

OLGA DE CASTRO DYTZ

ENTROPIA E UNIFORMIDADE SÃO PARÂMETROS ADICIONAIS  
PARA AVALIAÇÃO ÓSSEA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA  
EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

BRASÍLIA, 2020

OLGA DE CASTRO DYTZ

ENTROPIA E UNIFORMIDADE SÃO PARÂMETROS ADICIONAIS PARA AVALIAÇÃO  
ÓSSEA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA EM PACIENTES COM  
ACROMEGALIA

2020



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

OLGA DE CASTRO DYTZ

ENTROPIA E UNIFORMIDADE SÃO PARÂMETROS ADICIONAIS  
PARA AVALIAÇÃO ÓSSEA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA  
EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Tese de Doutorado apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Luciana Ansaneli Naves

BRASÍLIA

2020

OLGA DE CASTRO DYTZ

ENTROPIA E UNIFORMIDADE SÃO PARÂMETROS ADICIONAIS  
PARA AVALIAÇÃO ÓSSEA POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA  
EM PACIENTES COM ACROMEGALIA

Tese de Doutorado apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 18 de fevereiro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Doutora Luciana Anselmi Neves  
Faculdade de Ciências da Saúde da Unb

Doutor Augusto Cezar Florencio Costa  
Faculdade de Medicina da Unb

Doutor Luiz Claudio Gonçalves de Castro  
Faculdade de Medicina da Unb

Doutora Neysa Tinoco Regattieri  
Faculdade de Medicina da Unb

## RESUMO

A acromegalia é considerada uma causa importante de osteoporose secundária. No entanto, estudos sobre densidade mineral óssea (DMO) têm demonstrado resultados conflitantes e até o momento faltam estudos que avaliem um método de imagem preciso para o diagnóstico precoce da osteoporose nesses pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar se entropia e uniformidade na tomografia computadorizada (TC) são parâmetros úteis para otimizar a avaliação da fragilidade óssea em pacientes com acromegalia. Para isso foram reunidos 34 pacientes e 36 controles pareados por idade e sexo em um estudo transversal. O grupo acromegálico apresentou maior entropia óssea média ( $6,87 \pm 0,98$  vs.  $6,03 \pm 1,68$ ,  $p = 0,013$ ) e menor uniformidade óssea média ( $0,035 \pm 0,704$  vs.  $0,1113 \pm 0,205$ ,  $p = 0,035$ ) que o grupo controle. Analisando apenas acromegálicos, a entropia óssea média foi maior e a uniformidade óssea foi menor em pacientes com hipogonadismo do que em pacientes sem hipogonadismo ( $7,28 \pm 0,36$  vs.  $6,74 \pm 1,08$ ,  $p = 0,038$  e  $0,008 \pm 0,002$  vs.  $0,043 \pm 0,079$ ,  $p = 0,031$ ), respectivamente. Pacientes com acromegalia apresentaram maior DMO e Z-score no colo do fêmur que no grupo controle ( $1,156 \pm 0,108$  vs.  $0,925 \pm 0,326$  g \ cm<sup>2</sup>,  $p = 0,043$  e  $0,6 \pm 0,6$  vs.  $-0,05 \pm 0,8$ ,  $p = 0,041$ , respectivamente). O estudo identificou que entropia e uniformidade parecem ser parâmetros relevantes na avaliação da fragilidade óssea em pacientes acromegálicos.

Palavras chaves: acromegalia; osteoporose; entropia; uniformidade.

## ABSTRACT

Acromegaly is considered an important cause of secondary osteoporosis. However, studies on bone mineral density (BMD) have yielded conflicting results and there are few studies that evaluate an accurate imaging method for early diagnosis of osteoporosis in these patients. The objective of this study was to assess whether entropy and uniformity on computed tomography (CT) scans are useful parameters for optimization of assessment of bone fragility in patients with acromegaly. We included 34 patients and 36 controls matched for age and sex in a cross-sectional study. Patients and controls underwent CT scan of the lumbosacral spine, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and blood tests. A software was developed to calculate the entropy and uniformity by a region of interest (ROI) of the trabecular bone of the first lumbar vertebra (L1). The acromegalic group presented higher mean bone entropy ( $6.87 \pm 0.98$  vs.  $6.03 \pm 1.68$ ,  $p=0.013$ ) and lower mean bone uniformity ( $0.035 \pm 0.704$  vs.  $0.1133 \pm 0.205$ ,  $p=0.035$ ) than control group. Analyzing only acromegalics, mean bone entropy was higher and bone uniformity was lower in patients with hypogonadism than patients without hypogonadism ( $7.28 \pm 0.36$  vs.  $6.74 \pm 1.08$ ,  $p=0.038$  and  $0.008 \pm 0.002$  vs.  $0.043 \pm 0.079$ ,  $p=0.031$ ) respectively. Patients with acromegaly presented higher BMD and Z-score in the femoral neck than control group ( $1.156 \pm 0.108$  vs.  $0.925 \pm 0.326$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.043$  and  $0.6 \pm 0.6$  vs.  $-0.05 \pm 0.8$ ,  $p=0.041$ , respectively). The study identified that entropy and uniformity are a relevant parameters data in bone fragility assessment in acromegalic patients.

**Keywords:** acromegaly; osteoporosis; entropy; uniformity.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Ações do eixo GH/IGF-1 no osso. Adaptado da referência 44	27
<b>Figura 2:</b> Proporção de osso trabecular e cortical em sítios esqueléticos. Adaptada da referência 74	33
<b>Figura 3:</b> Entropia e uniformidade são calculadas por software a partir da seleção de uma imagem de L1	48
<b>Figura 4:</b> Entropia (A) e uniformidade (B) nos pacientes e controles	53
<b>Figura 5:</b> Imagens de cortes axiais de imagens de TC da vértebra L1	58

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Efeitos do GH no metabolismo ósseo	26
<b>Tabela 2:</b> Estudos avaliando densidade mineral óssea em acromegálicos	31
<b>Tabela 3:</b> Características clínicas e bioquímicas dos participantes (n=70)	51
<b>Tabela 4:</b> Tratamento e co-morbidades em pacientes com acromegalia (n=34)	52
<b>Tabela 5:</b> Análise dos parâmetros tomográficos nos diferentes grupos	53
<b>Tabela 6:</b> Análise dos parâmetros tomográficos do grupo total separados por idade e gênero	54
<b>Tabela 7:</b> Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia em relação à atividade da doença	54
<b>Tabela 8:</b> Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia em relação à função gonadal	55
<b>Tabela 9:</b> Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia e em relação à presença de diabetes	55
<b>Tabela 10:</b> Alterações ósseas na coluna lombar dos participantes	56
<b>Tabela 11:</b> Análise dos parâmetros densitométricos nos diferentes grupos	57



