquartile range, if not normal) and categorical variables in absolute and relative frequency. To analyze the difference between the groups with active disease vs. controlled/cured disease and hypogonadal vs. eugonadal patients, the chi-square or Fisher's exact test was used for categorical variables, and for numerical variables, the Student's T test for independent samples or Mann-Whitney, when appropriate. The significance adopted for the tests was $p < 0.05$. **Results:** Sixty individuals were studied, 66.7% female, with a mean age of 48.6 ± 11.0 years. Phosphorus ($p = 0.025$), osteocalcin ($p < 0.001$) and CTX-I ($p = 0.007$) were higher in the active disease group, with significantly increased BMD in the lumbar spine ($p = 0.016$) compared to the group with controlled/cured disease. In the group with hypogonadism, phosphorus ($p = 0.017$) and the same markers of bone turnover, osteocalcin ($p = 0.015$) and CTX-I ($p = 0.033$), were elevated, with a higher prevalence of decreased bone mass ($p = 0.023$) and lower BMD at the femoral neck ($p = 0.018$) and total femur ($p = 0.019$) in these individuals than in those in the group with eugonadism. **Conclusion:** The findings of the present study suggest that in active acromegaly phosphorus and the bone turnover markers, osteocalcin and CTX-I, are elevated and that the anabolic effect of GH and IGF-1 on BMD predominates in the lumbar spine. Associated hypogonadism was a factor that worsened bone metabolism, promoting an increase in phosphorus and the same markers of bone formation and resorption, higher prevalence of decreased bone mass and a reduction in BMD in the femur of affected individuals.

Keywords: Acromegaly. Hypogonadism. Osteoporosis. Bone density. Bone turnover.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos indivíduos com acromegalia	32
Figura 2 – Fluxograma das avaliações realizadas nos indivíduos com acromegalia	33
Figura 3 – Divisão de grupos para análises	36
Figura 4 – Divisão de subgrupos para análise	36
Gráfico 1 – Fosfatemia dos indivíduos com acromegalia de acordo com o <i>status</i> gonadal e de atividade da doença	45
Gráfico 2 – Osteocalcina dos indivíduos com acromegalia de acordo com o <i>status</i> gonadal e de atividade da doença	46
Gráfico 3 – CTX dos indivíduos com acromegalia de acordo com o <i>status</i> gonadal e de atividade da doença	46
Gráfico 4 – Classificação da massa óssea dos indivíduos com e sem hipogonadismo	47
Quadro 1 – Principais manifestações sistêmicas da acromegalia	17
Quadro 2 – Células principais do tecido ósseo e seus mecanismos de ação e regulação	19
Quadro 3 – Causas sistêmicas e farmacológicas de osteoporose secundária	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos e clínicos dos indivíduos com acromegalia	36
Tabela 2 – Características atuais da doença nos indivíduos com acromegalia	39
Tabela 3 – Manifestações clínicas, comorbidades e deficiências hipofisárias dos indivíduos com acromegalia	39
Tabela 4 – Dados laboratoriais e da densitometria óssea dos indivíduos com acromegalia	40
Tabela 5 – Características dos indivíduos com doença em atividade e doença controlada/curada	41
Tabela 6 – Características dos indivíduos com e sem hipogonadismo	42
Tabela 7 – Características dos indivíduos do sexo feminino com hipogonadismo de acordo com a etiologia	43
Tabela 8 – Densidade mineral óssea e idade dos indivíduos com acromegalia de acordo com o <i>status</i> gonadal e de atividade da doença	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIP	<i>Aryl hydrocarbon receptor interacting protein</i>
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
BMU	<i>Basic multicellular unity</i> (unidade multicelular básica)
CAS	Centro de Atenção à Saúde
CEDEBA	Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CREASI	Centro de Referência Estadual de Atenção à Saúde do Idoso
CTX-I	<i>C-telopeptide of type I collagen</i> (Telopectídeo-C)
DKK-1/2	<i>Dickkopf-1/2</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	<i>Dual-energy X-Ray absorptiometry</i> (densitometria óssea)
E2	Estradiol
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELSI-Brazil	Estudo Longitudinal de Saúde dos Idosos Brasileiros
FGF23	<i>Fibroblast growth factor 23</i> (fator de crescimento de fibroblasto 23)
FIPA	<i>Familial isolated pituitary adenoma</i> (adenoma pituitário isolado familiar)
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
FV	Fraturas vertebrais
GH	<i>Growth hormone</i> (hormônio do crescimento)
GHRH	<i>Growth hormone releasing hormone</i> (hormônio liberador de hormônio do crescimento)
GnRH	<i>Gonadotropin releasing hormone</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>

ICTP	<i>Carboxyterminal telopeptide of type I collagen</i>
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i> (fator de crescimento insulina s�milde - 1)
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
ISCD	<i>International Society for Clinical Densitometry</i>
LRP5/6	<i>Lipoprotein receptor-related proteins 5/6</i>
LSN	Limite superior da normalidade
M-CSF	<i>Macrophage colony stimulating factor</i> (fator estimulador de colônia de macrófago)
NHANES II	<i>National Health and Nutrition Examination Survey II</i>
NEM1	Neoplasia endócrina múltipla do tipo 1
NEM4	Neoplasia endócrina múltipla do tipo 4
NTx	<i>N-telopeptide of type I collagen</i>
OPG	Osteoprotegerina
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PINP	<i>N-terminal propetide of type I procollagen</i>
PTH	Paratormônio
RANK	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-beta</i>
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand</i>
RDC	Resolu�o da Diretoria Colegiada
SHBG	<i>Sex hormone-binding globulin</i>
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
SOST	<i>Sclerostin</i> (esclerostina)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SUS	Sistema Único de Saúde
TBS	<i>Trabecular bone score</i>
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TNF α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> (fator de necrose tumoral alfa)
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	Acromegalia: uma visão geral	16
3.2	Metabolismo ósseo	19
3.3	Osteoporose	22
3.4	Metabolismo ósseo na acromegalia	24
3.5	Densidade mineral óssea e risco de fratura na acromegalia	25
3.6	Hipogonadismo na acromegalia	27
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	Desenho do estudo	31
4.2	Local e período do estudo	31
4.3	População do estudo	31
4.3.1	População-alvo e acessível	31
4.3.2	Critérios de elegibilidade	31
4.3.3	Tamanho e seleção amostral	32
4.4	Procedimentos da coleta de dados	33
4.5	Definições utilizadas	35
4.6	Variáveis do estudo	35
4.7	Plano de análise dos dados	37
4.8	Aspectos éticos do estudo	37
5	RESULTADOS	38
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	70
	ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Emenda	71
	ANEXO C – Apresentação de E-pôster na II Mostra Científica do CREASI	72

1 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma condição rara decorrente, em aproximadamente 98% dos casos, da produção excessiva de hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*) por um adenoma pituitário, resultando em concentrações elevadas do fator de crescimento insulina símile - 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*)¹⁻³. Essa exposição prolongada ao excesso de GH induz progressivamente ao crescimento exagerado de extremidades e desfiguração facial, além de uma série de manifestações sistêmicas, tais como diabetes, hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca, apneia do sono e pólipos colônicos². Nos casos não adequadamente tratados, essas complicações aumentam o risco de mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares e possivelmente o risco de desenvolver algumas neoplasias, especialmente o câncer colorretal³.

No quadro clínico da acromegalia, outras manifestações muito comuns são as osteoarticulares, entre elas a artropatia, que está presente ao diagnóstico em 50-70% dos casos⁴ e as fraturas vertebrais (FV), que têm maior prevalência nesses indivíduos do que na população geral (39-59%⁵⁻⁹ vs. ~14%^{10,11}, respectivamente). Apesar do já estabelecido efeito anabólico do GH e IGF-1, resultando em estímulo ao metabolismo ósseo e especialmente à formação óssea, portadores de acromegalia também sofrem de osteoporose secundária em decorrência principalmente do efeito deletério da hipersecreção hormonal na microarquitetura do osso trabecular^{4,12}. Até a presente data, os fatores determinantes dessa fragilidade óssea ainda não estão bem elucidados e vários estudos recentes evidenciaram que as FV ocorrem nessa população mesmo na presença de densidade mineral óssea (DMO) normal^{5-9,13,14}.

Além do GH, outros hormônios que exercem papel essencial na formação óssea são os esteroides sexuais, visto que contribuem tanto para o pico de massa óssea quanto para a manutenção da homeostase mineral durante todo o período reprodutivo¹⁵. Enquanto a deficiência estrogênica acentuada nas mulheres pós-menopausa é um fator de risco bem consolidado para osteoporose¹⁶, na acromegalia os efeitos do hipogonadismo na saúde óssea estão menos esclarecidos. Estudos que investigaram a associação entre *status* gonadal e massa óssea em portadores de acromegalia ainda são escassos e com resultados discordantes^{8,17-25}. A explicação para esse achado provavelmente se deve a diferenças no desenho do estudo e no perfil dos indivíduos selecionados.

Estudos mais recentes sobre acromegalia e metabolismo ósseo baseados no *status* gonadal ou avaliaram indivíduos com curta duração do hipogonadismo e no período de remissão da doença²¹ ou não analisaram a massa óssea²⁶ ou não utilizaram critérios consistentes

na definição de hipogonadismo^{8,20,21,24,26}. Assim, verifica-se ainda a necessidade de ampliar o conhecimento atual sobre o impacto do excesso de GH e da insuficiência de esteroides sexuais na saúde óssea de portadores de acromegalia. Estabelecer os principais fatores de risco para danos na massa óssea e consequentes fraturas por fragilidade nessa população implica em proporcionar aos profissionais envolvidos no seu atendimento uma razão decisiva para identificá-los e tratá-los de forma precoce, o que evidencia a relevância deste estudo.

2 OBJETIVOS

Objetivo

Avaliar os efeitos da atividade da acromegalia e do *status* gonadal na densidade mineral e nos marcadores de *turnover* ósseos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Acromegalia: uma visão geral

Acromegalia é uma doença rara, de caráter crônico e insidioso, geralmente causada por um tumor pituitário secretor de GH (~98%), com consequente aumento da produção de IGF-1¹⁻³. Em raros casos, pode também resultar de uma hiperplasia pituitária ou da secreção ectópica de GH ou do hormônio liberador de GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), essa última decorrente principalmente de tumores carcinoides de origem pancreática ou pulmonar e de gangliocitomas hipotalâmicos². Estima-se que sua prevalência varie entre 20 e 80 casos por milhão²⁷ e que sua incidência anual esteja entre 0,2 e 1,1 casos/100.000 pessoas²⁸. A distribuição entre os sexos é semelhante^{2,28} ou discretamente maior nas mulheres²⁷ na maioria dos estudos e a mediana de idade ao diagnóstico fica na quinta década de vida^{2,27,28}. Quando a hipersecreção hormonal se inicia antes dos 20 anos de idade, a doença passa a ser chamada de gigantismo (até 5% dos casos)²⁹.

Gigantismo e acromegalia compartilham o mesmo mecanismo fisiopatológico, com a principal diferença de que o primeiro ocorre antes do fechamento das epífises ósseas, levando ao crescimento linear excessivo na infância ou na puberdade². Além disso, aquele apresenta causa genética ou familiar em quase 50% dos casos³⁰, enquanto a grande maioria dos casos de acromegalia é do tipo esporádica (até 95%)². Quando ocorre em um cenário familiar, essa se deve mais comumente a mutações no gene da AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*)³¹, causando o adenoma pituitário isolado familiar (FIPA, *familial isolated pituitary adenoma*). Além do FIPA, a doença também faz parte de uma série de síndromes familiares, tais como neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM1) e tipo 4 (NEM4) e complexo de Carney, assim como da síndrome de McCune-Albright, que predispõe à hiperplasia e neoplasia pituitárias, causando hipersecreção de GH³².

Embora manifeste-se com alterações fisionômicas bem características, a natureza insidiosa da acromegalia dificulta muito seu diagnóstico precoce³³, levando a um atraso entre 5 e 14 anos do início dos primeiros sinais e sintomas²⁷, pois nem o paciente, nem seus familiares e médicos podem acabar percebendo essas mudanças ao longo do tempo³³. Na maioria dos estudos, esse atraso costuma ser significativamente maior nas mulheres (até 4,6 anos), cujo diagnóstico ocorre com uma mediana de 4,5 anos a mais de idade do que os homens, apesar de elas consultarem maior número de médicos (4 vs. 2,7, respectivamente)³⁴. Assim, com diagnóstico quase sempre tardio, cerca de 80% desses tumores secretores de GH são

macroadenomas (tumores ≥ 1 cm)²⁹ e a maioria dos pacientes sofre de uma grande variedade de comorbidades, que contribuem significativamente para o aumento da morbimortalidade e piora da qualidade de vida nessa população³³.

Ao longo de vários anos, a exposição prolongada ao GH na acromegalia provoca mudanças fisionômicas importantes, que vão desde as dismorfias faciais (prognatismo, alargamento maxilar, macroglossia, separação entre os dentes e má oclusão da mandíbula) até as deformidades de extremidades. Essas comumente incluem alargamento dos dedos das mãos e dos pés por aumento dos tecidos moles, gerando perda de anéis e aumento do número do sapato^{2,29}. Pode haver também hiperidrose (presente em até 70% dos pacientes) e sintomas relacionados a efeitos diretos do tumor, tais como cefaleia (~60% dos casos), distúrbios do campo visual e hipopituitarismo²⁹, além de uma série de complicações musculoesqueléticas, gastrointestinais, cardiovasculares, metabólicas e respiratórias (Quadro 1). Como consequência dessas múltiplas comorbidades e da desfiguração corporal presentes, os pacientes ainda podem sofrer de baixa autoestima, isolamento social, ansiedade e depressão^{3,29}.

Quadro 1 – Principais manifestações sistêmicas da acromegalia

Manifestação clínica	Prevalência (%)
Artropatia	50-70
Fraturas vertebrais	11-60
Síndrome do túnel do carpo	20-64
Pólipos colônicos	até 45
Hipertensão	20-50
Hipertrofia ventricular esquerda	11-78
Valvulopatias	até 75
Arritmias	7-40
Intolerância à glicose	16-36
Diabetes	20-56
Dislipidemia	até 50
Apneia do sono	60-80
Disfunção ventilatória	30-80

Fonte: o próprio autor, adaptado de Colao 2019, Gadelha 2019, Kasuki 2020^{2,3,35}.

O acometimento multissistêmico da acromegalia ativa favorece a elevadas taxas de mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares e respiratórias. Contribui também para seu elevado risco cardiovascular a frequente associação da doença com distúrbios do metabolismo da glicose e dos lípidos, tais como resistência insulínica, diabetes,

hipertrigliceridemia e HDL baixo³⁶. Além disso, presumivelmente devido ao efeito do IGF-1 na tumorigênese, tem sido relatado em portadores de acromegalia o risco aumentado de desenvolver neoplasias, especialmente o câncer colorretal e o de tireóide²⁹. Dados recentes apontam inclusive que o câncer pode ser atualmente a causa mais comum de óbito nessa população devido à redução da mortalidade decorrente do melhor controle da doença e suas comorbidades ao longo dos anos^{3,29}.

O diagnóstico bioquímico da acromegalia deve ser feito com a detecção de concentrações basais elevadas de IGF-1 em combinação com a não supressão do GH para $< 1 \mu\text{g/L}$ no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) 75g, que é o teste padrão-ouro³⁷. Vale ressaltar, entretanto, que em ensaios ultrasensíveis que são capazes de detectar valores de GH $< 1 \mu\text{g/L}$ o ponto de corte do GH no TOTG diminui para $< 0,4 \mu\text{g/L}$ ³⁸. Após confirmação bioquímica da doença, a próxima etapa é determinar a causa do excesso de GH, através do exame de ressonância magnética da sela túrcica. A tomografia computadorizada (TC) fica reservada somente aos casos em que a ressonância está contraindicada ou indisponível^{37,39}.

A terapia de primeira linha da acromegalia continua sendo a ressecção cirúrgica do adenoma, via transesfenoidal³⁷, com taxa de sucesso na remissão da doença de cerca de 50%, o que significa que metade dos pacientes necessitará de tratamento adjuvante². Para os casos não curados cirurgicamente ou naqueles com alto risco cirúrgico ou mesmo nos que recusam a cirurgia, indica-se o tratamento medicamentoso, que se baseia em três classes de drogas: análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida ou pasireotida); agonistas dopaminérgicos (cabergolina); e antagonista do receptor do GH (pegvisomanto)³⁹. Octreotida e lanreotida são as drogas de primeira escolha³ e as outras geralmente são reservadas aos pacientes que têm resposta incompleta ou que são resistentes a um desses análogos da somatostatina de primeira geração³⁸.

O uso da radioterapia na acromegalia tem diminuído bastante ao longo do tempo, passando a ser indicado apenas para tumores agressivos ou que continuam com a doença ativa após esgotados os demais recursos terapêuticos disponíveis²⁷. No Brasil, observa-se que essa redução só não foi maior, porque o tratamento medicamentoso é de alto custo e apenas três drogas estão incluídas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, que são a octreotida, a lanreotida e a cabergolina⁴⁰. Na Bahia, a dispensação desses medicamentos ocorre principalmente através do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (CEDEBA), que também é o centro baiano com o maior número de indivíduos com acromegalia em acompanhamento num ambulatório especializado em Neuroendocrinologia.

3.2 Metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo é representado pela reabsorção e formação óssea⁴¹. Durante a vida, dois processos envolvem a reabsorção óssea pelos osteoclastos e a formação óssea pelos osteoblastos: o modelamento e o remodelamento ósseo⁴². No primeiro, reabsorção e formação ocorrem de forma independente em sítios distintos do esqueleto para promover mudanças maiores na arquitetura óssea, sendo um exemplo importante o que acontece para preservar a forma do esqueleto durante o crescimento linear⁴³. Já no segundo, que predomina no esqueleto adulto (após os 30 anos de idade)⁴⁴, reabsorção e formação estão fortemente acopladas tanto espacialmente quanto temporalmente para que o volume e a estrutura óssea geral permaneçam inalterados⁴³. Nesse processo, osso velho e danificado é substituído por osso novo, sendo que até 10% do esqueleto é substituído a cada ano⁴⁵.

Dentro do osso, existem quatro tipos de células principais, que estão descritas no Quadro 2. A unidade multicelular básica (BMU, *basic multicellular unity*) é o local onde reabsorção e formação óssea ocorrem de forma acoplada, sendo composta por osteoclastos, osteoblastos e suprimento de sangue capilar⁴⁶. Durante a reabsorção, os osteoclastos removem pequenas quantidades de osso de diferentes sítios do esqueleto e esse processo dura de 4 a 6 semanas. Os osteoblastos, por sua vez, secretam moléculas que preenchem essas cavidades com osteóide, um tecido conjuntivo rico em colágeno, que por fim é mineralizado num processo que dura de 4 a 5 meses⁴⁴.

Quadro 2 – Células principais do tecido ósseo e seus mecanismos de ação e regulação

Condrócitos	São derivados das células tronco mesenquimais pluripotentes. Os condrocitos proliferativos secretam uma matriz rica em colágeno tipo II e subsequentemente sofrem diferenciação hipertrófica, secretam uma matriz rica em colágeno tipo X, que mineraliza, e finalmente evoluem para apoptose ⁴⁷ . A cartilagem mineralizada forma uma camada para formação óssea.
Osteoblastos	Essas células têm três destinos possíveis: tornar-se uma célula de revestimento ósseo; diferenciar-se em osteócito; ou sofrer apoptose ⁴⁵ . Os osteoblastos secretam uma matriz óssea rica em colágeno tipo I e regulam a mineralização da matriz. A osteoblastogênese é controlada pela via de sinalização Wnt. A Wnt liga-se ao seu receptor, <i>Frizzled</i> , e co-receptor, LRP5/6 (<i>lipoprotein receptor-related proteins 5/6</i>),

	<p>para aumentar a β-catenina nuclear, que é essencial para a diferenciação dos precursores mesenquimais em osteoblastos e para promover sua proliferação. A sinalização da Wnt é antagonizada pela esclerostina (SOST, <i>sclerostin</i>) e DKK-1/2 (<i>Dickkopf-1/2</i>) sintetizados pelos osteócitos, o que limita a formação óssea pelos osteoblastos⁴⁸⁻⁵⁰.</p>
Osteoclastos	<p>São células multinucleadas formadas pela fusão de precursores da linhagem de monócitos/macrófagos. Os osteoclastos secretam ácido clorídrico, que dissolve o mineral ósseo e a matriz óssea é quebrada pela secreção de enzimas proteolíticas, incluindo a catepsina K⁵¹. Diferenciação em osteoclasto é iniciada pelo fator estimulador de colônia de macrófago (M-CSF, <i>macrophage colony stimulating factor</i>) e promovida pela ação do RANKL (<i>receptor activator of nuclear factor kappa-beta ligand</i>) produzido por osteoblastos, osteócitos e condrócitos, que se liga ao seu receptor, RANK (<i>receptor activator of nuclear factor kappa-beta</i>), nas células precursoras⁵². A osteoclastogênese é negativamente regulada pela osteoprotegerina (OPG) derivada dos osteoblastos e osteócitos, que se acopla ao RANKL, bloqueando sua ligação ao RANK⁵³.</p>
Osteócitos	<p>São osteoblastos diferenciados de vida longa, que compreendem mais de 90% de todas as células adultas⁵⁴ e que secretam o fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23, <i>fibroblast growth factor 23</i>). O FGF23 reduz as concentrações séricas de fosfato através da inibição tanto da sua reabsorção renal quanto da ativação da vitamina D, o que reduz a absorção intestinal desse mineral⁵⁵⁻⁵⁷.</p>

Fonte: adaptado de Kenkre 2018⁴³.

O mineral ósseo, na forma de cristais de hidroxiapatita, é uma reserva essencial do cálcio e fósforo necessários para a homeostase mineral⁴³. O esqueleto humano é composto de 80% osso cortical e 20% osso trabecular⁵⁸. O osso trabecular, por ser mais metabolicamente ativo do que o osso cortical, rapidamente libera minerais em estados de insuficiência aguda⁵⁹ e consequentemente é também preferencialmente afetado pela osteoporose⁶⁰. A 1,25(OH)₂vitamina D₃, por sua vez, é quem regula a absorção intestinal do cálcio e fósforo,

fornecendo-os como substratos para mineralização. As ações fisiológicas da 1,25(OH)₂vitamina D3 no ciclo de remodelamento ósseo, entretanto, permanece incerto⁴³.

O paratormônio (PTH) pode ter efeitos opostos no remodelamento ósseo, dependendo da duração da exposição⁴³. A exposição prolongada e contínua ao excesso de PTH, como ocorre no hiperparatireoidismo, estimula a reabsorção óssea, aumenta a reabsorção renal de cálcio e a produção de 1,25(OH)₂vitamina D3⁵⁸, o que resulta em hipercalcemia e no risco elevado de fratura⁶¹. Nessa condição, o osso cortical é mais severamente afetado pela perda de massa óssea do que o osso trabecular e a osteoclastogênese é estimulada via ação do PTH contínuo nos osteócitos e osteoblastos, promovendo aumento do RANKL e inibição da OPG⁶². Já no caso da administração intermitente de PTH, que é usada como agente anabólico no tratamento da osteoporose, seu estímulo no receptor aumenta a formação óssea, via modulação da sinalização Wnt, ao reduzir a expressão dos seus inibidores SOST e DKK-1^{43,62}.

Os marcadores de *turnover* ósseo podem ser classificados de acordo com sua origem na BMU em marcadores de reabsorção e formação óssea. São marcadores de reabsorção óssea o Telo-peptídeo-C (CTX-I, *C-telopeptide of type I collagen*), NTx (*N-telopeptide of type I collagen*), ICTP (*carboxyterminal telopeptide of type I collagen*) e as piridinolinas, e de formação óssea a fosfatase alcalina fração óssea específica, osteocalcina e PINP (*N-terminal propetide of type I procollagen*)^{63,64}. Na investigação do *turnover* ósseo, a *International Osteoporosis Foundation* (IOF) e a *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) recomendam CTX-I e PINP como dois marcadores de referência⁴⁴. Na atualidade, já existem estudos demonstrando que a atividade de remodelamento aumentada medida por esses marcadores prediz risco de fratura⁶⁵⁻⁶⁷, algumas vezes melhor do que DMO⁶⁸, porém ainda é difícil a sua aplicabilidade clínica com essa finalidade⁶⁹.

O CTX-I é um fragmento do aminoácido-8 do Telo-peptídeo-C do colágeno tipo I, que é gerado pela atividade da catepsina K e sua taxa de liberação do osso é um reflexo da atividade de reabsorção dos osteoclastos⁷⁰. O PINP representa o pro-peptídeo N-terminal do colágeno tipo I, que é liberado do pro-colágeno recentemente sintetizado antes da sua incorporação na matriz extracelular⁶³. Na indisponibilidade de se obter esse marcador de formação óssea, outro muito utilizado, inclusive em pesquisas clínicas, é a osteocalcina, que é sintetizada e secretada pelos osteoblastos durante a mineralização óssea⁴⁴, tem alta afinidade pelo cálcio e constitui a maior proteína não colagenosa da matriz óssea⁶³.

3.3 Osteoporose

A osteoporose é a desordem metabólica óssea mais comum, cujas fraturas por fragilidade resultantes estão associadas à morbimortalidade aumentada⁴³. Seu diagnóstico clínico é definido pelo T-score $\leq -2,5$ na densitometria óssea (DXA, *dual-energy X-Ray absorptiometry*) da coluna lombar, fêmur total ou colo femoral (T-score representa o número de desvio padrão da média de uma população adulta jovem de referência) ou pela presença de uma fratura de baixo impacto, como a decorrente de uma queda da própria altura^{4,43,69} ou pelo risco elevado de fratura calculado pela ferramenta *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX, na sigla em inglês)⁷¹. É importante ressaltar que, embora o risco de fratura seja inversamente proporcional à DMO e positivamente relacionado à idade, a maioria das fraturas de baixo impacto ocorre em pacientes com T-score $> -2,5$ ^{72,73}.

Na Europa, a prevalência de osteoporose é de 27,6 milhões de pessoas e uma em cada três mulheres e um em cada cinco homens acima dos 50 anos sofrerão fraturas osteoporóticas⁷⁴⁻⁷⁶. No Brasil, dados do Estudo Longitudinal de Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brazil, 2015-2016) estimam uma prevalência de osteoporose de 15,8% em indivíduos a partir dos 50 anos⁷⁷. Essa patologia pode ser decorrente de: (a) falha em alcançar o pico de massa óssea normal durante o crescimento; (b) aumento relativo na reabsorção óssea durante a idade adulta; ou (c) redução relativa na formação óssea durante a idade adulta⁴³.

A osteoporose primária é a forma mais comum de osteoporose e inclui a pós-menopausa e a relacionada à idade⁴³. A osteoporose pós-menopausa é caracterizada pelo desacoplamento do ciclo de remodelamento ósseo com aumento da reabsorção óssea em relação à formação, resultando em perda óssea progressiva e porosidade cortical aumentada^{60,78}. O estrogênio, agindo através do receptor estrogênico- α , inibe a reabsorção óssea, reduzindo o número e a atividade osteoclástica e aumentando a apoptose de osteoclastos⁷⁹. Estrogênio também inibe a apoptose de osteoblastos e osteócitos, mantendo a formação óssea e limitando o remodelamento ósseo^{80,81}. Na deficiência estrogênica, ocorre aumento de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α , *tumor necrosis factor alpha*), levando ao incremento da expressão de RANKL, com conseqüente osteoclastogênese e reabsorção óssea aumentadas^{82,83}.

Andrógenos, assim como o estrogênio, estimulam a formação óssea e inibem a reabsorção⁸⁴. O receptor androgênico é expresso predominantemente em osteoblastos e osteócitos, mas não nos osteoclastos em estudos de modelo animal⁸⁵⁻⁸⁷. Esse receptor é regulado positivamente por andrógenos, estrogênio ou pela 1,25(OH)₂vitamina D₃, promovendo

a proliferação e diferenciação de osteoblastos e a síntese e mineralização da matriz proteica extracelular^{88,89}. Já nos osteócitos, seu papel é direto na manutenção da integridade esquelética e da qualidade óssea⁸⁵. Sem ação direta nos osteoclastos, os efeitos da deficiência androgênica na reabsorção óssea ocorrem indiretamente por aumento da produção de IL-6, que é essencial na maturação dos precursores de osteoclastos⁹⁰, bem como devido a menos estrógeno sendo aromatizado da testosterona⁴³. Assim, as baixas concentrações tanto de estrógeno quanto de andrógenos em homens levam ao aumento do desacoplamento da formação e da reabsorção óssea, com a resultante reabsorção superando a formação⁹¹.

A osteoporose relacionada à idade tem etiologia multifatorial com perda óssea sendo dependente de fatores genéticos e de estilo de vida. A osteoblastogênese e a formação óssea estão reduzidas por aumento do PTH e de espécies reativas de oxigênio e por redução do GH⁴³. Com o envelhecimento, a produção de estrógeno e andrógenos, que podem proteger o corpo contra o estresse oxidativo, também sofre declínio, o que contribui para maior entendimento do efeito negativo da idade no osso, assim como dos efeitos protetores dos esteroides sexuais nesse processo⁶⁹. Além dessa osteoporose primária, existe ainda a secundária, que é decorrente de doenças sistêmicas ou de intervenções farmacológicas que enfraquecem o osso (Quadro 3). Entre suas causas mais comuns estão o tratamento com glicocorticoide e a imobilização⁹².

Quadro 3 – Causas sistêmicas e farmacológicas de osteoporose secundária

Desordens endocrinológicas	Acromegalia, insuficiência adrenal, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, hiperprolactinemia, hipogonadismo, diabetes, desordens alimentares e endometriose.
Desordens reumatológicas	Artrite reumatoide e espondilite anquilosante.
Doenças genéticas	Osteogênese imperfeita, homocistinúria e hipofosfatase.
Medicamentos	Glicocorticóides, anticonvulsivantes, anticoagulantes, quimioterapia, agonistas/antagonistas do GnRH (<i>gonadotropin releasing hormone</i>) e imunossupressores.
Desordens metabólicas	Disfunções renal e hepática.
Desordens gastrointestinais e nutricionais	Nutrição parenteral, gastrectomia ou pós- <i>bypass</i> gástrico, má absorção, insuficiência pancreática, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, doença colestática crônica e colangite biliar primária.

Desordens hematológicas	Mieloma múltiplo e anemia perniciosa.
Outras	Esclerose múltipla, porfiria congênita, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipercalciúria idiopática, escoliose idiopática, deficiência de cálcio e imobilização.

Fonte: adaptado de Kenkre 2018⁴³.

A osteoporose não tratada pode levar a um ciclo vicioso de fraturas recorrentes, muitas vezes resultando em incapacidade e morte prematura. O tratamento medicamentoso adequado pode reduzir a incidência de fraturas e melhorar o resultado clínico⁹³. Os agentes farmacológicos específicos atualmente disponíveis no Brasil são: os bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico); o raloxifeno (modulador seletivo do receptor do estrogênio), a calcitonina de salmão, a teriparatida (análogo do PTH), o denosumabe (inibidor do RANKL) e o romosozumabe (inibidor da SOST). Desses medicamentos, os únicos atualmente incluídos no PCDT do Ministério da Saúde são o risedronato, o raloxifeno, a calcitonina do salmão⁹⁴, o ácido zoledrônico (este apenas para pacientes com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bifosfonatos orais)⁹⁵ e a teriparatida (esta para indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos demais medicamentos disponíveis no SUS)⁹⁶.

3.4 Metabolismo ósseo na acromegalia

O GH promove a expressão de IGF-1, aumentando o *turnover* ósseo por estimular tanto a atividade proliferativa dos osteoblastos quanto a reabsorção óssea osteoclástica. O IGF-1 reduz a apoptose de osteoblastos e propicia a osteoblastogênese pela estabilização da β -catenina, aumentando a atividade Wnt-dependente⁹⁷. Por outro lado, *in vitro*, observou-se que o IGF-1 também induz a síntese de RANKL e a osteoclastogênese, enquanto o GH induz a produção de OPG¹. Apesar desse último ser um efeito positivo na formação óssea, em estudos *in vitro*, o GH parece ter uma ação estimulatória independente mais profunda na reabsorção óssea, pois, junto com o IGF-1, ambos podem favorecer a osteoclastogênese através do estímulo à produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF α ^{98,99}.

Os hormônios GH e IGF-1 também regulam o metabolismo do cálcio e do fósforo por terem ação anti-fosfatúrica PTH-independente¹⁰⁰ e por estimularem a ação da 1α -hidroxilase no túbulo renal proximal¹⁰¹, com consequente aumento da conversão de 25(OH)vitamina D em 1,25(OH)₂vitamina D3. Essa ativação da vitamina D leva ao aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo e da reabsorção renal de cálcio¹⁰², o que contribui para os achados de fosfatemia

levemente elevada e tendência à hipercalcemia e hipercalciúria observadas na acromegalia ativa¹⁰³. Outras possíveis causas para essas alterações do metabolismo do cálcio em indivíduos com acromegalia são a presença concomitante de um hiperparatireoidismo primário¹ e/ou de um *turnover* ósseo elevado induzido pelo excesso de GH¹⁰².

Na acromegalia, há relatos também de concentrações de 25(OH)vitamina D mais baixas, quando comparados com pessoas saudáveis¹². Além disso, há evidência sugerindo que a biodisponibilidade periférica da vitamina D esteja menor em portadores da doença por causa do aumento da proteína de ligação da vitamina D¹⁰⁴. Já os dados em relação ao PTH ainda são conflitantes, com alguns estudos documentando valores elevados e outros, valores superponíveis aos da população em geral¹². Recentemente um estudo prospectivo controlado de Constantin *et al.* observou que 22 indivíduos com acromegalia ativa tinham concentrações de PTH significativamente mais baixas do que 22 indivíduos do grupo controle. Após o tratamento da acromegalia, PTH aumentava e parecia ser uma resposta reativa à diminuição da calcemia nesses indivíduos¹⁰³.

Enquanto GH e IGF-1 se correlacionam com marcadores de reabsorção óssea, somente o IGF-1 se correlaciona com marcadores de formação. Na acromegalia ativa, observa-se que tanto os marcadores de formação (osteocalcina e fosfatase alcalina fração óssea específica), quanto os de reabsorção óssea (CTX-I e hidroxiprolina urinária) estão aumentados, havendo uma leve predominância dos últimos¹². Após o controle bioquímico da doença, observa-se que há redução significativa e rápida nas concentrações de cálcio e fósforo, normalização da hipercalciúria e redução significativa de marcadores de *turnover* ósseo^{103,105,106}. O impacto dessas alterações no metabolismo do cálcio e fósforo na função óssea, entretanto, permanece desconhecido e ainda não está estabelecido se a redução do *turnover* ósseo leva à melhora na estrutura óssea e diminuição do risco de FV na doença¹⁰⁷.