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACRO: pacientes com acromegalia

aDMO: densidade mineral óssea areal

CA: circunferência abdominal

CEP: comitê de ética em pesquisa

CV: coeficiente de variação

DMO: densidade mineral óssea

DXA: densitometria óssea, do inglês *dual-energy X-ray absorptiometry*

E: entropia

ESS: escala de sonolência diurna

FIPA: adenomas hipofisários familiares isolados, do inglês *familial isolated pituitary adenomas*

FRAX: do inglês, *fracture risk assessment tool*

FSH: hormônio folículo estimulante, do inglês *follicle-stimulating hormone*

FV: fratura vertebral

GH: hormônio do crescimento, do inglês *growth hormone*

GHR: receptor de GH, do inglês *growth hormone receptor*

GHRH: hormônio liberador de GH, do inglês *growth hormone releasing hormone*

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HDL-col: lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein*

HOMA-IR: do inglês *Homeostasis Model Assessment- insulin resistance*

HR-pQCT: tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, do inglês *high-resolution peripheral quantitative computed*

HUB: Hospital Universitário de Brasília

IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo I, do inglês *insulin-like growth factor I*

IGF-IR: receptor de IGF-1, do inglês *insulin-like growth factor 1 receptor*

IGFBP: do inglês *insulin-growth factor binding protein*

IMC: índice de massa corporal

IRS: do inglês *insulin receptor substrate*

JAK2: do inglês *Janus tyrosine kinase 2*

LDL-col: lipoproteína de baixa densidade, do inglês *low-density lipoprotein*

LH: hormônio luteinizante, do inglês *luteinizing hormone*

M: média de intensidade de tons de cinza

MAPK: do inglês *mitogen-activated protein kinases*

NAP: Núcleo de Apoio à Pesquisa

NEM-1: neoplasia endócrina múltipla tipo 1

NHANES III: *The Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey*

PET-TC: tomografia computadorizada por emissão de prótons, do inglês *Positron emission tomography-computed tomography*

PI3K: do inglês *phosphatidylinositol-3 kinase*

PKB ou AKT: do inglês *protein kinase B*

PRL: prolactina

PTH: paratormônio, do inglês *parathyroid hormone*

QCT: tomografia computadorizada quantitativa, do inglês *quantitative computed tomography*

RANK-L: do inglês *receptor activator of nuclear factor kappa  $\beta$  ligand*

RM: ressonância magnética

ROI: região de interesse, do inglês *region of interest*

SPSS: do inglês *Statistical Package for the Social Sciences*

STATS: do inglês *signal transducers and activators of transcription*

TBS: escore de osso trabecular, do inglês *trabecular bone score software*

TC: tomografia computadorizada

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TOTG: teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas de glicose anidra

U: uniformidade

UH: unidades Housfield

ULN: do inglês *upper normal limit*

US: ultrassonografia

VR: valor de referência

VLDL-col: lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês *very low density lipoprotein*

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	17
2.1 ACROMEGALIA	17
<b>2.1.1 Patogênese e Classificação</b>	17
<b>2.1.2 Manifestações Clínicas</b>	18
<b>2.1.3 Diagnóstico Laboratorial</b>	21
<b>2.1.4 Prognóstico</b>	23
2.2 GH, IGFS E O ESQUELETO	23
<b>2.2.1 Aspectos Gerais</b>	23
<b>2.2.2 O Eixo GH-IGF-1</b>	24
<b>2.2.3 Mecanismos de Ação do GH e do IGF-1 no Osso</b>	25
2.2.3.1 Hormônio do Crescimento	25
2.2.3.2 IGF-1	26
<b>2.2.4 Manifestações Esqueléticas da Acromegalia</b>	28
2.2.4.1 Metabolismo Ósseo em Acromegálicos Não Tratados	28
2.2.4.2 Densidade Mineral Óssea e Fraturas em Acromegálicos Não Tratados	28
2.2.4.3 Efeitos do Tratamento da Acromegalia nas Alterações Ósseas	32
2.3 OSTEOPOROSE, BAIXA MASSA ÓSSEA E MÉTODOS DE IMAGEM	32
2.4 ENTROPIA E UNIFORMIDADE	36
<b>3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO</b>	37
<b>4 OBJETIVOS</b>	38
4.1 PRIMÁRIOS	38

4.2 SECUNDÁRIOS	38
<b>5 MÉTODOS</b>	39
5.1 DESENHO DO ESTUDO	39
5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	39
<b>5.2.1 Critérios de Inclusão</b>	39
<b>5.2.2 Critérios de Exclusão</b>	39
5.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	40
5.3.1 Parâmetros Clínicos	40
5.3.1.1 Anamnese	40
5.3.1.2 Exame Físico	41
<b>5.3.2 Parâmetros Laboratoriais</b>	42
5.3.2.1 Análise das concentrações de Hormônio do Crescimento (GH)	41
5.3.2.2 Análise das concentrações de Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF-1)	42
5.3.2.3 Análise das concentrações de Hormônio da Paratireóide (PTH)	42
5.3.2.4 Análise das concentrações de Cálcio	43
5.3.2.5 Análise das concentrações de 25 OH Vitamina D	43
5.3.2.6 Análise das concentrações de Fosfatase Alcalina	43
5.3.2.7 Análise das concentrações de Fósforo	43
5.3.2.8 Análise das concentrações de Albumina	43
5.3.2.9 Análise das concentrações de TGO e TGP	44
5.3.2.10 Análise das concentrações de Uréia	44
5.3.2.11 Análise das concentrações de Creatinina	44
5.3.2.12 Análise das concentrações de Glicose	44
5.3.2.13 Análise das concentrações de Hemoglobina Glicosilada (HbA1C)	45