3.5 Densidade mineral óssea e risco de fratura na acromegalia

Os hormônios GH e IGF-1 são importantes para a homeostase óssea e da cartilagem, visto que desempenham um papel central no alcance do crescimento ósseo normal, no pico de massa óssea e na manutenção da arquitetura óssea durante a vida adulta^{4,8,108}. Se por um lado, a deficiência de GH aumenta o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais, por outro, a hipersecreção desse hormônio na acromegalia eleva o *turnover* ósseo, com maior reabsorção do que formação óssea. Esse efeito reabsortivo predominante, por sua vez, promove efeito

deletério na microestrutura do osso trabecular de indivíduos com acromegalia, com consequente quadro de osteoporose secundária e risco elevado de FV¹⁰⁸.

A densitometria óssea é o teste padrão-ouro para diagnóstico de osteoporose¹⁰⁹, porém no contexto da acromegalia esse exame não é considerado um preditor confiável de fragilidade óssea¹⁰⁷. Isso ocorre, porque a DXA não é capaz de diferenciar entre osso cortical e osso trabecular⁴ e por ter a análise da DMO superestimada nessa população, tanto por alterações degenerativas, quanto por alargamento do osso da coluna, principalmente o cortical, causados pelo excesso de GH^{110,111}. Outro fato relevante é que, como a acromegalia frequentemente ocorre em homens abaixo de 50 anos e mulheres antes da menopausa, o diagnóstico de osteoporose pode não ser facilmente estabelecido com base apenas na DMO (nesse cenário, utiliza-se o Z-score ≤ -2.0 para definir baixa massa óssea para idade, que representa o número de desvio padrão da média de uma população da mesma idade)^{4,108}. Há evidência de FV nesses indivíduos, mesmo na presença de DMO normal^{5-9,13,14} e a ferramenta FRAX não se mostrou útil para identificar risco de fratura em indivíduos com acromegalia¹¹².

Outros métodos complementares de avaliação da qualidade óssea são a TC quantitativa periférica de alta resolução¹¹³⁻¹¹⁵, a medida do *trabecular bone score* (TBS)¹¹⁶⁻¹¹⁸ ou o 3D-SHAPER¹¹⁸ obtidos por DXA, que conseguem analisar a densidade óssea trabecular independente da densidade óssea cortical e cujo resultado também reflete melhor a microestrutura do osso trabecular, que é o mais afetado pela doença. O alto custo desses exames, entretanto, ainda é o principal fator limitante para seu uso na prática clínica¹⁰⁷. Assim, na falta de um método preditor confiável e de fácil acesso para avaliar risco de fratura em indivíduos com acromegalia, tem sido proposto que a pesquisa de FV, através de radiografias convencionais da coluna torácica e lombar, seja feita em todos os indivíduos ao diagnóstico e durante o seguimento (pelo menos a cada 18 meses), dependendo dos demais fatores de risco que estejam presentes^{4,107}.

A prevalência de FV em indivíduos com acromegalia tem sido objeto de estudo de diversos autores nos últimos 17 anos. O primeiro deles foi realizado com 36 mulheres na pós-menopausa com um grupo controle pareado por idade (prevalência de 52,8% vs. 30,6%, respectivamente). Os resultados mostraram uma correlação positiva entre atividade da doença e presença de FV, mesmo em casos de DMO normal⁵. Estudos subsequentes evidenciaram outros fatores de risco para FV nessa população, tais como hipogonadismo^{7,9}, sexo masculino⁹, diabetes¹¹⁹ e o polimorfismo d3-GHR^{14,120}. A prevalência de FV na maioria desses estudos

variou entre 39 e 59%⁵⁻⁹, sendo considerada menor somente naqueles que excluíram as FV leves da análise (10,6 a 14%)^{121,122}.

O curso clínico das FV em indivíduos com acromegalia foi investigado em quatro estudos prospectivos^{6,13,123,124} e dois retrospectivos^{125,126}. O resultado observado foi que a incidência de FV variou de 16 a 42% durante o seguimento de pelo menos 2,5 anos, mesmo entre indivíduos com doença curada/controlada. Além disso, a presença de FV foi um poderoso indicador de substancial risco de fraturas subsequentes, independente da DMO, do controle bioquímico da doença e de outros fatores de risco. Houve também associação de novas FV ou de progressão das já existentes em indivíduos com doença controlada/curada na presença de hipogonadismo^{6,13,126}, tratamento com cirurgia ou radioterapia¹²⁴ ou de redução significativa na DMO do colo femoral durante o acompanhamento⁶. Esses achados indicam que o tratamento da acromegalia melhora, mas não restaura a arquitetura óssea e o risco de FV ainda persiste nesses indivíduos.

No tratamento da fragilidade óssea em portadores de acromegalia, deve-se buscar o controle da hipersecreção hormonal e dar especial atenção à correção de outros potenciais fatores de risco para FV, tais como o hipogonadismo, a hipovitaminose D e a reposição excessiva de glicocorticóide e de hormônio tireoidiano⁴. Drogas anti-osteoporose podem ser utilizadas, porém diretrizes específicas ainda não foram desenvolvidas^{4,108,127}. Apenas um estudo retrospectivo multicêntrico de vida real avaliou a eficácia desses medicamentos na acromegalia e somente na doença ativa as drogas antirreabsortivas reduziram significativamente o risco de incidência de FV¹²⁶. Com a falta de eficácia comprovada dessas drogas nos indivíduos com acromegalia controlada, levantou-se a hipótese de que nesse cenário a osteoblastogênese prejudicada e o hipogonadismo não tratado sejam os principais mecanismos responsáveis pelo elevado risco de fratura e que o uso de drogas anabólicas deveria ser considerado para restaurar a microestrutura do osso trabecular e prevenir fraturas adicionais¹⁰⁷.

3.6 Hipogonadismo na acromegalia

O eixo somatotrófico age fisiologicamente favorecendo a função gonadal, mas, quando o GH é produzido em excesso, seus efeitos são deletérios ao eixo gonadotrófico, principalmente por promover uma inibição na liberação pulsátil de LH e FSH¹²⁸. Além dessa hiporresponsividade GH-induzida das gonadotrofinas, na acromegalia o hipogonadismo pode também ser decorrente de diferentes mecanismos adicionais, tais como do efeito direto de

compressão tumoral nas células gonadotróficas; do aumento das concentrações plasmáticas de prolactina, seja por coprodução GH-prolactina pelo adenoma ou por desvio da haste hipofisária^{128,129}; ou como consequência do tratamento cirúrgico ou radioterápico³⁷. O hipogonadismo hipogonadotrófico é considerado, portanto, uma manifestação endócrina frequente na acromegalia, afetando 30 a 50% dos pacientes^{130,131}.

O estudo de Katznelson *et al.* revelou que o hipogonadismo é altamente prevalente em pacientes com acromegalia tanto com macroadenomas quanto com microadenomas¹³². Hipogonadismo foi definido pelos autores por amenorreia (sem história de menopausa cirúrgica) nas mulheres e testosterona total < 300 ng/dl nos homens. Cerca de metade dos pacientes abaixo dos 50 anos de idade com microadenomas (para excluir mulheres na faixa etária de menopausa) tinham concentrações normais de prolactina, o que sugere que outros fatores hormonais, tais como o hiperandrogenismo GH-induzido nas mulheres e a própria hipersecreção de GH, possam ter contribuído para o desenvolvimento do hipogonadismo nesses casos.

O GH exerce um importante papel na regulação da ovulação e fertilidade nas mulheres¹²⁸. O número de gestações em mulheres com acromegalia relatado na literatura é pequeno, devido à redução da fertilidade nessa população e ao baixo número de pacientes diagnosticadas em idade reprodutiva^{129,133-138}. Mulheres com acromegalia podem também ter síndrome dos ovários policísticos (SOP) semelhante ao estado de hipogonadismo¹³² por efeitos diretos do GH/IGF-1 na produção ovariana de andrógenos ou indiretos via hiperinsulinemia GH-induzida¹³⁹⁻¹⁴¹. Num estudo de Kaltsas *et al.*, o fenótipo de SOP foi encontrado em 43% das mulheres com acromegalia em atividade, sendo que todas as que se apresentavam nos subgrupos com irregularidade menstrual tinham o eixo hipofisário-gonadal intacto e eram estrógeno-suficientes¹⁴².

Outro estudo retrospectivo de Kaltsas *et al.* revelou uma correlação inversa entre GH e SHBG (*sex hormone-binding globulin*), independente do *status* estrogênico, indicando que GH estava diretamente relacionado à redução de SHBG, com aumento da biodisponibilidade androgênica¹³⁹. Isso explica a prevalência elevada de hirsutismo nas mulheres com acromegalia e a patogênese de irregularidade menstrual em algumas delas, a despeito de concentrações normais de testosterona total. Além disso, acromegalia induz hiperinsulinemia e um estado de resistência insulínica¹⁴³, com a insulina agindo tanto como uma cogonadotrofina para aumentar a liberação de esteroides, quanto via ação hepática direta na redução de SHBG para aumentar a biodisponibilidade de andrógenos^{140,144,145}.

Irregularidade menstrual nas mulheres com acromegalia ainda pode ser decorrente do efeito lactogênico do GH, que pode mimetizar prolactina pela ligação ao receptor desse hormônio^{146,147}, ou dos efeitos diretos da ligação do GH e IGF-1 em receptores próprios nos ovários^{141,148-151}. No estudo de Dogansen *et al.*, melhora da função gonadal com a remissão da acromegalia ocorreu em 83% das mulheres com disfunção gonadal sem hipogonadismo central e em 55% das que apresentavam hipogonadismo central¹⁵². Reserva ovariana com dosagem do hormônio anti-Mulleriano pôde ser avaliada em 14 pacientes, abaixo de 45 anos, não menopausadas e o resultado encontrado estava menor do que o esperado em 64,3% dos casos.

Nos homens, a existência de uma produção intra-testicular de IGF-1 pelas células de Leydig e Sertoli, sob a regulação das gonadotrofinas, têm sido evidenciada em estudos em animais e seres humanos, e esse IGF-1 local, via ação autócrina e parácrina, pode contribuir para a espermatogênese e a esteroidogênese testicular¹⁵³. Imunorreatividade ao GH também foi detectada nos gonadotrofos da adenohipófise, assim como no receptor de gonadotrofinas das células de Leydig e Sertoli¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Isso sugere que o GH pode modular a secreção gonadotrófica¹⁵⁷ e que a deficiência de GH pode levar à redução dos receptores de LH nas células de Leydig¹⁵⁸. Estudos de modelo animal coletivamente também indicam que o excesso crônico de GH suprime a secreção hipofisária de gonadotrofina, acelera o envelhecimento testicular e está associado a uma hiporresposta testicular ao LH nas células de Leydig¹⁵⁷.

Em homens com acromegalia, a secreção basal de LH pode estar especificamente normal-baixa, com elevação pós-cirúrgica estatisticamente significativa tendo sido demonstrada no estudo recente de Nishio *et al.* em que LH aumentou em 36 (64,3%) de 56 pacientes tratados cirurgicamente¹⁵⁷. Neste mesmo estudo, a testosterona total aumentou significativamente em 45 (80,4%) dos 56 pacientes e o número de homens com concentrações < 300 ng/dl diminuiu de 60,7% antes da cirurgia para 19,6% após a cirurgia. Nos casos em que a elevação de testosterona total e/ou livre não esteve associada à elevação do LH, uma possível explicação sugerida para essa recuperação da testosterona com o tratamento cirúrgico foi a de que poderia ter havido uma melhora na responsividade testicular ao LH.

Na avaliação da função gonadal em homens com acromegalia, um consenso de *experts* recomenda dosagem de testosterona total, SHBG e prolactina ao diagnóstico e depois anualmente¹³⁰. A SHBG aumenta com a idade e diminui com excesso de GH, obesidade e resistência insulínica¹⁵⁹. Ainda é incerto o mecanismo pelo qual a relação inversa entre atividade de GH/IGF-1 e secreção de SHBG ocorre, mas um estudo *in vitro* de hepatócitos humanos sugeriu um possível efeito supressivo do IGF-1 na formação de SHBG¹⁶⁰. Não está

bem definido um ponto de corte para o limite inferior do normal nas concentrações de testosterona total que seja universalmente aceito¹⁵⁷, mas há um consenso que homens com concentrações < 230 ng/dl geralmente se beneficiam da terapia de reposição androgênica¹⁶¹.

Embora disfunções gonadais sejam muito frequentes em homens com acromegalia, apenas dois estudos publicados tiveram foco na avaliação da fertilidade nessa população^{162,163}. O mais recente não encontrou diferença em termos de volume seminal, quantidade e motilidade de espermatozoides nos homens com acromegalia ativa em comparação com indivíduos saudáveis, mesmo aqueles apresentando concentrações de testosterona muito baixas¹⁶³. Já no estudo prévio, de Colao *et al.*, houve aumento da espermatogênese após o tratamento (medicamentoso ou cirúrgico) da acromegalia, com melhora significativa da motilidade apenas em indivíduos com doença controlada¹⁶². Os autores deste último estudo, por fim, sugeriram que, se não houver normalização da testosterona total após seis meses do controle da doença, terapia de reposição androgênica com gonadotrofina e/ou testosterona, dependendo do desejo de fertilidade, deveria ser considerada, a fim de prevenir as consequências do hipogonadismo na acromegalia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal, observacional, descritivo e analítico.

4.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no CEDEBA, que é um centro vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), localizado no Centro de Atenção à Saúde (CAS) Prof. Dr. José Maria de Magalhães e que é referência na Bahia para acompanhamento de portadores de doenças endocrinológicas. O Ambulatório de Neuroendocrinologia da Residência Médica presta assistência individualizada e multidisciplinar a portadores de disfunções hipofisárias, incluindo a acromegalia. Os indivíduos com esse diagnóstico contam com avaliação de médicos em diversas especialidades, tais como endocrinologia, cardiologia, oftalmologia, urologia, ginecologia, psiquiatria, entre outros; além de psicólogo, enfermeiro e assistente social. A coleta de dados ocorreu entre março de 2021 e janeiro de 2022.

4.3 População do estudo

4.3.1 População-alvo e acessível

Foram estudados indivíduos com diagnóstico de acromegalia acompanhados no ambulatório de Neuroendocrinologia da Residência Médica do CEDEBA.

4.3.2 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: indivíduos com acromegalia, idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos e que estivessem em acompanhamento no Ambulatório de Neuroendocrinologia da Residência Médica do CEDEBA.

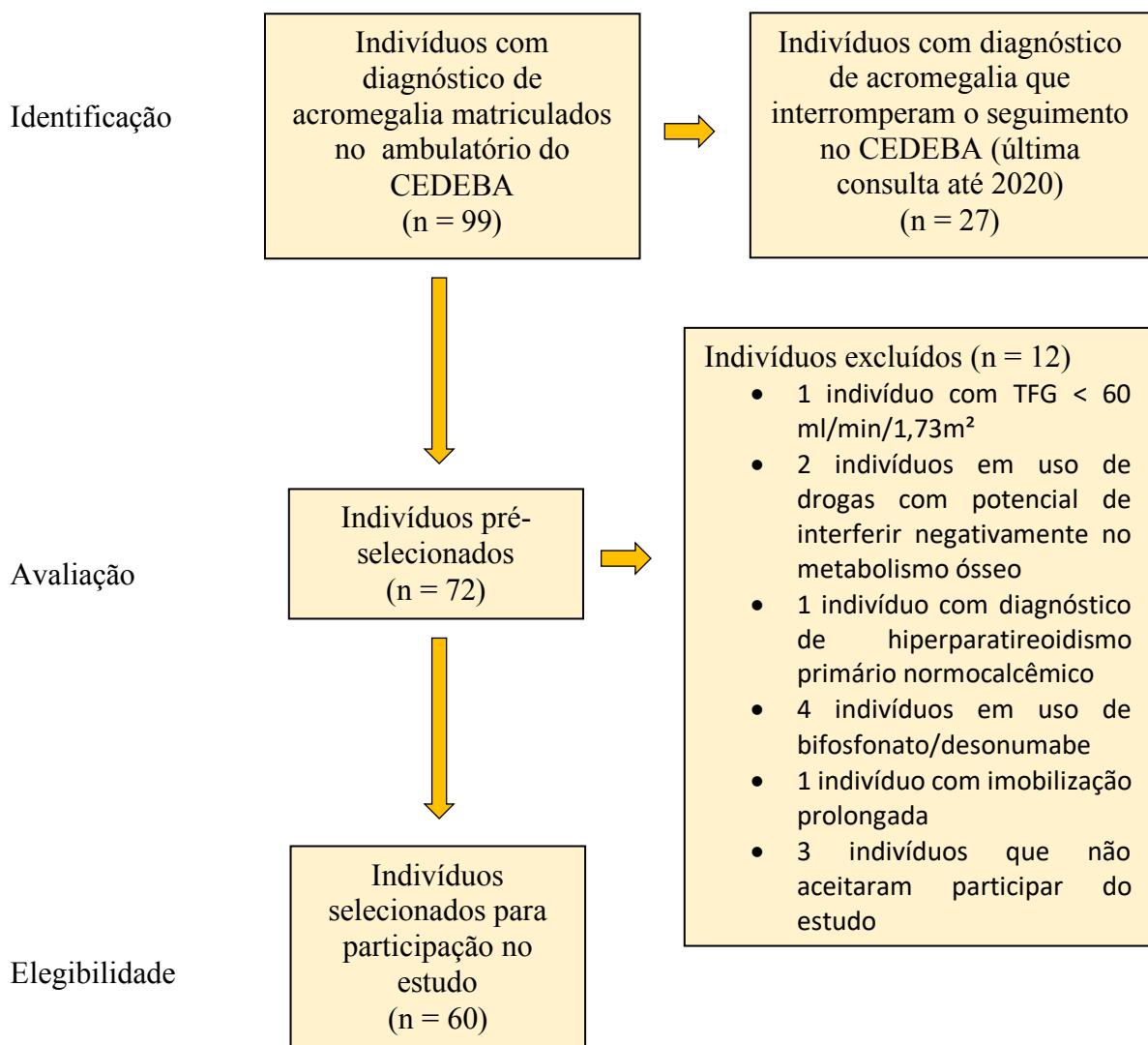
Critérios de exclusão: indivíduos em uso de drogas que potencialmente possam interferir negativamente no metabolismo ósseo, causem osteoporose ou fraturas por fragilidade (com exceção de terapia de reposição com glicocorticoide em dose fisiológica em pacientes com hipopituitarismo); história clínica recente de trauma significativo e aqueles com doença neoplásica ou outra doença óssea ou imobilização prolongada (mais de seis meses); história de intervenção cirúrgica na coluna; abuso de álcool; tabagismo atual; portadores de doença

gastrointestinal, hepatopatia ou nefropatia crônica (taxa de filtração glomerular, TFG < 60 ml/min/1,73m² pela equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI); e uso atual de bifosfonatos, raloxifeno, denosumabe ou outras drogas específicas para o tratamento de osteoporose.

4.3.3 Tamanho e seleção amostral

Os indivíduos foram recrutados por amostragem não probabilística do tipo sequencial entre aqueles que preencheram os critérios de inclusão do estudo. Não foi aplicado cálculo de tamanho amostral por tratar-se de doença rara, sendo aceitos todos os indivíduos acessíveis para avaliação. O fluxograma de seleção amostral encontra-se descrito na Figura 1.

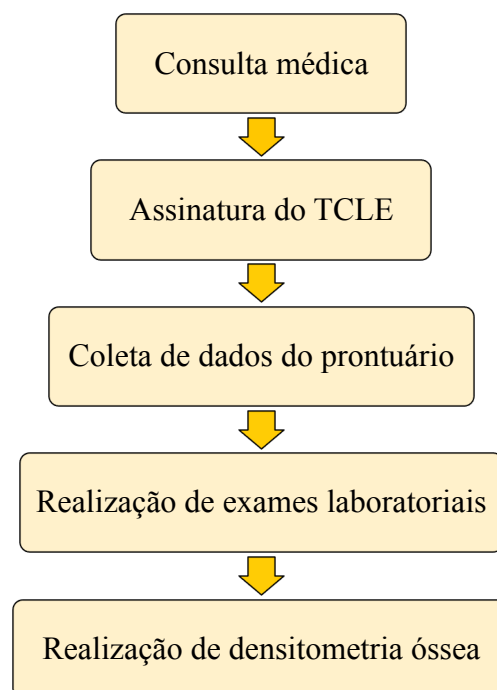
Figura 1 – Fluxograma de seleção dos indivíduos com acromegalia



4.4 Procedimentos da coleta de dados

Indivíduos com diagnóstico de acromegalia foram convidados a participar do estudo no dia da consulta no Ambulatório de Neuroendocrinologia da Residência Médica do CEDEBA. Os critérios de elegibilidade foram confirmados através de dados clínicos obtidos do prontuário médico de cada indivíduo e todos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As fases do estudo seguiram o fluxograma descrito na Figura 2.

Figura 2 – Fluxograma das avaliações realizadas nos indivíduos com acromegalia



Após assinatura do TCLE, realizou-se coleta de dados clínico-demográficos dos prontuários dos indivíduos diagnosticados com acromegalia. Em seguida, exames laboratoriais foram agendados para coleta no CEDEBA na mesma data da coleta laboratorial de exames de rotina solicitados no ambulatório ou no dia da consulta de retorno ou da aplicação do análogo da somatostatina (jejum obrigatório de oito horas).

Os métodos laboratoriais utilizados para análise foram:

- GH, IGF-1, PTH (intacto), 25(OH)vitamina D, TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH, testosterona total e estradiol (E2): quimioluminescência;
- Creatinina: cinético Jaffé;
- Osteocalcina e CTX-I: eletroquimioluminescência;

- Glicemia: enzimático;
- Cálcio: colorimétrico;
- Fósforo: ultravioleta;
- Hemoglobina glicada: cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, *high performance liquid chromatography*).

O resultado de creatinina foi utilizado para avaliar a TFG dos participantes selecionados, visto que se fosse $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pela equação CKD-EPI, seria preenchido um dos critérios de exclusão do estudo. Com base nos resultados de TSH, T4 livre, FSH, LH, prolactina, testosterona total/E2 atuais e de registros prévios desses hormônios em prontuário, deficiências hipofisárias e/ou hiperprolactinemia puderam ser diagnosticadas e/ou confirmadas na população estudada.

O material biológico coletado para análise de exames laboratoriais não disponíveis pelo CEDEBA foi encaminhado para processamento em laboratórios externos parceiros do estudo (IGF-1 na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, APAE, e osteocalcina e CTX-I no Labchecap). Após a coleta no laboratório do CEDEBA, o transporte para a unidade de destino foi realizado de acordo com as normas estabelecidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20, de 10 de abril de 2014¹⁶⁴.

Todas as densitometrias ósseas foram realizadas no Centro de Referência Estadual de Atenção à Saúde do Idoso (CREASI), também localizado no CAS Prof. Dr. José Maria de Magalhães, sob as mesmas condições de agendamento e obrigatoriamente dentro do período de seis meses da data da coleta laboratorial. Esse exame de imagem foi realizado por dois técnicos treinados, que também conferiam e registravam peso e altura do indivíduo como parte do protocolo necessário para concluir sua medição (informação disponível no laudo das densitometrias). O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado, utilizando-se o valor do peso em quilogramas (kg) dividido pela altura em metros (m) ao quadrado e expresso em kg/m^2 .

A DMO foi medida na coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e fêmur total pelo aparelho de DXA de modelo Lunar DPX PRODIGY - GE Healthcare e a base de dados foi a *National Health and Nutrition Examination Survey II* (NHANES II). A interpretação do exame foi realizada pelo mesmo médico de acordo com posições oficiais da *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD)¹⁶⁵. Os resultados foram expressos em g/cm^2 , T-score e Z-score. O diagnóstico de osteoporose e osteopenia foi baseado em T-score $\leq -2,5$ e T-score $< -1,0$ e $> -2,5$, respectivamente, em qualquer um dos sítios analisados nas mulheres pós-menopausa ou

nos homens a partir dos 50 anos, sendo considerado para diagnóstico o sítio de menor valor no exame. Valores de Z-score $\leq -2,0$ foram considerados baixa massa óssea para idade nos demais. Quando havia diferença de pelo menos um desvio padrão no T-score entre vértebras contíguas, excluía-se a de maior valor (até duas vértebras).

4.5 Definições utilizadas

Foram considerados portadores de hipogonadismo masculino somente indivíduos com testosterona total < 200 ng/dl (ponto de corte com demonstrada capacidade de promover mudanças significativas em marcadores de *turnover* ósseo e DMO na população masculina em geral)¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Já para o hipogonadismo feminino, o critério de definição foi a história clínica de amenorreia há pelo menos 12 meses (sendo considerada menopausa, se FSH > 20 mUI/ml). Indivíduos que estavam em uso de estrogênio terapia ou reposição de testosterona foram considerados eugonádicos, se a terapia de reposição hormonal iniciou-se há no mínimo 12 meses antes da entrada no estudo.

De acordo com os valores de GH e IGF-1, os indivíduos com acromegalia foram classificados em portadores de doença em atividade, doença controlada ou doença curada. Foram considerados controlados da doença indivíduos em uso de medicamento que obtiveram resultado do IGF-1 dentro da faixa de referência ajustada para idade e GH < 1 ng/ml. O critério de cura após a cirurgia, por sua vez, foi definido pelo resultado de IGF-1 dentro da faixa de referência ajustada para idade e GH $< 0,4$ ng/ml no TOTG 75g.

Duração da doença até diagnóstico foi definida como o intervalo a partir do início dos sinais e sintomas da acromegalia até o diagnóstico clínico-laboratorial e duração da doença em atividade foi do início dos sinais e sintomas até o controle das concentrações de GH e IGF-1 com medicamento/radioterapia ou até obter o critério de cura pós-cirúrgica. O tamanho inicial do tumor foi representado pelo maior diâmetro da lesão em qualquer plano na imagem antes do tratamento. Macroadenoma foi definido como tumor com diâmetro ≥ 1 cm.

4.6 Variáveis do estudo

As variáveis numéricas foram: idade, peso, altura, IMC, tamanho inicial do tumor, duração da doença até diagnóstico, duração da doença em atividade, tempo de hipogonadismo, GH, IGF-1, IGF-1 acima do limite superior da normalidade (LSN), osteocalcina, CTX-I, PTH, 25(OH)vitamina D, cálcio, fósforo, glicemia, hemoglobina glicada, DMO, T-score e Z-score.

As variáveis categóricas foram: sexo feminino, procedência (Salvador e Região Metropolitana, interior), classificação do tumor (macroadenoma, microadenoma), tipo de tratamento (cirurgia, radioterapia, medicamento, nenhum), medicamento (análogo da somatostatina, análogo da somatostatina + cabergolina, cabergolina, pegvisomanto), uso atual de medicamento, manifestações clínicas/comorbidades (artropatia (artralgia), dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, obesidade, nódulo de tireóide, diabetes, osteopenia ou baixa massa óssea para idade, osteoporose, outros), deficiências hipofisárias (hipogonadismo, hipotireoidismo, hipocortisolismo), massa óssea diminuída e *status* da doença (doença em atividade, doença controlada, doença curada).

Os grupos e subgrupos considerados para análises encontram-se descritos nas Figuras 3 e 4.

Figura 3 – Divisão de grupos para análises

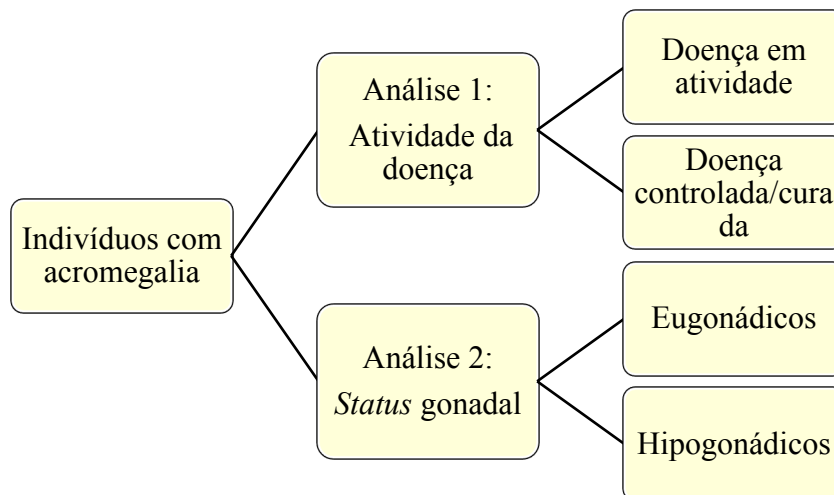
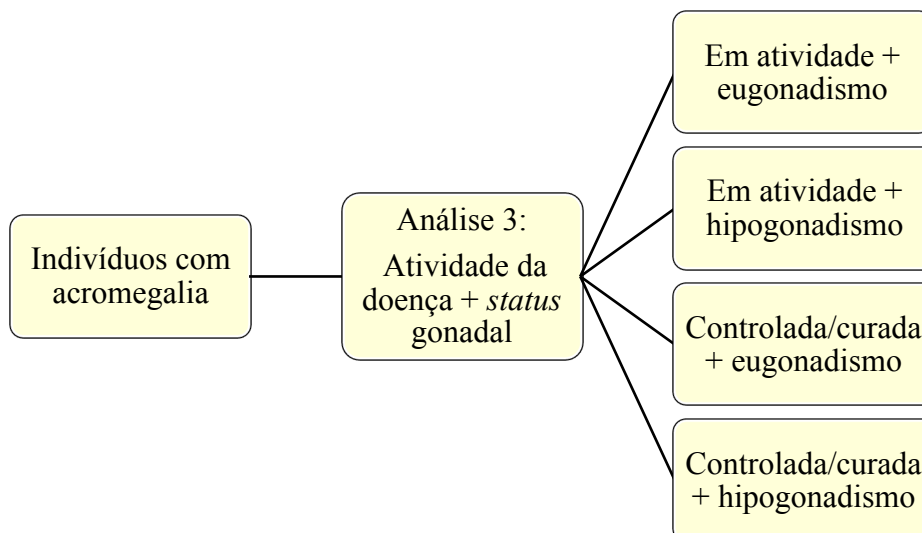


Figura 4 – Divisão de subgrupos para análise



4.7 Plano de análise dos dados

Os dados do estudo foram tabulados e analisados no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 para *Windows*, sendo os resultados apresentados em tabelas e gráficos. A avaliação de distribuição das variáveis foi realizada através de estatística descritiva, sendo o teste de Kolmogorov-Smirnov e a inspeção visual dos histogramas utilizados para determinar a normalidade. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas foram representadas como média e desvio padrão para a distribuição normal e mediana e intervalo interquartil para a distribuição não normal.

Para estatística analítica dos fatores associados à atividade da doença e *status* gonadal, os indivíduos foram divididos em dois pares de grupos: doença em atividade *vs.* doença controlada/curada e hipogonádicos *vs.* eugonádicos. Os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher (para variáveis categóricas) ou T *Student* de amostras independentes (para variáveis de distribuição normal) ou Mann-Whitney (para variáveis de distribuição não normal) foram utilizados para comparação entre os grupos. O teste de ANOVA *one-way* com correção de Bonferroni ou Games-Howell (para variáveis numéricas de distribuição normal) ou o teste de Kruskal-Wallis (para variáveis numéricas de distribuição não normal) foram utilizados para comparação entre os subgrupos. O nível considerado de significância foi $p < 0,05$.

4.8 Aspectos éticos do estudo

Este estudo está em consonância com a Resolução nº 466/12 e suas complementares, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) sob o CAAE: 28804720.0.0000.5544, ANEXO A. Todos os participantes assinaram o TCLE antes da entrada no estudo e foram orientados quanto aos seus objetivos, riscos e benefícios.

Devido à pandemia de COVID-19, houve atraso de cerca de um ano para o início do estudo, visto que os centros participantes não permitiram a realização local de exames eletivos no período entre maio de 2020 e fevereiro de 2021, no intuito de reduzir a exposição ao possível contágio da doença entre pacientes e funcionários.

Os indivíduos que obtiveram diagnóstico de osteopenia, osteoporose ou baixa massa óssea para idade foram encaminhados para consulta com a equipe de endocrinologia do Ambulatório de Neuroendocrinologia da Residência Médica do CEDEBA para avaliação clínica e prescrição de tratamento específico.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 60 indivíduos, sendo 66,7% do sexo feminino, com média de idade de $48,6 \pm 11,0$ anos (variando entre 30 e 77 anos) e média de IMC de $30,0 \pm 6,4$ kg/m². Macroadenoma foi identificado em quase todos os casos (95%) e o tratamento primário com análogo da somatostatina ocorreu em quase metade (48,3%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados demográficos, antropométricos e clínicos dos indivíduos com acromegalia

Variável	
Sexo feminino	40 (66,7)
Idade (anos)	$48,6 \pm 11,0$
Peso (kg)	$82,6 \pm 17,8$
Altura (m)	$1,66 \pm 0,10$
IMC (kg/m ²)	$30,0 \pm 6,4$
Procedência	
Salvador e Região Metropolitana	22 (36,7)
Interior	38 (63,3)
Duração da doença até diagnóstico (anos)	3,0 (2,0–6,8)
GH inicial (ng/ml) §	23,3 (7,3–40,0)
IGF-1 inicial (ng/ml) §	$911,0 \pm 374,4$
IGF-1 inicial acima do LSN (vezes) §	$3,3 \pm 1,4$
Tamanho inicial do tumor (cm) §	$2,5 \pm 0,9$
Classificação do tumor	
Macroadenoma	57 (95,0)
Microadenoma	3 (5,0)
Tratamento primário	
Cirurgia	27 (45,0)
Medicamento	29 (48,3)
Nenhum	4 (6,7)

Fonte: o próprio autor; dados apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (p25–p75) ou n (%); IMC: Índice de massa corpórea; LSN: Limite superior da normalidade; § Resultado obtido antes do tratamento (n = 57).

A maioria (75%) dos indivíduos foi submetida à cirurgia, seguida de radioterapia em quatro casos. Apenas seis indivíduos incluídos estavam cirurgicamente curados da acromegalia e outros 15 obtiveram controle da doença com uso de medicamento associado ao tratamento cirúrgico. A mediana do tempo de doença em atividade da população estudada foi de 11 anos (IIQ: 8–15) e, entre os indivíduos com doença ativa (39), um vinha em uso de Pegvisomanto (com GH e IGF-1 elevados) e quatro encontravam-se sem tratamento prévio, por terem sido recém-diagnosticados (Tabela 2).

Tabela 2 – Características atuais da doença nos indivíduos com acromegalia (n = 60)

Variável	
Duração da doença em atividade (anos)	11 (8–15)
Tipo de tratamento	
Cirurgia	45 (75,0)
Radioterapia	4 (6,7)
Medicamento (em uso)	47 (78,3)
Análogo da somatostatina	25 (41,7)
Análogo da somatostatina + cabergolina	20 (33,3)
Cabergolina	1 (1,7)
Pegvisomanto	1 (1,7)
Nenhum	4 (6,7)
Status da doença	
Doença curada	6 (10,0)
Doença controlada	15 (25,0)
Doença em atividade	39 (65,0)

Fonte: o próprio autor; dados apresentados como mediana (p25–p75) ou n (%).