5.3.2.14 Análise das concentrações de Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH)	45
5.3.2.15 Análise das concentrações de T4 livre	45
<b>5.3.3 Avaliação Radiológica da Coluna por TC Lombossacra</b>	<b>46</b>
<b>5.3.4 Avaliação Radiológica com Densitometria Óssea</b>	<b>46</b>
<b>5.3.5 Desenvolvimento do Programa Computacional para Análise de Entropia e Uniformidade</b>	<b>47</b>
5.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	48
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
<b>6 RESULTADOS</b>	<b>50</b>
6.1 ANÁLISE DO GRUPO TOTAL	50
6.2 ANÁLISE DO SUBGRUPO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA	52
6.3 AVALIAÇÃO DA COLUNA LOMBAR POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA	53
<b>6.3.1 Análise da entropia e uniformidade (parâmetros tomográficos) no grupo total</b>	<b>53</b>
<b>6.3.2 Análise da entropia e uniformidade (parâmetros tomográficos) no grupo total em relação à idade e gênero</b>	<b>54</b>
<b>6.3.3 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à atividade da doença</b>	<b>54</b>
<b>6.3.4 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à função gonadal</b>	<b>55</b>
<b>6.3.5 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à presença de diabetes mellitus</b>	<b>55</b>
<b>6.3.6 Avaliação anatômica da coluna lombar</b>	<b>56</b>
6.4 ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	57
<b>7 DISCUSSÃO</b>	<b>59</b>

<b>8 CONCLUSÃO</b>	66
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	67
<b>10 ANEXOS</b>	85

# 1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença sistêmica crônica caracterizada pelo crescimento somático exagerado decorrente da hipersecreção do hormônio do crescimento (do inglês *growth hormone, GH*) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (do inglês *insulin-like growth factor I, IGF-I*). Essa rara condição foi descrita há mais de 120 anos, com uma prevalência em torno de 40 a 70 casos por milhão de habitantes e uma incidência anual de três a quatro casos por milhão em estatísticas norte-americanas (1). Não existem registros epidemiológicos amplos em nosso país, todavia, estima-se que no Brasil existam cerca de 540 a 720 novos casos diagnosticados anualmente e uma prevalência de aproximadamente 10.000 casos. A enfermidade acomete ambos os sexos na mesma proporção, com pico entre 30 e 50 anos de idade. Nas crianças e adolescentes, o crescimento acelerado das placas epifisárias é denominado gigantismo (1,2).

Mais de 95% dos casos decorrem de um tumor (adenoma) hipofisário, denominado somatotropinoma. Raramente a acromegalia pode ser causada por uma fonte extra-hipofisária de GH ou de hormônio liberador do GH (GHRH), como nos hamartomas, tumores carcinoides e carcinomas pulmonares de pequenas células (3).

O GH tem como função primordial promover o crescimento linear, sendo a maior parte de seus efeitos mediada pelo IGF-I. O IGF-I é sintetizado principalmente no fígado e possui ações autócrina, parácrina e endócrina, propiciando efeitos anabólicos em diversos órgãos e tecidos (4).

Como manifestações clínicas principais, podemos citar as decorrentes de compressão tumoral sobre as estruturas vizinhas (cefaleia, distúrbios visuais, hipopituitarismo), da secreção excessiva de GH (aumento de mãos e pés, hiperidrose, parestesias, artralguas) e das complicações (intolerância à glicose, diabetes mellitus, apneia do sono, hipertensão, aterosclerose acelerada, arritmias, câncer colorretal) (4).

Com relação à composição corporal, o GH parece promover um aumento da massa magra e redução do tecido adiposo, efeito melhor observado naqueles que apresentam deficiência deste hormônio e se submetem à sua reposição (4, 5).



Os efeitos do GH na densidade mineral óssea (DMO) variam de acordo com o sítio ósseo avaliado, refletindo possíveis diferentes sensibilidades ao excesso de GH nos ossos com predomínio de composição trabecular ou cortical. Redução da DMO tem sido relatada principalmente em coluna lombar (região rica em osso trabecular), enquanto aumento da DMO já foi observado no antebraço (osso essencialmente cortical) (5). Outra hipótese aventada para essa diferença seria a presença ou não de hipogonadismo, o qual sabidamente promove diminuição da DMO em ossos trabeculares (6). Além dessas divergências ainda sem explicação definitiva, há uma escassez de dados referentes à prevalência de deformidades ósseas e fraturas nestes pacientes, dificultando o estabelecimento de diretrizes de rastreamento, prevenção e tratamento das comorbidades osteoarticulares, as quais são responsáveis por boa parte da morbimortalidade aumentada dos acromegálicos (7). Até o momento, faltam estudos que avaliem um método de imagem de avaliação óssea acurado, seguro, acessível e útil para o diagnóstico precoce da osteoporose secundária à acromegalia.

A histomorfometria de fragmento colhido por biópsia de crista ilíaca é o método padrão ouro para avaliação da qualidade óssea, porém invasivo o que impede suas medições longitudinais. A densitometria óssea (do inglês *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) é o método aceito para diagnóstico de osteoporose, mas com muitas limitações além de falhar na avaliação da microarquitetura óssea. A tomografia computadorizada quantitativa (do inglês *quantitative computed tomography*, QCT) quantifica a densidade volumétrica do osso ( $\text{g/cm}^3$ ), separando o osso cortical e trabecular (8). Pickhardt e cols. (2013) mostraram que os resultados da tomografia computadorizada (TC) apresentam boa correlação com os resultados da DXA (9). A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) e o software que calcula o escore de osso trabecular (do inglês *trabecular bone score software*, TBS) são métodos eficientes e promissores para avaliar a microarquitetura óssea, porém poucas unidades de saúde os oferecem devido aos seus altos custos (10).

Entropia e uniformidade representam parâmetros adicionais de uma imagem que podem quantificar a homogeneidade, brilho e textura da imagem. Até pouco tempo, entropia e uniformidade eram parâmetros pouco conhecidos em radiologia clínica, apesar do termo entropia ser amplamente aplicado na teoria dos computadores como uma medida útil dos elementos de uma imagem. Porém,

diversos estudos clínicos recentes vêm demonstrando resultados promissores de entropia como uma ferramenta útil para avaliação de tecidos moles e ósseos.

Neste trabalho, foi desenvolvido um programa computacional para avaliar por TC se a entropia e a uniformidade são capazes de melhorar a avaliação óssea trazendo um adicional de detalhes na imagem óssea tomográfica que normalmente são perdidos quando avaliamos apenas o coeficiente de atenuação em Unidades Hounsfield (UH). Foi optado pelo exame de TC pela possibilidade de se avaliar visualmente osso cortical e trabecular separadamente. Os resultados obtidos em pacientes com acromegalia foram comparados com os resultados de um grupo de indivíduos sem doença (grupo controle) pareados por idade, sexo e presença de fatores de risco para desmineralização óssea. Em uma subanálise foram comparados os valores de entropia e uniformidade apenas de pacientes acromegálicos levando em consideração a função gonadal, a presença de diabetes mellitus (DM) e a atividade da doença. Ao que temos conhecimento, este é o primeiro estudo que analisou a entropia, uniformidade por TC de coluna cujas imagens foram aperfeiçoadas por um *software* desenvolvido especialmente para melhorar a sensibilidade do método.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ACROMEGALIA

#### 2.1.1 Patogênese e classificação

Em torno de 98% dos casos são causados por adenomas hipofisários secretores de GH (somatotropinomas), enquanto os 2% restantes se dão pela secreção eutópica do hormônio liberador do GH (GHRH) ou ectópica do GH ou do GHRH (11). Os somatotropinomas são quase exclusivamente benignos e maiores que 10 milímetros (macroadenomas – > 70%). Podem ser subdivididos nos adenomas compostos por células com citoplasma esparsamente ou densamente granuloso, por mistura de células secretoras de GH e de prolactina (PRL), por células mamossomatotróficas, por células pluripotenciais acidófilas secretoras de GH e PRL (subtipo mais agressivo) e, mais raramente, por células secretoras de GH e de diversos outros hormônios hipofisários (adenomas plurihormonais). Os carcinomas hipofisários também são extremamente raros (11).

Os adenomas somatotróficos são geralmente esporádicos, mas raramente podem manifestar-se em contexto familiar.

As síndromes familiares associadas com hipersecreção de GH incluem:

- Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 (NEM 1): inativação do gene supressor tumoral *MEN1* levando ao surgimento de tumores de hipófise, pâncreas e paratireoide.

- Síndrome de McCune-Albright: mutação no gene *GNAS* (codifica a subunidade  $\alpha$  da proteína G estimulatória) que promove o quadro de displasia óssea poliostótica, pigmentação cutânea, hipersecreção pituitária e puberdade precoce.

- Complexo de Carney: mutação do gene *PRKAR1A*; pigmentação cutânea, mixomatose mucocutânea, mixoma cardíaco, lesões de mamas e tireoide e adenoma hipofisário secretor de GH.

- *Familial isolated pituitary adenomas* (FIPA): entidade clínica caracterizada pela apresentação hereditária dos adenomas hipofisários, na ausência de características clínicas e genéticas de síndromes como neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e Complexo de Carney. A herança é autossômica dominante e representam

cerca de 2-3 % dos tumores de hipófise. Mutações germinativas no gene da proteína que interagem com os receptores aril hidrocarboneto (AIP) são identificados em até 25% dos casos de FIPA (12).

Outras causas ainda menos frequentes são os tumores secretores de GHRH como hamartomas hipotalâmicos, ganglioneuromas, neoplasias pancreáticas e neuroendócrinas.(13).

Mais recentemente, o uso indiscriminado do GH exógeno em pessoas sem deficiência, com intuito de melhora do desempenho atlético ou antienvhecimento, também tem exposto determinados indivíduos às complicações comuns ao excesso de GH.

### **2.1.2 Manifestações clínicas**

O excesso crônico de GH promove o surgimento lento e insidioso das características clínicas da acromegalia, dificultando seu diagnóstico precoce, com um atraso de aproximadamente 7 a 10 anos desde o início dos sintomas (3).

Mudanças na aparência decorrem de aumento dos tecidos moles e esqueléticos, principalmente pela deposição de glicosaminoglicanos. Alterações faciais incluem alargamento de lábios e nariz, macroglossia, bossa frontal, prognatismo, diastema e má oclusão da mandíbula. Também são evidenciados aumento no número de calçados e no tamanho de anéis, além de hipertrofia de glândulas sebáceas e sudoríparas (pele oleosa e sudorese excessiva, respectivamente). Acrocórdons e hipertricose são comumente observados (4,14).

Artropatia é uma anormalidade comum, ocorrendo em 70% dos pacientes, resultando do espessamento dos tecidos fibrosos periarticulares e provocando agudamente dor, edema e diminuição da mobilidade. Com a cronificação da doença, surgem diminuição dos espaços articulares, osteofitose e osteoartrose, com suas complicações como hipercifose e escoliose (15).

Em estudo seccional desenvolvido por Dantas e cols. em 2013, com 42 pacientes acromegálicos acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia no Hospital Universitário de Brasília (HUB), foi observado que 83% dos pacientes relataram artralgia. Em homens, os sítios de dor mais comuns foram joelhos (73%), coluna vertebral (47%), coluna lombar (53%), mãos e quadril (40%). Neste estudo, foram aplicados questionários de qualidade de vida e de avaliação de tempo gasto

em atividades físicas. Demonstrou-se que os pacientes que estavam com a doença inativa (caracterizada por concentrações normais de GH e IGF-1) apresentaram resultados melhores nos questionários sobre qualidade de vida quando comparados aos pacientes com doença ativa (concentrações elevadas de GH e IGF-1). Porém, a presença e gravidade do prejuízo no desempenho físico e dor não se correlacionaram com as concentrações de GH e IGF-1, bem como com o tempo de exposição prévio à doença (16).

Obstrução de vias aéreas superiores é consequência das mudanças em tecidos moles e cartilagosos da região, associados à depressão respiratória central, causando hipoventilação e hipoxemia, as quais, por sua vez, caracterizam a apneia do sono (17).

Em estudo transversal conduzido por Rodrigues e cols., no ambulatório de endocrinologia do HUB, foram avaliadas alterações estruturais e funcionais pulmonares em 36 pacientes com acromegalia, comparando com achados de 24 indivíduos sem doença (grupo controle). Foi utilizado TC de tórax, gasometria arterial e oximetria de esforço para as avaliações. As alterações encontradas na TC não foram estatisticamente significantes entre os grupos. Alterações como bronquiectasia cilíndrica leve, opacidades lineares, opacidades nodulares, aumento de atenuação (em vidro fosco) e redução da atenuação (enfisema) encontradas nos pacientes com acromegalia não se correlacionaram com as concentrações de GH e IGF-1 ( $p=0,59$ ;  $p=0,29$ ;  $p=0,28$ ;  $p=0,48$ ;  $p=0,32$ , respectivamente). Sete dos pacientes acromegálicos apresentaram hipoxemia, porém seis deles apresentavam condições clínicas que justificavam o quadro (doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, asma e infecção brônquica) (18).