As manifestações clínicas mais frequentes nessa população foram artropatia dislipidemia, hipertensão e intolerância à glicose. No momento da avaliação, 25 indivíduos apresentavam hipogonadismo e 17 (28,3%), massa óssea diminuída (osteoporose, osteopenia ou baixa massa óssea para idade) (Tabela 3).

Tabela 3 – Manifestações clínicas, comorbidades e deficiências hipofisárias dos indivíduos com acromegalia (n = 60)

Variável	n	%
Artropatia (artralgia)	49	81,7
Dislipidemia	43	71,7
Hipertensão	35	58,3
Intolerância à glicose	35	58,3
Obesidade	27	45,0
Nódulo de tireoide	25	41,7
Diabetes	20	33,3
Osteopenia ou baixa massa óssea para idade	12	20,0
Osteoporose	5	8,3
Hipogonadismo	25	41,7
Hipotireoidismo	19	31,7
Hipocortisolismo	11	18,3
Outros	17	28,3

Fonte: o próprio autor.

Todos os indivíduos com diagnóstico de hipotireoidismo (19) e/ou hipocortisolismo central (11) encontravam-se em uso de reposição com levotiroxina e/ou prednisona (até 5 mg/dia) e apenas um paciente apresentou resultado de T4 Livre discretamente acima do LSN

(0,12 ng/dl acima do LSN). A mediana de tempo de diagnóstico de hipotireoidismo da população estudada foi de 5,4 anos (IIQ: 2,0–11,8) e de hipocortisolismo central foi de 3,0 anos (IIQ: 1,6–13,4). Dados laboratoriais e da densitometria óssea dos indivíduos com acromegalia estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Dados laboratoriais e da densitometria óssea dos indivíduos com acromegalia (n = 60)

Variável	
GH (ng/ml)	1,25 (0,46–4,49)
IGF-1 (ng/ml)	266,3 (172,6–616,0)
IGF-1 acima do LSN (vezes)	1,1 (0,7–2,0)
Glicemia (mg/dl)	96 (88–111)
Hemoglobina glicada (%)	6,0 (5,6–6,4)
Cálcio (mg/dl)	9,73 ± 0,47
Fósforo (mg/dl)	3,85 ± 0,53
PTH (pg/ml)	42,0 ± 14,6
25(OH)vitamina D (ng/ml)	32,3 ± 12,1
Osteocalcina (ng/ml)	19,3 (13,2–33,3)
CTX-I (ng/ml)	0,459 (0,283–0,737)
Coluna lombar	
DMO (g/cm ²)	1,19 ± 0,17
T-score	-0,07 ± 1,43
Z-score	-0,02 ± 1,51
Colo femoral	
DMO (g/cm ²)	1,08 ± 0,16
T-score	0,20 ± 1,17
Z-score	0,51 ± 0,97
Fêmur total	
DMO (g/cm ²)	1,09 ± 0,16
T-score	0,42 ± 1,22
Z-score	0,45 ± 1,07

Fonte: o próprio autor; dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (p25–p75); LSN: Limite superior da normalidade; CTX-I: Telopectídeo-C; DMO: Densidade mineral óssea.

De acordo com a atividade da doença, os participantes foram divididos em indivíduos com doença controlada/curada e indivíduos com doença em atividade e entre os dois grupos não houve diferença na maioria das características analisadas. Indivíduos com doença em atividade, no entanto, apresentavam menor prevalência de tratamento cirúrgico e valores mais elevados de fósforo, osteocalcina e CTX-I. Já em relação à massa óssea, os valores de DMO, T-score e Z-score do colo do fêmur e do fêmur total foram similares entre os dois grupos, mas na coluna lombar, tanto a DMO, quanto o T-score e o Z-score foram maiores em indivíduos com doença em atividade (Tabela 5).

Tabela 5 – Características dos indivíduos com doença em atividade e doença controlada/curada

Variável	Doença em atividade (n = 39)	Doença controlada/curada (n = 21)	P
Sexo feminino	24 (61,5)	16 (76,2)	0,251
Idade (anos)	47,7 ± 11,5	50,1 ± 9,9	0,413
IMC (Kg/m ²)	29,5 ± 5,6	31,0 ± 7,6	0,390
Diabetes	13 (33,3)	7 (33,3)	1,000
Tamanho inicial do tumor (cm) †	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,9	0,706
Cirurgia	24 (61,5)	21 (100)	0,001*
Uso atual de medicamento	33 (84,6)	14 (66,7)	0,107
Duração da doença até diagnóstico (anos)	3,0 (2,0–6,0)	3,0 (2,0–10,5)	0,719
Duração da doença em atividade (anos)	12,0 (8,0–16,0)	11,0 (7,5–14,0)	0,456
Hipocortisolismo	6 (15,4)	5 (23,8)	0,493
Hipotireoidismo	13 (33,3)	6 (28,6)	0,705
Hipogonadismo	17 (43,6)	8 (38,1)	0,681
Tempo de hipogonadismo (anos) ‡	9,0 (2,6–14,0)	7,0 (6,0–21,0)	0,812
Massa óssea diminuída	8 (20,5)	9 (42,9)	0,067
Glicemia (mg/dl)	100 (91–113)	91 (85–101)	0,057
Hemoglobina glicada (%)	5,9 (5,6–6,6)	6,0 (5,7–6,4)	0,828
Cálcio (mg/dl)	9,74 ± 0,44	9,73 ± 0,53	0,955
Fósforo (mg/dl)	3,96 ± 0,56	3,64 ± 0,43	0,025*
PTH (pg/ml)	41,4 ± 15,2	43,1 ± 13,7	0,670
25(OH)vitamina D (ng/ml)	32,2 ± 13,0	32,4 ± 10,4	0,964
GH (ng/ml)	2,26 (1,30–9,49)	0,28 (0,16–0,79)	< 0,001*
IGF1 (ng/ml)	388,0 (275,9–735,7)	153,7 (100,9–192,3)	< 0,001*
IGF-1 acima do LSN (vezes)	1,6 (1,1–2,8)	0,6 (0,4–0,8)	< 0,001*
Osteocalcina (ng/ml)	25,3 (18,1–46,3)	14,6 (8,9–18,5)	< 0,001*
CTX-I (ng/ml)	0,599 (0,307–0,899)	0,379 (0,257–0,474)	0,007*
Coluna lombar			
DMO (g/cm ²)	1,22 ± 0,17	1,11 ± 0,15	0,016*
T-score	0,22 ± 1,44	-0,61 ± 1,27	0,032*
Z-score	0,29 ± 1,57	-0,58 ± 1,23	0,032*
Colo femoral			
DMO (g/cm ²)	1,09 ± 0,17	1,06 ± 0,14	0,582
T-score	0,26 ± 1,24	0,10 ± 1,05	0,614
Z-score	0,58 ± 1,00	0,39 ± 0,91	0,477
Fêmur total			
DMO (g/cm ²)	1,10 ± 0,16	1,07 ± 0,15	0,501
T-score	0,44 ± 1,21	0,36 ± 1,26	0,807
Z-score	0,52 ± 1,09	0,33 ± 1,04	0,533

Fonte: o próprio autor; † n = 57; ‡ n = 13 no grupo doença em atividade e n = 7 no grupo doença controlada/curada; * Estatística significativa ($p < 0,05$); Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (p25–p75) ou n (%); LSN: Limite superior da normalidade; CTX-I: Telopectideo-C; DMO: Densidade mineral óssea.

A influência do *status* gonadal nos parâmetros clínicos, laboratoriais e de massa óssea também foi avaliada, dividindo-se os indivíduos em outros dois grupos: hipogonádicos vs. eugonádicos. Houve maior prevalência de indivíduos do sexo feminino e de portadores de hipotireoidismo, hipocortisolismo central e massa óssea diminuída no grupo dos hipogonádicos e observou-se que fósforo, osteocalcina e CTX-I foram mais elevados nesse grupo em comparação com os eugonádicos. Entre as variáveis de massa óssea, apenas DMO do colo do fêmur e do fêmur total e T-score do colo do fêmur foram menores no grupo dos hipogonádicos, não havendo diferença estatística entre os grupos nos demais parâmetros avaliados (Tabela 6).

Tabela 6 – Características dos indivíduos com e sem hipogonadismo

Variável	Hipogonádicos (n = 25)	Eugonádicos (n = 35)	P
Sexo feminino	23 (92,0)	17 (48,6)	< 0,001*
Idade (anos)	51,6 ± 11,1	46,3 ± 10,4	0,064
IMC (Kg/m ²)	31,0 ± 7,9	29,3 ± 5,0	0,323
Diabetes	8 (32,0)	12 (34,3)	0,853
Tamanho inicial do tumor (cm) †	2,7 ± 1,1	2,4 ± 0,9	0,277
Cirurgia	18 (72,0)	27 (77,1)	0,650
Uso atual de medicamento	17 (68,0)	30 (85,7)	0,101
Doença em atividade	17 (68,0)	22 (62,9)	0,681
Duração doença até diagnóstico (anos)	5,0 (1,5–9,5)	3,0 (2,0–6,0)	0,322
Duração da doença em atividade (anos)	13,0 (8,0–19,5)	11,0 (8,0–14,0)	0,359
Hipocortisolismo	9 (36)	2 (5,7)	0,005*
Hipotireoidismo	12 (48)	7 (20)	0,022*
Massa óssea diminuída	11 (44,0)	6 (17,1)	0,023*
Glicemia (mg/dl)	94 (86–105)	100 (89–112)	0,254
Hemoglobina glicada (%)	5,9 (5,7–6,7)	6,0 (5,6–6,3)	0,696
Cálcio (mg/dl)	9,83 ± 0,53	9,66 ± 0,41	0,171
Fósforo (mg/dl)	4,04 ± 0,58	3,71 ± 0,46	0,017*
PTH (pg/ml)	45,4 ± 15,2	39,7 ± 13,9	0,137
25(OH)vitamina D (ng/ml)	28,8 ± 11,3	34,7 ± 12,1	0,061
GH (ng/ml)	1,68 (0,35–11,55)	1,20 (0,48–3,40)	0,490
IGF1 (ng/ml)	350,0 (174,7–699,5)	238,3 (159,4–388,0)	0,380
IGF-1 acima do LSN (vezes)	1,5 (0,7–2,6)	0,9 (0,7–1,5)	0,236
Osteocalcina (ng/ml)	27,5 (15,8–50,8)	18,5 (12,1–25,3)	0,015*
CTX-I (ng/ml)	0,468 (0,317–1,165)	0,446 (0,245–0,599)	0,033*
Coluna lombar			
DMO (g/cm ²)	1,16 ± 0,20	1,20 ± 0,14	0,370
T-score	-0,19 ± 1,64	0,02 ± 1,28	0,588
Z-score	0,14 ± 1,79	-0,12 ± 1,29	0,517
Colo femoral			
DMO (g/cm ²)	1,02 ± 0,17	1,12 ± 0,14	0,018*
T-score	-0,16 ± 1,22	0,45 ± 1,07	0,045*
Z-score	0,32 ± 1,14	0,65 ± 0,82	0,185

(continuação)

Variável	Hipogonádicos (n = 25)	Eugonádicos (n = 35)	P
Fêmur total			
DMO (g/cm ²)	1,04 ± 0,16	1,13 ± 0,14	0,019*
T-score	0,12 ± 1,21	0,62 ± 1,20	0,119
Z-score	0,31 ± 1,17	0,55 ± 0,99	0,382

Fonte: o próprio autor; † n = 57; Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (p25–p75) ou n (%); * Estatística significativa ($p < 0,05$); LSN: Limite superior da normalidade; CTX-I: Telopectideo-C; DMO: Densidade mineral óssea.

No grupo com eugonadismo, havia quatro mulheres (com idade variando entre 32 e 44 anos) e dois homens (com 48 e 56 anos) em uso de estrogênio terapia ou reposição de testosterona, respectivamente, iniciada há no mínimo 57 meses antes da entrada do estudo. Os demais (29) não faziam uso de nenhuma terapia de reposição de esteroides sexuais. O valor mínimo de testosterona total encontrado nos homens considerados em eugonadismo foi de 275 ng/dl.

Estavam incluídos no grupo com hipogonadismo: 10 mulheres na menopausa e 13 mulheres e dois homens com hipogonadismo hipogonadotrófico. As mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico apresentavam: média de idade menor; tamanho inicial do tumor e duração da doença até o diagnóstico maiores; fosfatemia mais elevada; e maior prevalência de hipotireoidismo central do que as mulheres na menopausa, sem haver diferença estatística em relação às variáveis de massa óssea e aos marcadores de *turnover* ósseo entre os grupos (Tabela 7).

Tabela 7 – Características dos indivíduos do sexo feminino com hipogonadismo de acordo com a etiologia

Variável	Hipogonadismo hipogonadotrófico (n = 13)	Menopausa (n = 10)	P
Idade (anos)	48,4 ± 10,5	58,7 ± 7,5	0,015*
IMC (Kg/m ²)	32,0 ± 10,0	29,3 ± 5,1	0,445
Tamanho inicial do tumor (cm) †	3,1 ± 0,9	2,0 ± 0,8	0,014*
Cirurgia	11 (84,6)	7 (70,0)	0,618
Doença em atividade	10 (76,9)	5 (50,0)	0,221
Duração da doença até diagnóstico (anos)	6,0 (4,0–11,5)	1,5 (1,0–6,0)	0,020*
Duração da doença em atividade (anos)	13,0 (8,5–18,0)	11,5 (8,0–25,8)	0,950
Hipocortisolismo	7 (53,8)	2 (20,0)	0,197
Hipotireoidismo	10 (76,9)	2 (20,0)	0,012*

(continuação)

Variável	Hipogonadismo hipogonadotrófico (n = 13)	Menopausa (n = 10)	P
Tempo de hipogonadismo (anos) †	9,5 (4,0–13,9)	6,3 (2,4–15,5)	0,699
Massa óssea diminuída	8 (61,5)	4 (40,0)	0,414
Cálcio (mg/dl)	9,66 ± 0,45	10,06 ± 0,62	0,089
Fósforo (mg/dl)	4,29 ± 0,60	3,71 ± 0,40	0,016*
PTH (pg/ml)	43,5 ± 15,3	50,8 ± 14,8	0,260
25(OH)vitamina D (ng/ml)	24,9 ± 6,3	32,1 ± 13,4	0,142
Osteocalcina (ng/ml)	36,0 (18,0–51,7)	17,5 (12,7–28,9)	0,063
CTX-I (ng/ml)	0,803 (0,317–1,290)	0,419 (0,300–0,672)	0,306
DMO (g/cm ²)			
Coluna lombar	1,13 ± 0,14	1,18 ± 0,27	0,591
Colo femoral	1,03 ± 0,16	0,95 ± 0,15	0,227
Fêmur total	1,02 ± 0,14	1,01 ± 0,18	0,781

Fonte: o próprio autor; † n = 20; ‡ n = 12 no grupo hipogonadismo hipogonadotrófico e n = 8 no grupo menopausa; * Estatística significativa ($p < 0,05$); Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (p25–p75) ou n (%); LSN: Limite superior da normalidade; CTX-I: Telopectideo-C; DMO: Densidade mineral óssea.

Os indivíduos com acromegalia foram também divididos em quatro subgrupos de acordo com o *status* gonadal e de atividade da doença. Não houve diferença estatística em relação à DMO do fêmur total entre os subgrupos, mas a DMO da coluna lombar foi maior nos indivíduos com doença em atividade + eugonadismo em comparação com os indivíduos com doença controlada/curada + hipogonadismo e a DMO do colo femoral foi menor nos indivíduos com doença controlada/curada + hipogonadismo em comparação com os indivíduos com doença em atividade + eugonadismo e doença controlada/curada + eugonadismo. Já a idade foi maior nos indivíduos com doença controlada/curada + hipogonadismo em comparação com os indivíduos com doença em atividade + eugonadismo (Tabela 8).

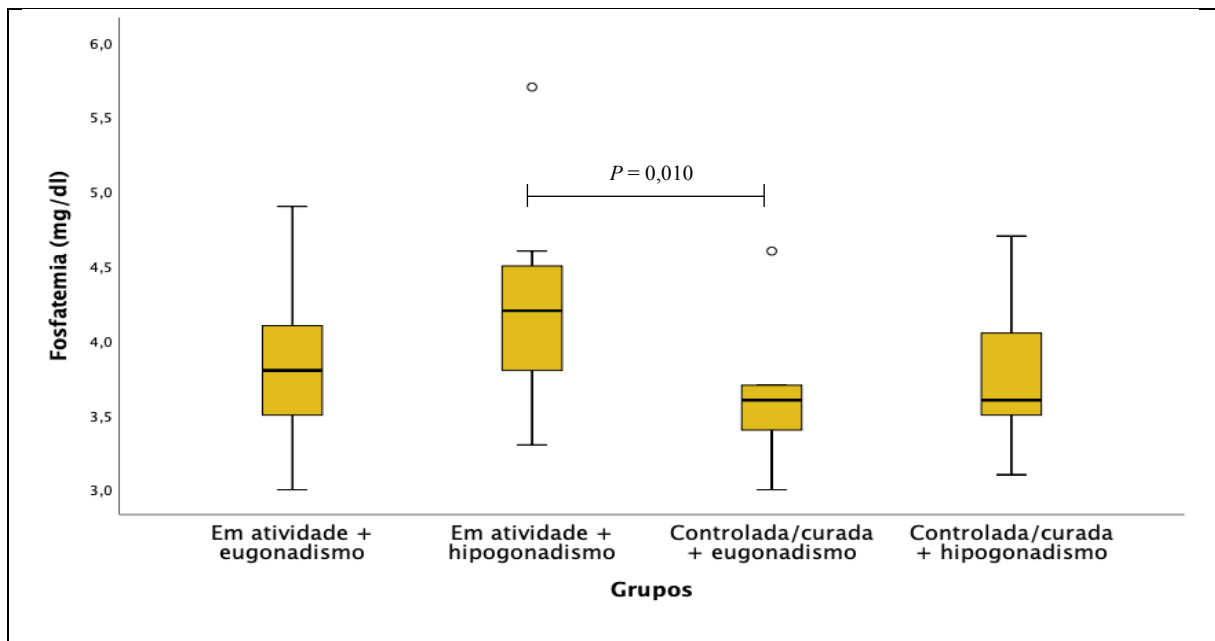
Tabela 8 – Densidade mineral óssea e idade dos indivíduos com acromegalia de acordo com o *status* gonadal e de atividade da doença

Grupo (n)	Idade (anos)	Coluna lombar (g/cm ²)	Colo femoral (g/cm ²)	Fêmur total (g/cm ²)
Em atividade				
Eugonadismo (22)	44,5 (38,8–52,5)‡	1,23 ± 0,14*	1,11 ± 0,14 [#]	1,14 ± 0,14
Hipogonadismo (17)	48,0 (43,5–57,5)	1,21 ± 0,21	1,05 ± 0,20	1,05 ± 1,18
Controlada/curada				
Eugonadismo (13)	45,0 (40,5–51,5)	1,16 ± 0,15	1,13 ± 0,14 [§]	1,12 ± 0,14
Hipogonadismo (8)	54,5 (51,3–60,8)‡	1,09 ± 0,10*	0,95 ± 0,06 ^{#§}	1,00 ± 0,12

Fonte: o próprio autor; Teste de Kruskal-Wallis: ‡ $p = 0,041$ entre os subgrupos; ANOVA: * $p = 0,044$ entre os subgrupos; [#] $p = 0,010$ entre os subgrupos; [§] $p = 0,020$ entre os subgrupos.

Em relação ao IMC, tamanho inicial do tumor, duração da doença até diagnóstico e duração da doença em atividade, não houve diferença estatística entre os quatro subgrupos. Já nos parâmetros laboratoriais, a fosfatemia apresentou-se maior nos indivíduos com doença em atividade + hipogonadismo em comparação ao grupo doença controlada/curada + eugonadismo (Gráfico 1).

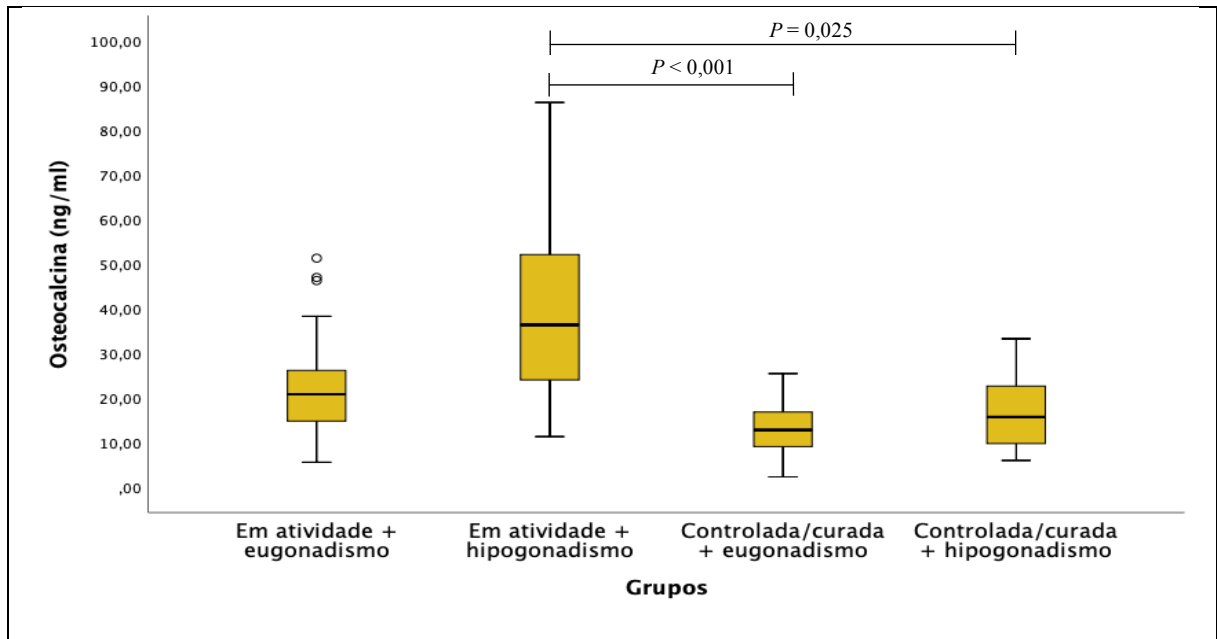
Gráfico 1 – Fosfatemia dos indivíduos com acromegalia de acordo com o *status* gonadal e de atividade da doença



Fonte: o próprio autor; ANOVA.

A osteocalcina apresentou-se maior nos indivíduos com doença em atividade + hipogonadismo em comparação com os indivíduos com doença controlada/curada + eugonadismo e doença controlada/curada + hipogonadismo (Gráfico 2).

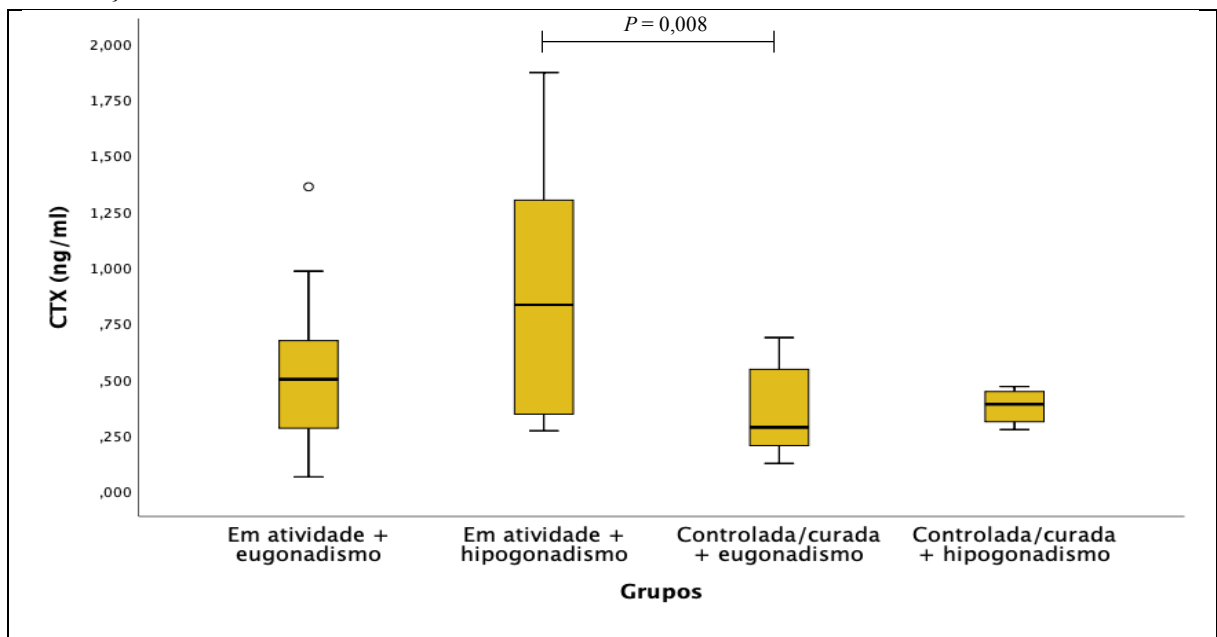
Gráfico 2 – Osteocalcina dos indivíduos com acromegalia de acordo com o *status* gonadal e de atividade da doença



Fonte: o próprio autor; Teste de Kruskal-Wallis.

O CTX, por sua vez, apresentou-se maior nos indivíduos com doença em atividade + hipogonadismo em comparação com os indivíduos com doença controlada/curada + eugonadismo (Gráfico 3).

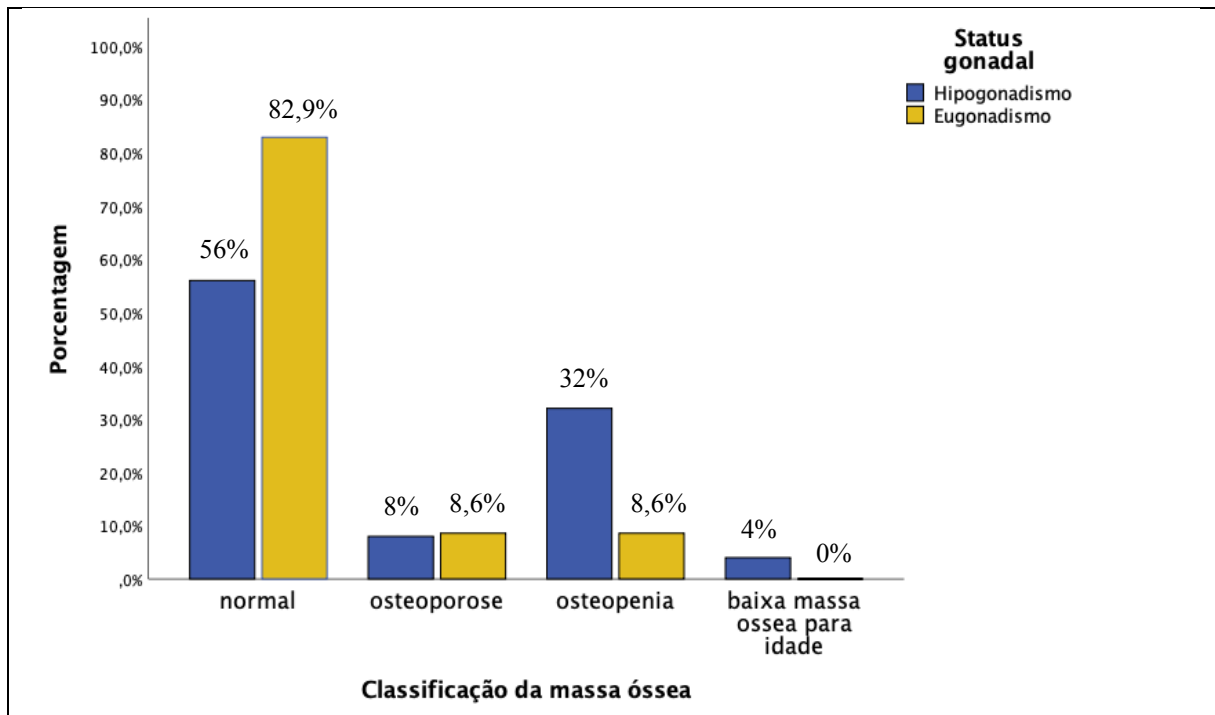
Gráfico 3 – CTX dos indivíduos com acromegalia de acordo com o *status* gonadal e de atividade da doença



Fonte: o próprio autor; Teste de Kruskal-Wallis; CTX-I: Telopectídeo-C.

A prevalência de hipogonadismo entre os indivíduos com massa óssea diminuída foi de 64,7% e entre os seis eugonádicos que apresentavam osteopenia ou osteoporose, três estavam com doença em atividade, um curado e dois com doença controlada em uso de análogo da somatostatina. Entre os 25 hipogonádicos, dois obtiveram o diagnóstico de osteoporose (8%), um de baixa massa óssea para idade (4%) e oito de osteopenia (32%). No grupo com eugonadismo, 82,9% apresentavam massa óssea normal (Gráfico 4).

Gráfico 4 – Classificação da massa óssea dos indivíduos com e sem hipogonadismo



Fonte: o próprio autor.

6 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo evidenciaram que indivíduos com acromegalia em atividade apresentam fósforo e marcadores de *turnover* ósseo mais elevados, especificamente osteocalcina e CTX-I. A massa óssea da coluna lombar foi também mais elevada na doença ativa. Quando os indivíduos com acromegalia tinham hipogonadismo associado, foi evidenciado que fósforo e os mesmos marcadores de *turnover* ósseo continuavam elevados. Massa óssea diminuída (osteoporose, osteopenia ou baixa massa óssea para idade) foi mais prevalente entre os hipogonádicos, sendo a massa óssea do fêmur nesse grupo significativamente diminuída em relação aos eugonádicos.

A acromegalia tem sido associada a alterações no metabolismo do cálcio/fósforo^{103,169-171}, elevação dos marcadores de *turnover* ósseo e valores de massa óssea variáveis em comparação com indivíduos controles saudáveis^{5-7,22,24,106,111,172-187}, porém poucos estudos analisaram, entre os portadores de acromegalia, a influência da atividade da doença^{5,115,122,173,175,176,178,187-189}, do *status* gonadal^{8,17,20-23,25} ou de ambos ao mesmo tempo^{18,19,24,26}. A heterogeneidade dos achados na massa óssea entre os estudos pode ser atribuída principalmente a critérios diferentes para classificar atividade da doença ao longo dos anos, assim como também critérios distintos para definição de hipogonadismo tanto feminino quanto masculino. Podem também ser fatores de interferência as várias modalidades terapêuticas instituídas, além de outras deficiências do eixo hipofisário e comorbidades associadas, tais como diabetes e artropatia na coluna lombar e na articulação do quadril.

O GH causa uma leve hiperfosfatemia, através da ação anti-fosfatúrica do IGF-1 no túbulo renal proximal e do aumento da absorção intestinal de fósforo estimulada pelo calcitriol⁴. Isso explica o achado do fósforo mais elevado nos indivíduos com acromegalia em atividade em relação aos controlados/curados, como ocorreu no presente estudo. Os marcadores de formação e reabsorção óssea também estão elevados na doença ativa, pois o GH, direta ou indiretamente, estimula a osteoblastogênese¹⁹⁰⁻¹⁹² e a carboxilação da osteocalcina¹⁹³, enquanto o IGF-1 estimula a expressão do RANKL e, como consequência, a osteoclastogênese¹⁹⁴. No presente estudo, osteocalcina e CTX-I estavam aumentados na doença ativa em comparação com a doença controlada/curada, em conformidade com a maioria dos autores que avaliaram os efeitos da atividade da doença nos marcadores de *turnover* ósseo^{24,175,176,178,189}.

O efeito do GH na massa óssea varia entre o osso trabecular e o cortical, pois no primeiro a hipersecreção hormonal exerce efeito deletério na microarquitetura óssea, enquanto no

segundo ocorre aumento da sua espessura, o que, em conjunto, gera comprometimento da qualidade e não da DMO, que é o parâmetro avaliado pela DXA^{4,12}. Na população do presente estudo, a massa óssea na coluna lombar na doença ativa estava aumentada em relação à doença controlada/curada, corroborando achados semelhantes de outros dois autores^{115,187}. A coluna lombar é constituída de 70% osso trabecular⁸, que apresenta maior metabolismo e, portanto, é mais susceptível às alterações de massa óssea. Vale ressaltar que a artropatia foi a comorbidade mais prevalente no presente estudo e que o envolvimento da coluna costuma ser bastante frequente nestes casos, podendo a presença de osteófitos ter também influenciado no aumento de massa óssea apresentado pelo grupo da doença em atividade.

Tanto estrógeno quanto andrógenos exercem efeitos diretos e indiretos no tecido ósseo e regulam a homeostase óssea^{15,195,196}. Testosterona total abaixo de 200 ng/dl foi associada com significativas mudanças em marcadores de *turnover* ósseo e DMO na população masculina em geral¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Distúrbios menstruais têm sido relatados em até 61,7 a 81% das mulheres com acromegalia^{139,152}, sendo em alguns casos atribuídos à própria elevação do GH e IGF-1 ou à SOP induzida pela acromegalia¹²⁹, condições sem hipoestrogenismo associado, particularmente em mulheres com tumores pequenos e secreção intacta de gonadotrofinas¹³⁹. Assim, para avaliação da influência do hipogonadismo na massa óssea de indivíduos com acromegalia, torna-se importante considerar também as concentrações de esteroides sexuais que sejam capazes de exercer efeito deletério no metabolismo ósseo. Com esse intuito, o presente estudo, diferente de outros, buscou estabelecer como ponto de corte concentrações de testosterona total inequivocamente baixas (< 200 ng/dl) para definir o hipogonadismo masculino e amenorreia há pelo menos 12 meses para o hipogonadismo feminino.

Marcadores de *turnover* ósseo (fosfatase alcalina e CTX-I) avaliados no estudo de Piskinpaşa *et al.* foram significativamente mais elevados em indivíduos com acromegalia hipogonádicos do que nos eugonádicos, porém a idade foi maior no primeiro grupo, o que pode ter influenciado nos resultados²⁶. No presente estudo, osteocalcina e CTX-I encontravam-se aumentados no grupo dos hipogonádicos, com tendência à idade também ser um pouco maior nesse grupo, mas sem alcançar diferença significativa. Outros dois autores só encontraram osteocalcina significativamente elevada nas mulheres com acromegalia e hipogonádicas, mas sem diferença em CTX-I, o que sugere também uma influência de gênero nesses achados^{21,24}. O estudo de Scillitani *et al.*, por sua vez, não observou diferença estatística nos resultados de osteocalcina e CTX-I entre portadoras de acromegalia com e sem hipogonadismo, porém o número total da população foi de apenas 23 mulheres, o que pode ter incorrido no erro tipo II²².

Como no presente estudo somente dois homens apresentavam critérios para hipogonadismo masculino, não foi possível avaliar a influência do gênero nos marcadores de *turnover* ósseo *vs. status* gonadal, porém a análise de subgrupos fortaleceu a hipótese de piora na elevação desses mesmos marcadores promovida pela associação de hipogonadismo e atividade da doença.