Rodrigues MP e cols. também avaliaram em 34 pacientes acromegálicos, a relação entre hipoxemia secundária à síndrome da apneia obstrutiva do sono (avaliada com oximetria, avaliação noturna de ronco e com a escala de sonolência diurna de Epworth- ESS), com o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência cervical. A sensibilidade e especificidade dos vários parâmetros para prever hipoxemia nesses pacientes foram respectivamente: ronco (92,9% e 35%);  $IMC > 28,5$  Kg/m<sup>2</sup> (71,4% e 60%); circunferência cervical > 44 cm (28,6% e 95%); score ESS >10 (42,9% e 70%). Para pacientes com circunferência cervical acima de 44 cm, a probabilidade de hipoxemia aumentou de 41% (pré-teste) para 80% (pós-teste). Em pacientes com circunferência cervical menor do que 44 cm e dois ou

três parâmetros presentes (ronco, escore ESS>10 ou IMC>28,5 Kg/m<sup>2</sup>), a probabilidade de hipoxemia pós-teste aumentou para 62%. A presença de um ou nenhum parâmetro, reduziu a probabilidade de hipoxemia para 8% pós-teste. Com isso, os autores propuseram a utilização de parâmetros clínicos relativamente simples (medição da circunferência cervical, cálculo do IMC e aplicação de um questionário) para avaliar o risco de hipoxemia durante o sono em pacientes com acromegalia (19).

A manifestação cardiovascular mais comum é a hipertrofia biventricular, que se desenvolve independentemente da hipertensão arterial e manifesta-se precocemente no curso da doença, com sua prevalência variando de 20% (jovens com curta duração do excesso de GH) até 90% (idosos com doença de longa duração) (20, 21, 22). Disfunção diastólica em repouso e/ou sistólica durante esforço podem estar presentes e são exacerbadas pelo exercício. A frequência de insuficiência cardíaca congestiva varia de 1% (23) a 10% (24). Arritmias também são mais comuns em decorrência da hipertrofia do miocárdio. Hipertensão arterial está presente em um terço dos casos, com os níveis tensionais (diastólicos e sistólicos) sendo mais elevados, com perda do seu ritmo circadiano. Já aterosclerose coronariana é importante causa de morbimortalidade nesses pacientes (25).

Em 2007, Vilar L e col. demonstraram que pacientes com acromegalia em atividade, acompanhados no ambulatório de neuroendocrinologia do HUB, apresentavam concentrações mais elevadas de glicemia de jejum, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL-col), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-col), triglicerídeos, Lipoproteína a, HOMA-IR e fibrinogênio, bem como concentrações mais baixas de lipoproteína de alta densidade (HDL-col) e proteína S em comparação a um grupo de pacientes com acromegalia com doença controlada (inativa) e comparados também a um grupo controle (26).

Parestesias periféricas, neuropatias motoras e sensitivas e miopatias proximais são encontradas, além de síndrome do túnel do carpo (provocada pelo edema sinovial e aumento de tendões e ligamentos) (4).

Entre as alterações hormonais, destaca-se a hiperprolactinemia (30% dos acromegálicos, em virtude de compressão de haste ou cossecreção GH e PRL) e o hipopituitarismo (40%, por efeito de massa ou secundário a múltiplas intervenções terapêuticas). Bócio difuso ou multinodular e disfunção tireoidiana são comuns e devem-se ao efeito estimulatório do IGF-I nos tireócitos (4).

Alterações no metabolismo glicídico (intolerância à glicose e diabetes mellitus) decorrem de ação anti-insulínica direta do GH, promovendo, por exemplo, aumento de gliconeogênese e da glicogenólise. Concentrações séricas persistentemente elevadas de GH promovem lipólise (mais intensamente de gordura visceral), a qual provoca a diminuição da sensibilidade à insulina (27). A esse fato, soma-se a ação deletéria do excesso crônico de GH sobre as células  $\beta$  pancreáticas. Dessa forma, a resistência associada à disfunção da secreção da insulina possibilita o surgimento das anormalidades no processamento dos carboidratos (28).

Uma relação direta causa-efeito entre acromegalia e câncer ainda não foi estabelecida (29,30). A incidência de câncer em acromegálicos não foi diferente da população geral (30). Mesmo pólipos colônicos benignos (hiperplásicos e adenomatosos), presentes em 45% dos pacientes, não tiveram sua incidência aumentada (30). A presença de três ou mais acrocórdons é um bom indicador de pólipos de cólon naqueles com mais de 50 anos ou mais de 10 anos de doença em atividade (31). Câncer de cólon é observado em 2,5% dos casos (30), sendo sua mortalidade (mas não a sua incidência) maior que na população geral (32) e diretamente relacionada com os níveis de GH. Por esses motivos, recomenda-se a realização de colonoscopia ao diagnóstico e a cada três a cinco anos de acordo com fatores de risco (33).

A taxa de mortalidade na acromegalia está substancialmente aumentada quando comparada a controles saudáveis, estando diretamente relacionada aos valores basais de GH, IGF-I e a duração dos sintomas antes do diagnóstico (34). As principais causas são as doenças cardiovasculares e respiratórias (35-36).

### **2.1.3 Diagnóstico laboratorial**

A suspeita clínica de acromegalia é confirmada pela avaliação laboratorial com a demonstração de níveis séricos elevados de GH e de IGF-I. Conforme consenso realizado em Cortina em 1999, valores de GH randômicos menores que 0,4 ng/mL e níveis normais de IGF-I para a idade excluem o diagnóstico de acromegalia, na ausência de fatores que possam influenciar essas dosagens. Naqueles pacientes em que o diagnóstico não pode ser afastado com as dosagens basais, está indicado o teste oral de tolerância à glicose com 75 gramas de glicose anidra (TOTG). Assim, para firmar-se o diagnóstico devem ser evidenciados nadir do

GH no TOTG maior que 1 ng/mL e IGF-I acima do valor de referência para a idade (37).

Deve-se, contudo, considerar as variáveis que interferem com a dosagem de GH: ritmo circadiano, pulsatilidade da secreção, exercício, alimentação, níveis plasmáticos de glicose, proteínas plasmáticas (principalmente as ligadoras de GH), ausência de padronização das dosagens, uso de anticorpos mono ou policlonais e a sensibilidade dos anticorpos às diferentes isoformas de GH. No TOTG com dosagem de GH, outras condições podem alterar os valores como diabetes mellitus, insuficiência renal ou hepática, gestação, adolescência e uso de estrogênios. Para tentar minimizar essas interferências, os antigos radioimunoensaios competitivos vem sendo substituídos pelos ensaios imunométricos do tipo sanduíche, com maior especificidade e sensibilidade (4).

O IGF-I, por sua vez, possui maior meia-vida e estabilidade plasmática, permitindo seu uso para diagnóstico e acompanhamento de atividade de doença. Porém, sua dosagem também sofre influências importantes por fatores como idade, raça, índice de massa corporal, nutrição, ritmo circadiano, proteínas séricas (IGFBPs) e níveis de insulina, tiroxina e de esteroides (4).

Após o diagnóstico clínico e laboratorial, está indicada a realização de ressonância magnética (RM), preferencialmente, ou TC. A RM de hipófise com gadolínio é o método de escolha para detectar a fonte de produção excessiva de GH, detectando tumores tão pequenos quanto dois milímetros. Além disso, ela pode determinar as dimensões do adenoma, invasividade e proximidade com o quiasma óptico. Quando a secreção anormal de GH é extra-pituitária, pode-se fazer uso de TC, RM, cintilografia com Octreotide ou TC por emissão de pósitrons (PET-TC) (4).

O tratamento cirúrgico e/ou radioterápico é considerado efetivo quando preenche os critérios de cura estabelecidos por recente consenso de 2010: (1) doença clinicamente inativa; (2) nadir do GH no TOTG menor que 0,4 ng/mL; e (3) um IGF-I normal para a idade. Já o controle (no caso do tratamento medicamentoso) é conseguido com um IGF-I normal e um nadir do GH no TOTG menor que 0,4 ng/mL ou uma dosagem randômica do GH menor que 1 ng/mL (38).



#### 2.1.4 Prognóstico

A exposição prolongada a níveis elevados de GH e IGF-I resulta em lesões estruturais e funcionais diretas, além do desenvolvimento de doenças secundárias. Estima-se uma taxa de mortalidade 1,7 vezes maior em relação a indivíduos de mesmo sexo e idade, com cinco a dez anos de redução na expectativa de vida. Dessa forma, o diagnóstico precoce e o adequado controle são fundamentais para reduzir a morbidade e a mortalidade desses pacientes (35,36).

### 2.2 GH, IGFS E O ESQUELETO

#### 2.2.1 Aspectos gerais

O GH e o IGF-I são importantes reguladores da homeostase óssea durante a vida. Durante o período pré-puberal, GH e IGF-I determinam o crescimento linear dos ossos, sua maturação e ganho de massa óssea, enquanto na vida adulta respondem pela manutenção da massa óssea adquirida (6).

O crescimento longitudinal dos ossos ocorre a partir da proliferação e da diferenciação dos condrócitos presentes na placa epifisária dos ossos longos, levando à formação óssea endocondral. A cartilagem recém-sintetizada é invadida por vasos sanguíneos e então é modelada em trabéculas ósseas, processo este regulado por fatores hormonais, nutricionais e pelo ambiente celular (39). Além desses efeitos no crescimento, GH e IGF-I são hormônios anabólicos e exercem a função de regular a formação e a remodelação óssea tanto nos ossos trabeculares quanto nos corticais, sendo que esses processos são fundamentais na homeostase do cálcio e do fósforo e no reparo de lesões ósseas. A reabsorção óssea inicia-se com a chegada dos osteoclastos multinucleados a determinados sítios e, após sua conclusão, entram em ação os osteoblastos mononucleados para preencher a lacuna com uma nova matriz. Ao final da formação óssea, segue-se uma fase de repouso (40).

O GH estimula a  $1\alpha$ -hidroxilase, elevando os níveis de 1,25-dihidroxicolecalciferol e propiciando aumento da absorção intestinal de cálcio e hipercalcúria (4). Osteoporose pode ocorrer principalmente nos hipogonádicos (41,42) e fraturas vertebrais podem surgir mesmo naqueles com DMO normal (43).

### 2.2.2 O eixo GH-IGF-I

A molécula do GH é um peptídeo de cadeia única com 191 aminoácidos e sua síntese e liberação estão sob controle de sinais periféricos e centrais. Enquanto o GHRH possui efeito estimulatório, a somatostatina exerce efeito contrário. Já o IGF-I, o qual é secretado pelo fígado após ação do GH, inibe a secreção do GH diretamente nos somatotrofos e indiretamente através do estímulo à liberação de somatostatina. A grelina, um peptídeo com 28 aminoácidos sintetizado pelas células do trato gastrointestinal, é um indutor endógeno da liberação de GH, atuando nos somatotrofos e no hipotálamo. Outras substâncias também influenciam a secreção do GH, com efeitos positivos (hormônios tireoidianos e esteroides sexuais) ou negativos (uso crônico de glicocorticoides) (44). Há de se destacar que condições fisiológicas como o envelhecimento reduzem de maneira importante os níveis de GH e de IGF-I, independente da presença de comorbidades (45).

O GH circula associado a uma proteína ligadora, a qual é gerada através da clivagem proteolítica do domínio extracelular do receptor de GH. Sua fonte produtora principal é o fígado e sua função ainda não é completamente entendida, podendo modular a atividade do GH ao aumentar sua meia-vida ou ao reduzir sua disponibilidade para o receptor. Por sua vez, o receptor de GH (GHR) consiste em domínios intra e extracelular e transmembrana e sua ativação acontece por meio da dimerização e internalização induzidas pelo ligante (GH). Esse processo promove a ativação da janus tirosina quinase 2 (do inglês *Janus tyrosine kinase 2*, JAK 2), a qual se autofosforila e fosforila o GHR internalizado e outras proteínas intracelulares, sendo aquelas da família dos transdutores de sinal e ativadores da transcrição (do inglês *signal transducers and activators of transcription*, STATS) as mais importantes (44).