Fosfatemia significativamente elevada em indivíduos com acromegalia e hipogonadismo no presente estudo implica numa possível resposta direta ou indireta desse elemento mineral às concentrações séricas de esteroides sexuais. Dados publicados na literatura com concentrações de fósforo inorgânico maiores em mulheres pós-menopausa, comparadas com outras na pré-menopausa, têm sido atribuídos tanto ao efeito direto da deficiência estrogênica na reabsorção óssea¹⁹⁷ quanto ao seu efeito indireto em promover uma maior atividade plasmática do GH¹⁹⁸, visto que o estrógeno antagoniza a resposta orgânica final desse hormônio na produção de IGF-1. Três outros estudos, avaliando portadores de acromegalia, não encontraram diferença estatística na fosfatemia de hipogonádicos *vs.* eugonádicos, porém em um deles o critério de eugonadismo foi baseado apenas em ciclos menstruais regulares nas mulheres e testosterona total normal nos homens, sem definir ponto de corte²⁶, e nos outros dois o número de participantes por grupo foi pequeno, o que dificulta a comparação e que pode ter levado a resultados falso negativos^{22,23}.

A massa óssea em indivíduos com acromegalia vem sendo avaliada na maior parte dos estudos em relação à DMO, T-score e Z-score, com poucos relatos da prevalência de hipogonádicos entre os que apresentam osteoporose e/ou osteopenia^{20,21,25,115}. Entre 121 indivíduos com acromegalia ativa, Zgliczynski *et al.* encontraram seis com T-score < -2,5 (5%) e 24 com T-score < -1,0 (20%)²⁰. O hipogonadismo esteve presente em 91,7% dos casos de massa óssea diminuída e a DMO foi significativamente menor na coluna lombar e no fêmur em hipogonádicos, tendo sido atribuindo o ponto de corte da testosterona total < 350 ng/dl nesse grupo, sem levar em conta as concentrações de testosterona livre. No presente estudo, concentrações mais baixas de testosterona total foram consideradas na definição de hipogonadismo masculino, obtendo ainda assim uma prevalência elevada de hipogonádicos (64,7%) entre os que apresentavam massa óssea diminuída, porém a DMO só foi significativamente menor nesse grupo no colo do fêmur em comparação com os eugonádicos. Já Biermasz *et al.* relataram somente a prevalência de osteoporose (15,2%) entre 79 indivíduos com acromegalia curada/controlada com média de idade maior, de 57 ± 1 ano²¹. Oito (66,7%) dos 12 indivíduos com osteoporose eram hipogonádicos (cinco mulheres e três homens), mas

não houve associação entre DMO e *status* gonadal nos homens e entre Z-score e *status* gonadal nas mulheres, achados que foram atribuídos pelos autores ao pouco tempo de duração do hipogonadismo não tratado na população estudada.

A relação entre *status* gonadal e DMO em indivíduos com acromegalia ainda permanece não claramente estabelecida por diversos outros fatores. O estudo multicêntrico italiano de Scillitani *et al.* encontrou 44,1% de prevalência de hipogonadismo entre 152 indivíduos com acromegalia e teve a análise de massa óssea restrita ao Z-score (por ter utilizado diferentes modelos de DXA), obtendo resultado maior na coluna lombar de eugonádicos do que em hipogonádicos¹⁸. Estudo mais recente de Padova *et al.* e outros mais antigos apresentaram achados divergentes, porém o número de participantes por grupo foi pequeno (três não encontraram diferença estatística na massa óssea entre hipogonádicos e eugonádicos^{8,22,23} e dois encontraram menor massa óssea na coluna lombar e no colo do fêmur nos hipogonádicos^{17,19}). Além disso, outros fatores de interferência nos resultados de massa óssea relatados podem ter sido a heterogeneidade de participantes ao que diz respeito à gravidade e duração da doença; a possível evolução para deficiência de GH induzida pelo tratamento nos indivíduos curados, que não costuma ser investigada nessa população; e a influência no metabolismo ósseo de variações nas concentrações de outros hormônios durante o tratamento de hipotireoidismo e/ou hipocortisolismo central associado.

No presente estudo, a massa óssea do fêmur apresentou-se diminuída no grupo com hipogonadismo, apenas com T-score do colo do fêmur também significativamente menor, porém sem diferença no Z-score. Isso sugere que, apesar de não ter alcançado significância estatística, a tendência à idade ser maior no grupo dos hipogonádicos pode ter interferido nos resultados. Resultado discordante, entretanto, foi encontrado na massa óssea da coluna lombar, que foi similar entre os dois grupos, o que sugere que o efeito anabólico do GH nesse sítio pode se manter por um período mais prolongado de tempo, mesmo na presença de hipogonadismo, principalmente quando esse for de pouco tempo de evolução, e/ou que a progressão da artropatia na coluna lombar pode mascarar uma possível perda de massa óssea decorrente do hipogonadismo, principalmente numa idade mais avançada. Resultado mais semelhante ao do presente estudo foi o do estudo de Bolanowski *et al.* com 62 indivíduos com acromegalia, que encontrou menor massa óssea no colo do fêmur, sem diferença na coluna lombar, somente em hipogonádicos do sexo masculino, porém o critério de eugonadismo feminino foi baseado apenas em ciclos menstruais regulares, o que pode ter levado à classificação inadequada de mulheres com ciclos irregulares, mas sem hipoestrogenismo, no grupo com hipogonadismo²⁴.

Alguns fatores de limitação do presente estudo foram: estudo de conveniência e unicêntrico, dificultando prever validade externa; estudos transversais também não definem claramente causalidade entre os achados; a significativa diferença de prevalência entre sexo feminino e masculino no grupo dos hipogonádicos *vs.* eugonádicos; e a indisponibilidade da análise de imagens radiográficas da coluna lombar para avaliar a interferência da artropatia e de fraturas vertebrais na massa óssea desse sítio. Assim, estudos multicêntricos, longitudinais e com maior amostra são necessários para confirmar os resultados aqui apresentados.

Além da contribuição científica, os achados do presente estudo também apresentam implicação clínica ao constatar a elevada prevalência de hipogonadismo não tratado na população estudada, especialmente do sexo feminino. É possível inferir que, embora o controle do excesso de GH e IGF-1 na acromegalia seja a meta primária do tratamento, o impacto negativo da associação com hipogonadismo pode estar sendo subestimado na prática clínica. Ressalta-se, portanto, a importância de se reconhecer a insuficiência hormonal gonadal como fator de risco potencial e modificável para perda de massa óssea e consequente fratura por insuficiência nesses indivíduos, a fim de que seu tratamento específico também possa ser instituído de forma precoce e eficaz. O bom controle hormonal, por sua vez, pode contribuir para melhora da qualidade de vida e redução da morbimortalidade dos indivíduos acometidos por essa patologia rara.

7 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo sugerem fortemente que na acromegalia em atividade fósforo e os marcadores de *turnover* ósseo, osteocalcina e CTX-I, estão elevados e que o efeito anabólico da hipersecreção de GH na DMO é predominante na coluna lombar. O hipogonadismo associado promove piora do metabolismo ósseo, observada pela elevação do fósforo e dos mesmos marcadores de formação e reabsorção óssea, maior prevalência de massa óssea diminuída e DMO significativamente menor no fêmur dos indivíduos com acromegalia hipogonádicos em comparação com eugonádicos.

REFERÊNCIAS

1. Anthony JR, Ioachimescu AG. Acromegaly and bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 dez;21(6):476–82.
2. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, *et al.* Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 mar 21;5(1):20.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev.* 2019 fev 1;40(1):268–332.
4. Claessen KMJA, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and joint disorders in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):86–95.
5. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, de Marinis L, *et al.* Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2005 jun 6;20(10):1837–44.
6. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, *et al.* Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 ago;98(8):3402–10.
7. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, *et al.* Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 dez;93(12):4649–55.
8. Padova G, Borzi G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, *et al.* Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011 set;8(3):37–43.
9. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy NAT, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, *et al.* High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011 abr;164(4):475–83.
10. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, *et al.* Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009 dez 3;11(7):984–96.
11. Samelson EJ, Hannan MT, Zhang Y, Genant HK, Felson DT, Kiel DP. Incidence and risk factors for vertebral fracture in women and men: 25-year follow-up results from the population-based Framingham study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006 maio 30;21(8):1207–14.

12. Bima C, Chiloiro S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A, *et al.* Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2016 maio 3;11(3):263–70.
13. Claessen KMJA, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, *et al.* Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 dez 1;98(12):4808–15.
14. Mormando M, Nasto LA, Bianchi A, Mazziotti G, Giampietro A, Pola E, *et al.* GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2014 ago;171(2):237–45.
15. Laurent M, Sinnesael M, Vanderschueren D, Antonio L, Classens F, Dubois V, *et al.* Androgens and estrogens in skeletal sexual dimorphism. *Asian J Androl.* 2014;16(2):213.
16. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male hypogonadism and osteoporosis: the effects, clinical consequences, and treatment of testosterone deficiency in bone health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1–15.
17. Tütüncü N, Erbaş T. Factors associated with bone metabolism in acromegalic patients: hypogonadism and female gender. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2004 jun 24;112(06):328–32.
18. Scillitani A, Battista C, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S, Ciccarelli E, *et al.* Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 jun 1;58(6):725–31.
19. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 jan;48(1):59–65.
20. Zgliczynski W, Kochman M, Misiorowski W, Zdunowski P. In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 out;28(5):621–8.
21. Biermasz NR, Hamdy NAT, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005 jan;152(1):53–60.
22. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Giannatempo GM, Frusciantè V, Vilella M, *et al.* Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1997 out 1;12(10):1729–36.
23. Ho PJ, Fig LM, Barkan AL, Shapiro B. Bone mineral density of the axial skeleton in acromegaly. *J Nucl Med.* 1992 set;33(9):1608–12.

24. Bolanowski M, Daroszewski J, Mędraś M, Zadrożna-Śliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab.* 2005 dez 27;24(1):72–8.
25. Kayath MJ, Vieira JGH. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporosis International.* 1997 maio;7(3):226–30.
26. Piskinpasa ME, Piskinpasa H. Bone biochemical markers in acromegaly: an association with disease activity and gonadal status. *North Clin Istanbul.* 2020;9(1):74–81.
27. Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 abr 1;33(2):101264.
28. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 fev 14;20(1):4–9.
29. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 fev 3;20(1):22–32.
30. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, *et al.* Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2015 out 1;22(5):745–57.
31. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017 fev 4;20(1):10–21.
32. Akirov A, Asa SL, Amer L, Shimon I, Ezzat S. The clinicopathological spectrum of acromegaly. *J Clin Med.* 2019 nov 13;8(11):1962.
33. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, *et al.* Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016 ago 8;19(4):448–57.
34. Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol.* 2020 maio 1;182(5):R67–82.
35. Kasuki L, Rocha P da S, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2020 jan 10;63(6):630–7.
36. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LFS, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, *et al.* Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017 fev 21;20(1):46–62.
37. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 nov 1;99(11):3933–51.

38. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, *et al.* A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 set 26;14(9):552–61.
39. Zahr R, Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018 set 1;14(2):57.
40. Brasil. Portaria Conjunta nº 2, de 7 de janeiro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia. *Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 9, 14 de janeiro. 2019. Seção 1, p. 70.*
41. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–25.
42. Seeman E, Delmas PD. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. *New England Journal of Medicine.* 2006 maio 25;354(21):2250–61.
43. Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2018 maio 4;55(3):308–27.
44. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 nov 1;5(11):908–23.
45. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000 abr 1;21(2):115–37.
46. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec.* 1990 abr;226(4):414–22.
47. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003 maio 15;423(6937):332–6.
48. Daoussis D, Andonopoulos AP. The emerging role of Dickkopf-1 in bone biology: is it the main switch controlling bone and joint remodeling? *Semin Arthritis Rheum.* 2011 out;41(2):170–7.
49. Marie PJ. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys.* 2008 maio 15;473(2):98–105.
50. Hartmann C. A Wnt canon orchestrating osteoblastogenesis. *Trends Cell Biol.* 2006 mar;16(3):151–8.
51. Ross FP. Osteoclast biology and bone resorption. Em: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 25–33.
52. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003 maio 15;423(6937):337–42.

53. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, Mizuno A, Itoh K, Ueno Y, *et al.* Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology*. 2000 set 1;141(9):3478–84.
54. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental Dynamics*. 2006 jan;235(1):176–90.
55. Chen H, Senda T, Kubo KY. The osteocyte plays multiple roles in bone remodeling and mineral homeostasis. *Med Mol Morphol*. 2015 jun 20;48(2):61–8.
56. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, *et al.* Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet*. 2006 nov 8;38(11):1310–5.
57. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res*. 2012 maio 15;318(9):1040–8.
58. Ciosek Ź, Kot K, Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Rotter I. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue. *Biomolecules*. 2021 mar 28;11(4):506.
59. Parkinson IH, Fazzalari NL. Characterisation of trabecular bone structure. Em: *Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials*. Springer; 2013. p. 31–51.
60. Seeman E. Invited review: pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol*. 2003 nov;95(5):2142–51.
61. Stein EM, Silva BC, Boutrouy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, *et al.* Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013 maio;28(5):1029–40.
62. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 jun;22:41–50.
63. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tankó LB. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 out 4;62(10):781–92.
64. Szulc P. Bone turnover: biology and assessment tools. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 out 1;32(5):725–38.
65. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, *et al.* Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res*. 1996 out 3;11(10):1531–8.
66. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2005 out 20;20(10):1813–9.

67. Ivaska KK, McGuigan FE, Malmgren L, Gerdhem P, Johansson H, Kanis JA, *et al.* Bone turnover marker profiling and fracture risk in older women: fracture risk from age 75 to 90. *Calcif Tissue Int.* 2022 jun 24;111(3):288–99.
68. Riggs BL, Melton LJ, O’Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone.* 1996 mar;18(3):S197–201.
69. Armas LAG, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 set;41(3):475–86.
70. Bone HG. The future of osteoporosis diagnosis and therapy. *Ann Ital Med Int.* 1992;7(3 Suppl):166S-170S.
71. Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL. Manual brasileiro de osteoporose: orientações práticas para os profissionais de saúde. São Paulo, SP: Editora Clannad, 2021.
72. Muschitz C, Patsch J, Buchinger E, Edlmayr E, Nirnberger G, Evdokimidis V, *et al.* Prevalence of vertebral fracture in elderly men and women with osteopenia. *Wien Klin Wochenschr.* 2009 ago;121(15–16):528–36.
73. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, *et al.* The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50–99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis International.* 2006 abr 4;17(4):565–74.
74. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos.* 2013 dez 11;8(1–2):136.
75. Brown C. Staying strong. *Nature.* 2017 out 5;550(7674):S15–7.
76. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 out;22(5):671–85.
77. Nunes BP, Batista SRR, de Andrade FB, de Souza Junior PRB, Lima-Costa MF, Facchini LA. Multimorbidity: the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saude Publica.* 2018;52(Suppl 2).
78. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *Journal of Clinical Investigation.* 2005 dez 1;115(12):3318–25.
79. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, *et al.* Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor α and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell.* 2007 set 7;130(5):811–23.
80. Krassas GE, Papadopoulou P. Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001 dez;2(2):143–51.

81. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2012 nov;23(11):576–81.
82. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 abr 15;111(8):1221–30.
83. Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17β -estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor- α . *Endocrinology*. 2001 jun 1;142(6):2205–12.
84. Vanderschueren D, Gaytant J, Boonen S, Venken K. Androgens and bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 jun;15(3):250–4.
85. Sinnesael M, Claessens F, Laurent M, Dubois V, Boonen S, Deboel L, *et al*. Androgen receptor (AR) in osteocytes is important for the maintenance of male skeletal integrity: evidence from targeted AR disruption in mouse osteocytes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012 dez;27(12):2535–43.
86. Sinnesael M, Jardi F, Deboel L, Laurent MR, Dubois V, Zajac JD, *et al*. The androgen receptor has no direct antiresorptive actions in mouse osteoclasts. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 ago 5;411:198–206.
87. Kasperk C, Helmboldt A, Börcsök I, Heuthe S, Cloos O, Niethard F, *et al*. Skeletal site-dependent expression of the androgen receptor in human osteoblastic cell populations. *Calcif Tissue Int*. 1997 dez 16;61(6):464–73.
88. Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, Ziegler R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997 mar 1;12(3):464–71.
89. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells *in vitro*. *Endocrinology*. 1989 mar;124(3):1576–8.
90. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, *et al*. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *Journal of Clinical Investigation*. 1995 jun 1;95(6):2886–95.
91. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 dez 17;9(12):699–712.
92. Reid IR. Overview of pathogenesis. Em: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ames, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. p. 357–60.
93. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, *et al*. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2022 out 28;33(10):2049–102.

94. Brasil. Portaria nº 451, de 9 de junho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 109, 10 de junho. 2014. Seção 1, p. 45-48.
95. Brasil. Portaria SCTIE/MS nº 61, de 19 de julho de 2022. Decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o ácido zoledrônico para o tratamento de pacientes com osteoporose com intolerância ou dificuldades de deglutição dos bifosfonatos orais. Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 137, 21 de julho. 2022. Seção 1, p. 102.
96. Brasil. Portaria SCTIE/MS nº 62, de 19 de julho de 2022. Decisão de incorporar, no âmbito do SUS, a teriparatida para o tratamento de indivíduos com osteoporose grave e falha terapêutica aos medicamentos disponíveis no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, nº 137, 21 de julho. 2022. Seção 1, p. 102.
97. Krishnan V. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 maio 1;116(5):1202–9.
98. Renier G, Clément I, Desfaits AC, Lambert A. Direct stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on monocyte and macrophage tumor necrosis factor-alpha production. *Endocrinology*. 1996 nov;137(11):4611–8.
99. Uronen-Hansson H, Allen ML, Lichtarowicz-Krynska E, Aynsley-Green A, Cole TJ, Höidén-Guthenberg I, *et al.* Growth hormone enhances proinflammatory cytokine production by monocytes in whole blood. *Growth Hormone & IGF Research*. 2003 out;13(5):282–6.
100. Corvilain J, Abramow M, Bergans A. Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. *Journal of Clinical Investigation*. 1964 ago 1;43(8):1608–12.
101. Menea C, Vrtovsnik F, Friedlander G, Corvol M, Garabédian M. Insulin-like growth factor I, a unique calcium-dependent stimulator of 1,25-dihydroxyvitamin D3 production. *Journal of Biological Chemistry*. 1995 out;270(43):25461–7.
102. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014 abr 1;35(2):234–81.
103. Constantin T, Tangpricha V, Shah R, Oyesiku NM, Ioachimescu OC, Ritchie J, *et al.* Calcium and bone turnover markers in acromegaly: a prospective, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 jul 1;102(7):2416–24.
104. Altinova AE, Ozkan C, Akturk M, Gulbahar O, Yalcin M, Cakir N, *et al.* Vitamin D-binding protein and free vitamin D concentrations in acromegaly. *Endocrine*. 2016 maio 7;52(2):374–9.
105. Legovini P, de Menis E, Breda F, Billeci D, Carteri A, Pavan P, *et al.* Long-term effects of octreotide on markers of bone metabolism in acromegaly: evidence of increased serum parathormone concentrations. *J Endocrinol Invest*. 1997 set 2;20(8):434–8.

106. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 dez 1;88(12):5650–5.
107. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol.* 2019 ago;181(2):R45–56.
108. Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A. Acromegalic osteopathy. *Pituitary.* 2017 fev 5;20(1):63–9.
109. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *Journal of Clinical Densitometry.* 2013 out;16(4):455–66.
110. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr Rev.* 2018 ago 1;39(4):440–88.
111. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Schreiner T, Bollerslev J. Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2006 nov;155(5):709–15.
112. Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, Fleseriu M. FRAX score in acromegaly: does it tell the whole story? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 abr;80(4):614–6.
113. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, *et al.* High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine.* 2016 nov 6;54(2):532–42.
114. Silva PPB, Amlashi FG, Yu EW, Pulaski-Liebert KJ, Gerweck A v, Fazeli PK, *et al.* Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2017 nov 1;177(5):409–20.
115. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, *et al.* Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 abr 1;98(4):1734–41.
116. Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Shin CS. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. *Osteoporosis International.* 2016 mar 7;27(3):1123–9.
117. Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, Heck A. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2016 ago 1;175(2):155–64.

118. Kuřma M, Vařuga P, Sagova I, Pavai D, Jackuliak P, Killinger Z, *et al.* Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2019 mar 1;180(3):201–11.
119. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, *et al.* Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine.* 2011 ago 19;40(1):102–8.
120. Chiloiro S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C, *et al.* Prevalence of morphometric vertebral fractures in “difficult” patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine.* 2018 fev 23;59(2):449–53.
121. Pontes J, Madeira M, Lima CHA, Ogino LL, de Paula Paranhos Neto F, de Mendonça LMC, *et al.* Exon 3-deleted growth hormone receptor isoform is not related to worse bone mineral density or microarchitecture or to increased fracture risk in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2020 fev 7;43(2):163–71.
122. Madeira M, Neto LV, Torres CH, de Mendonça LMC, Gadelha MR, de Farias MLF. Vertebral fracture assessment in acromegaly. *Journal of Clinical Densitometry.* 2013 abr;16(2):238–43.
123. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M, *et al.* Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2018 jun 3;21(3):302–8.
124. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M, *et al.* Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: a 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2020 out 1;183(4):427–37.
125. Chiloiro S, Giampietro A, Frara S, Bima C, Donfrancesco F, Fleseriu CM, *et al.* Effects of pegvisomant and pasireotide LAR on vertebral fractures in acromegaly resistant to first-generation SRLs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 mar 1;105(3):e100–7.
126. Mazziotti G, Battista C, Maffezzoni F, Chiloiro S, Ferrante E, Prencipe N, *et al.* Treatment of acromegalic osteopathy in real-life clinical practice: the BAAC (Bone Active Drugs in Acromegaly) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 set 1;105(9):e3285–92.
127. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, *et al.* A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021 fev 20;24(1):1–13.
128. Salvio G, Martino M, Balercia G, Arnaldi G. Acromegaly and male sexual health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 jun 1;23(3):671–8.
129. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 out 1;95(10):4518–25.

130. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013 set 18;16(3):294–302.
131. Khan SA, Ram N, Masood MQ, Islam N. Prevalence of comorbidities among patients with acromegaly. *Pak J Med Sci*. 2021 set 20;37(7):1758–61.
132. Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stravou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, *et al.* Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 fev;54(2):183–8.
133. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, Borson-Chazot F, Brue T, Cortet-Rudelli C, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 out;95(10):4680–7.
134. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M. Pregnancy in acromegaly: a one-center experience. *Eur J Endocrinol*. 2006 ago;155(2):279–84.
135. Dias M, Boguszewski C, Gadelha M, Kasuki L, Musolino N, Vieira JGH, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2014 fev;170(2):301–10.
136. Atmaca A, Dagdelen S, Erbas T. Follow-up of pregnancy in acromegalic women: different presentations and outcomes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2006 abr 25;114(03):135–9.
137. Herman-Bonert V, Seliverstov M, Melmed S. Pregnancy in acromegaly: successful therapeutic outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 mar;83(3):727–31.
138. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco JA, Al-Agha R, Pivonello R, Colao A, *et al.* Pregnancy in acromegaly: experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 fev;76(2):264–71.
139. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, *et al.* Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ago;84(8):2731–5.
140. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1988 ago;50(2):197–212.
141. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology*. 1988 ago 1;123(2):733–9.
142. Kaltsas GA, Androulakis II, Tziveriotis K, Papadogias D, Tsikini A, Makras P, *et al.* Polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome phenotype in women with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 dez;67(6):917–22.

143. Moller N, Schmitz O, Jørgensen JO, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, *et al.* Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 maio;74(5):1012–9.
144. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1995 set 28;333(13):853–61.
145. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(1):81–6.
146. Kleinberg DL, Todd J. Evidence that human growth hormone is a potent lactogen in primates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(5):1009–13.
147. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998 jun 1;19(3):225–68.
148. Abir R, Garor R, Felz C, Nitke S, Krissi H, Fisch B. Growth hormone and its receptor in human ovaries from fetuses and adults. *Fertil Steril.* 2008 out;90(4):1333–9.
149. Daftary SS, Gore AC. IGF-1 in the brain as a regulator of reproductive neuroendocrine function. *Exp Biol Med.* 2005 maio 6;230(5):292–306.
150. Rosenfield RL. Hyperandrogenism in peripubertal girls. *Pediatr Clin North Am.* 1990 dez;37(6):1333–58.
151. Katz E, Ricciarelli E, Adashi EY. The potential relevance of growth hormone to female reproductive physiology and pathophysiology. *Fertil Steril.* 1993 jan;59(1):8–34.
152. Dogansen SC, Tanrikulu S, Yalin GY, Yarman S. Female gonadal functions and ovarian reserve in patients with acromegaly: experience from a single tertiary center. *Endocrine.* 2018 abr 5;60(1):167–74.
153. Chandrashekar V, Zaczek D, Bartke A. The consequences of altered somatotrophic system on reproduction. *Biol Reprod.* 2004 jul 1;71(1):17–27.
154. Hull K. Growth hormone: a reproductive endocrine-paracrine regulator? *Rev Reprod.* 2000 set 1;5(3):175–82.
155. Lobie PE, Breipohl W, Aragón JG, Waters MJ. Cellular localization of the growth hormone receptor/ binding protein in the male and female reproductive systems. *Endocrinology.* 1990 abr;126(4):2214–21.
156. Harvey S, Baumbach WR, Sadeghi H, Sanders EJ. Ultrastructural colocalization of growth hormone binding protein and pituitary hormones in adenohypophyseal cells of the rat. *Endocrinology.* 1993 set;133(3):1125–30.
157. Nishio R, Takeshita A, Uchida T, Herai T, Sakamoto K, Shimizu Y, *et al.* GH-induced LH hyporesponsiveness as a potential mechanism for hypogonadism in male patients with acromegaly. *Endocr J.* 2021;68(8):EJ20-0596.

158. Chatelain PG, Sanchez P, Saez JM. Growth hormone and insulin-like growth factor I treatment increase testicular luteinizing hormone receptors and steroidogenic responsiveness of growth hormone deficient dwarf mice. *Endocrinology*. 1991 abr;128(4):1857–62.
159. Basaria S. Male hypogonadism. *The Lancet*. 2014 abr;383(9924):1250–63.
160. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, Seppälä M, James VHT, Franks S, *et al.* Effect of insulin-like growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *Journal of Endocrinology*. 1990 fev;124(2):R1–3.
161. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008 nov;159(5):507–14.
162. Colao A, de Rosa M, Pivonello R, Balestrieri A, Cappabianca P, di Sarno A, *et al.* Short-term suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 set;87(9):4193–7.
163. Andreassen M, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Jørgensen N. Semen quality in hypogonadal acromegalic patients. *Pituitary*. 2020 abr 13;23(2):160–6.
164. Andriolo A, Ballarati CAF, Galoro CA de O, Mendes ME, de Melo MR, Sumita NM, *et al.* Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): coleta e transporte da amostra biológica. Barueri, SP: Manole: Minha Editora, 2014.
165. 2019 ISCD official positions for adults. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Official positions. [Internet]. 2019. [Acesso em 18 nov 2022]. Disponível em: <<https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Adult-1.pdf>>.
166. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, *et al.* Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 jun;84(6):1966–72.
167. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, *et al.* Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 out;91(10):3908–15.
168. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, Burnett-Bowie SAM, Goldstein DW, Hahn CW, *et al.* Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *Journal of Clinical Investigation*. 2016 fev 22;126(3):1114–25.
169. Halse J, Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1980 ago;94(4):459–67.

170. Xie T, Tian P, Wu S, Zhang X, Liu T, Gu Y, *et al.* Serum phosphate: does it more closely reflect the true state of acromegaly? *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020 jan;71:26–31.
171. Fredstorp L, Pernow Y, Werner S. The short and long-term effects of octreotide on calcium homeostasis in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 set;39(3):331–6.
172. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, Kaji H, Abe H, *et al.* Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 ago;55(2):175–81.
173. Diamond T, Nery L, Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med*. 1989;111(7):567–73.
174. Kotzmann H, Bernecker P, Hübsch P, Pietschmann P, Woloszczuk W, Svoboda T, *et al.* Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 dez 3;8(4):459–65.
175. Štěpán J, Marek J, Havránek T, Doležal V, Pacovský V. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in acromegaly. *Clinica Chimica Acta*. 1979 maio 2;93(3):355–63.
176. de la Piedra C, Carbó E, Larrañaga J, Castro N, Horcajada C, Rapado A, *et al.* Correlation among plasma osteocalcin, growth hormone, and somatomedin C in acromegaly. *Calcif Tissue Int*. 1988 jul;43(1):44–5.
177. Legovini P, de Menis E, Doroldi C, Carteri A, Billeci D, Roiter I, *et al.* Parathormone levels during treatment of acromegaly with octreotide: one-year follow-up. *Current Therapeutic Research*. 1993 abr 1;53(4):360–6.
178. Marazuela M, Astigarraga B, Tabuenca MJ, Estrada J, Marín F, Lucas T. Serum bone Gla protein as a marker of bone turnover in acromegaly. *Calcif Tissue Int*. 1993 jun;52(6):419–21.
179. Piovesan A, Terzolo M, Reimondo G, Pia A, Codegone A, Osella G, *et al.* Biochemical markers of bone and collagen turnover in acromegaly or Cushing's syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 1994 maio 14;26(05):234–7.
180. Jockenhövel F, Rohrbach S, Deggerich S, Reinwein D, Reiners C. Differential presentation of cortical and trabecular peripheral bone mineral density in acromegaly. *Eur J Med Res*. 1996 maio 24;1(8):377–82.
181. Longobardi S, di Somma C, di Rella F, Angelillo N, Ferone D, Colao A, *et al.* Bone mineral density and circulating cytokines in patients with acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(10):688–93.
182. Bolanowski M, Wielgus W, Milewicz A, Marciniak R. Axial bone mineral density in patients with acromegaly. *Acad Radiol*. 2000 ago;7(8):592–4.

183. Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland S, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 2001 dez 1;145(6):685–90.
184. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, *et al*. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporosis International*. 2002 fev 1;13(2):171–5.
185. Matsuyama J, Eshima N, Fukunaga T, Hori S, Kobayashi H, Isono M. Various risks of osteoporosis in patients with pituitary adenomas. *J Bone Miner Metab*. 2003 mar 1;21(2):91–7.
186. White HD, Ahmad AM, Durham BH, Chandran S, Patwala A, Fraser WD, *et al*. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 mar 1;91(3):913–9.
187. Sucunza N, Barahona MJ, Resmini E, Fernández-Real JM, Ricart W, Farrerons J, *et al*. A link between bone mineral density and serum adiponectin and visfatin levels in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 out 1;94(10):3889–96.
188. Uygur MM, Yazıcı DD, Buğdaycı O, Yavuz DG. Prevalence of vertebral fractures and serum sclerostin levels in acromegaly. *Endocrine*. 2021 set 21;73(3):667–73.
189. Kastelan D, Dusek T, Kraljevic I, Polasek O, Perkovic Z, Kardum I, *et al*. Bone properties in patients with acromegaly: quantitative ultrasound of the heel. *Journal of Clinical Densitometry*. 2007 jul;10(3):327–31.
190. Gevers EF, Loveridge N, Robinson ICAF. Bone marrow adipocytes: a neglected target tissue for growth hormone. *Endocrinology*. 2002 out 1;143(10):4065–73.
191. Abdallah BM, Boissy P, Tan Q, Dahlgaard J, Traustadottir GA, Kupisiewicz K, *et al*. *dlk1/FA1* regulates the function of human bone marrow mesenchymal stem cells by modulating gene expression of pro-inflammatory cytokines and immune response-related factors. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 mar 2;282(10):7339–51.
192. Abdallah BM, Ding M, Jensen CH, Ditzel N, Flyvbjerg A, Jensen TG, *et al*. *Dlk1/FA1* is a novel endocrine regulator of bone and fat mass and its serum level is modulated by growth hormone. *Endocrinology*. 2007 jul 1;148(7):3111–21.
193. Hubina E, Lakatos P, Kovács L, Szabolcs I, Rácz K, Tóth M, *et al*. Effects of 24 months of growth hormone (GH) treatment on serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin levels in GH-deficient adults. *Calcif Tissue Int*. 2003 jan 1;74(1):55–9.
194. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T, *et al*. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*. 1992 set;131(3):1075–80.
195. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, *et al*. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev*. 2014 dez 1;35(6):906–60.

196. Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 set 2;11(9):513–21.
197. Khadka B, Tiwari ML, Gautam R, Timalisina B, Pathak NP, Kharel K, *et al*. Correlates of selected biochemical markers of bone turnover among post-menopausal women. *Journal of Nepal Medical Association*. 2018 ago 31;56(212):754–8.
198. Aitken JM, Gallagher MJ, Hart DM, Newton DA, Craig A. Plasma growth hormone and serum phosphorus concentrations in relation to the menopause and to oestrogen therapy. *J Endocrinol*. 1973 dez;59(3):593–8.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência do Polimorfismo do Gene do Receptor do GH nas Complicações Osteoarticulares da Acromegalia

Pesquisador: Marcos Antônio Almeida Matos

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 28804720.0.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.000.652



ESCOLA BAHIANA DE
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA -
FBDC



Continuação do Parecer: 4.000.652

Outros	Questionario_SF36.pdf	06/02/2020 18:38:46	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Outros	Questionario_AcroQoI.pdf	06/02/2020 18:38:18	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Outros	Escala_Visual_Analogica_EVA.pdf	06/02/2020 18:37:48	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	06/02/2020 18:37:30	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_HGRS.pdf	02/01/2020 15:37:12	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_CREASI.pdf	02/01/2020 15:36:57	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_CEDEBA.pdf	02/01/2020 15:36:38	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 30 de Abril de 2020

Assinado por:
Roseny Ferreira
(Coordenador(a))

ANEXO B – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa – Emenda



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Prevalência do Polimorfismo do Gene do Receptor do GH nas Complicações Osteoarticulares da Acromegalia

Pesquisador: Marcos Antônio Almeida Matos

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 28804720.0.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.160.893



Continuação do Parecer: 5.160.893

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_Anuencia_CEDEBA.pdf	02/01/2020 15:36:38	FABIANA FREIRE ALMEIDA SILVA	Aceito
--	------------------------------	------------------------	------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 14 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Rosely Ferreira
(Coordenador(a))

ANEXO C – Apresentação de E-pôster na II Mostra Científica do CREASI

**II MOSTRA
CIENTÍFICA
DO CREASI**

CREASI
Centro de Referência Estadual
de Atenção à Saúde do Idoso

CERTIFICADO

Certificamos que Fabiana Freire Almeida Silva produziu o E-poster **INFLUÊNCIA DA ATIVIDADE DA ACROMEGALIA E DO STATUS GONADAL NA DENSIDADE MINERAL E NOS MARCADORES DE TURNOVER ÓSSEOS** apresentado na II Mostra Científica do CREASI - Centro de Referência Estadual de Atenção à Saúde do Idoso.

Salvador, 25 de outubro de 2022.



Mônica Hupsel Frank
Diretora - CREASI

UM OLHAR PARA O FUTURO