O IGF-I sistêmico é sintetizado primordialmente pelo fígado, de maneira GH dependente, enquanto a síntese extra-hepática é regulada por diversos hormônios e é responsável pelas suas ações locais (autócrinas e parácrinas). Ele circula como parte de um complexo ternário de 150 quilodaltons, composto também por uma proteína de ligação (do inglês *insulin-like growth factor binding protein*, IGFBP) do tipo 3 (mais comum) ou 5 e pela subunidade ácido-lábil. A grande maioria do IGF-I circula ligada a esse complexo, com menos de um por cento estando livre na corrente sanguínea. A função primordial desse complexo é estabilizar a molécula de

IGF-I, prolongando sua meia-vida e regulando sua disponibilidade para os tecidos-alvos. Os efeitos celulares do IGF-I se dão por meio de seu receptor com função tirosina quinase (IGF-IR). Já o IGF-II apresenta semelhanças estruturais e biológicas com o IGF-I, porém sua síntese não é GH dependente e sua função no esqueleto dos adultos não é conhecida, participando, contudo, do desenvolvimento ósseo intrauterino (44).

### 2.2.3 Mecanismos de ação do GH e do IGF-I no osso

#### 2.2.3.1 Hormônio do crescimento

Receptores de GH são expressos por condrócitos e osteoblastos e a cascata de sinalização nessas células ocorre principalmente através da via JAK 2 / STAT, mas também através de quinases reguladas por sinais extracelulares (do inglês *extracellular signal-regulated kinases 1 and 2*, ERK1/2) e proteínas quinases ativadas por mitose (do inglês *mitogen-activated protein kinases*, MAPKs), as quais regulam a proliferação dos osteoblastos (46).

Estudos in vivo e in vitro têm demonstrado outras ações importantes do GH. Ele promoveria aumento de osteoprotegerina na matriz óssea, a qual compete com o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa  $\beta$  (do inglês *receptor activator of nuclear factor kappa  $\beta$  ligand*, RANK-L) pelo seu receptor presente nos osteoclastos, diminuindo assim a reabsorção óssea (47). Além disso, o GH estimula a ação da 1-alfa-hidroxilase e inibiria a 24-alfa-hidroxilase, aumentando a formação de 1,25-diidroxi-vitamina D3, elevando as concentrações séricas de cálcio e fósforo (48). Outro efeito do GH, independente do paratormônio (PTH) e da vitamina D, é o aumento da reabsorção renal de fósforo (49).

Os efeitos do GH no metabolismo ósseo estão resumidos na Tabela 1.

Continua

Tabela 1 - Efeitos do GH no metabolismo ósseo

<b>Efeitos do GH no metabolismo ósseo</b>	
<u>Placa de crescimento</u>	
Replicação de condrócitos	++
Formação do osso endocondral	++
<u>Unidade de remodelamento ósseo</u>	
Osteoblastogênese	+
Proliferação de osteoblastos	+
Função dos osteoblastos maduros	+/-

Síntese de osteoprotegerina	+
Síntese de RANKL	+/-
<u>Metabolismo do cálcio e fósforo</u>	
Retenção de fosfato	+

+ = aumento leve; ++ = aumento importante; +/- = sem alterações;  
RANK-L = receptor ativador do fator nuclear kappa  $\beta$ .  
Adaptado da referência 31.

### 2.2.3.2 IGF-I

A ligação do IGF-I ao seu receptor (IGF-IR) promove a dimerização desse último e sua autofosforilação, ativando os substratos dos receptores de insulina tipos 1 e 2 (do inglês *insulin receptor substrate*, IRS 1 e 2). Os IRSs regulam os efeitos do IGF-I nos osteoblastos ao utilizar a via da fosfatidilinositol-3-quinase (do inglês *phosphatidylinositol-3 kinase*, PI3K), a qual ativa outros substratos como proteína quinase B (do inglês *protein kinase B*, PKB ou Akt) e a via MAPK, importantes para seu adequado funcionamento (50). O número e afinidade dos IGF-IRs são regulados por hormônios (glicocorticoides, triiodotironina) e por fatores de crescimento (derivados de plaquetas, derivados de fibroblastos). Além disso, outros hormônios como GH, PTH e estrogênios aumentam a expressão de IGF-I nos osteoblastos (44).

O IGF-I não exerce nenhum papel no processo de diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e possui efeitos apenas modestos na proliferação dessa linhagem celular. Sua função mais importante é a manutenção dos osteoblastos maduros, estimulando sua atividade e, conseqüentemente, a formação óssea (51). Parece ser necessária a queda na expressão de IGF-I para ocorrer a apoptose dessas células.

Menos esclarecida é a função do IGF-I nos osteoclastos. Essas células expressam receptores para o IGF-I e ele exerce efeitos diretos como a indução da síntese do RANK, o que, por sua vez, estimula a osteoclastogênese e a reabsorção óssea (52). Por outro lado, a indução da osteoprotegerina pelo GH pode contrabalancear esse efeito. O fato do IGF-I apresentar uma dupla ação (aumentar formação e reabsorção) talvez possa explicar seus efeitos modestos na massa óssea in vivo.

A Figura 1 esquematiza os efeitos do GH e do IGF-I no osso.

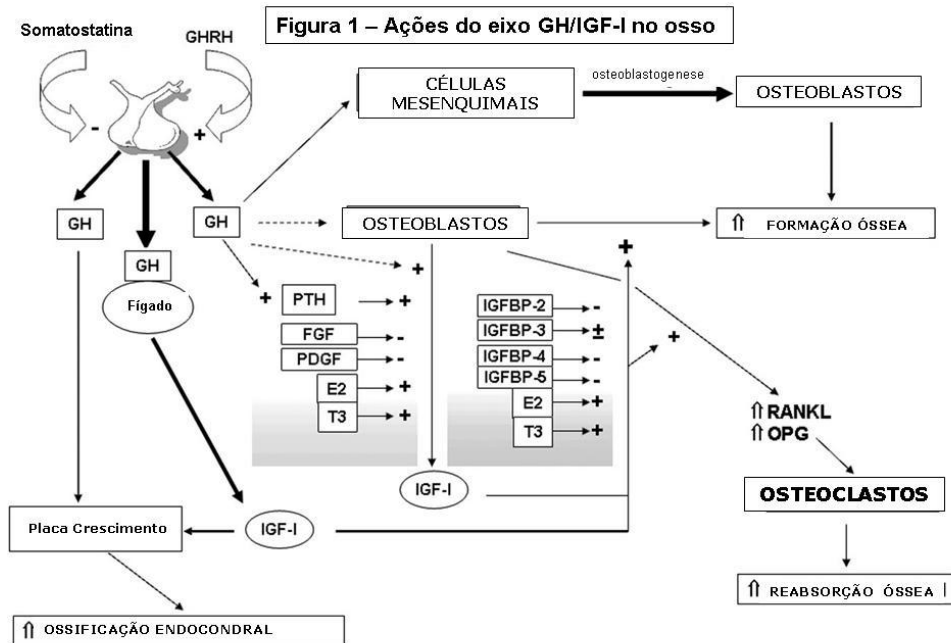


Figura 1 Ações do eixo GH/IGF-1 no osso. Adaptado da referência 44

## 2.2.4 Manifestações esqueléticas da acromegalia

### 2.2.4.1 Metabolismo ósseo em acromegálicos não tratados

Os pacientes com acromegalia apresentam aumento dos marcadores de formação e de reabsorção ósseos (principalmente), podendo refletir o grau de perda óssea observado. Níveis de GH e de IGF-I se correlacionam com os marcadores de reabsorção, enquanto os de formação estão associados apenas aos valores de IGF-I (53). Já os níveis de PTH, calcitriol e fósforo também estão aumentados durante a atividade da doença (54,55). O GH parece estimular as glândulas paratireoides e interferir no padrão de pulsatilidade de secreção do PTH, porém a exata contribuição do PTH para os efeitos ósseos da acromegalia ainda não foi bem estabelecida (55).

#### 2.2.4.2 Densidade mineral óssea e fraturas em acromegálicos não tratados

Os efeitos do excesso de GH na DMO são variáveis, dependendo do sítio ósseo estudado, possivelmente em decorrência de diferenças de sensibilidade ao GH nos ossos trabeculares e corticais. Diminuição da massa óssea tem sido evidenciada quase exclusivamente na coluna lombar (onde predomina o osso trabecular), enquanto aumento desta é observado no antebraço (predomínio de osso cortical). Faixa etária, sexo e hipogonadismo também alteram a massa óssea nos acromegálicos, sendo a DMO vertebral inversamente proporcional à duração do hipogonadismo (15,42,56-60).

Estudos elaborados das mais diversas maneiras já foram realizados para tentar amenizar as dúvidas frente a real ação do eixo GH-IGF-I sobre a matriz óssea. Dois deles inclusive foram feitos com biópsia de crista ilíaca. O primeiro foi realizado em uma paciente acromegálica, comparando-a com pessoas sem doença óssea e com portadores de osteoporose por outras causas. Observou-se que nessa paciente havia redução do volume trabecular ósseo (osteoporose), porém com uma arquitetura e composição anômalas (ilhas cartilaginosas em meio às trabéculas) (61). No segundo estudo foram realizadas biópsias de crista ilíaca em 13 portadores de acromegalia em atividade e comparados com materiais obtidos de necropsia de controles. Os fragmentos foram submetidos à TC periférica quantitativa e a testes biomecânicos. Notou-se menor DMO (nesse caso, com predomínio de osso trabecular) e complacência biomecânica, além de uma diminuição no IGF-II e no IGFBP-5 presentes nos materiais analisados, sem, contudo, ser determinada uma relação causal direta entre a densidade e o conteúdo ósseo desses componentes do sistema IGF (62). Em outro estudo, avaliou-se a qualidade óssea através de ultrassonografia (US) de calcâneo (osso predominantemente trabecular), que é um método barato e não invasivo de rastreamento para osteoporose. Os resultados demonstraram uma diminuição dos parâmetros na US (em termos de densidade, elasticidade e qualidade) nos homens eugonádicos com doença em atividade, sugerindo uma ação direta do GH no tecido ósseo (63).

Battista e colaboradores (64) promoveram um estudo com uso de TC quantitativa, que, diferentemente da DXA, não sofre influência do tamanho do osso (aumentado na acromegalia), pois mede o volume de massa óssea e não a sua área. Quarenta e seis pacientes foram acompanhados por 48 meses e divididos em

grupos de acordo com a atividade da doença e presença de hipogonadismo. Como resultado, verificou-se que o excesso crônico de GH na coluna lombar é anabólico apenas naqueles com função sexual preservada (eugonádicos), sugerindo um efeito preponderante dos hormônios sexuais no osso trabecular (64). Esse mesmo grupo havia coordenado um estudo multicêntrico com determinação da massa óssea por DXA, no qual foram avaliados 152 acromegálicos. As conclusões foram que o efeito anabólico do excesso crônico de GH sobre os ossos era igual entre homens e mulheres e evidente no colo do fêmur independentemente da função gonadal, enquanto na coluna lombar os eugonádicos apresentavam maior massa óssea, de maneira independente da atividade da doença (65).

Kayath e Vieira (66) publicaram em 1997 um estudo realizado na Universidade Federal de São Paulo, no qual foram incluídos 45 pacientes com acromegalia. Demonstraram uma correlação negativa entre duração do hipogonadismo e DMO na coluna lombar e no fêmur, enquanto não houve correlação entre a duração da doença, níveis de GH / IGF-I e a DMO (66). A esses estudos, soma-se outro realizado com 62 acromegálicos que evidenciou um efeito prejudicial do excesso de GH na presença de hipogonadismo no rádio distal (em mulheres), no fêmur proximal (em homens) e em corpo total (em ambos os sexos), enquanto um efeito anabólico do GH foi visto apenas no fêmur proximal em homens eugonádicos (56). Madeira e colaboradores demonstraram em estudo envolvendo 75 acromegálicos que nem a atividade da doença nem a função gonadal influenciaram de maneira significativa a DMO em coluna lombar, fêmur e rádio 33%. Além disso, foi observado uma correlação positiva entre massa magra e massa óssea em fêmur (osso cortical), sugerindo um efeito indireto do excesso de GH nessa região ao modificar a composição corporal (67). Assim, pode-se concluir que os estudos presentes até o momento divergem em diversos aspectos, mantendo a dúvida sobre a real importância do eixo GH – IGF-I no metabolismo ósseo e sua interação com a deficiência de hormônios sexuais.

Há poucos dados sobre prevalência de fraturas em acromegálicos. Contudo, uma maior incidência de deformidades vertebrais é vista em mulheres após a menopausa com acromegalia em atividade que naquelas sem acromegalia (43). Essas deformidades parecem estar associadas à duração da doença em atividade e aos valores de IGF-I, apesar de não haver relação com a DMO, uma vez que elas são observadas em pacientes com pouca ou nenhuma alteração na DXA (43).

Vestergaard e Mosekilde compararam retrospectivamente 206 acromegálicos com um grupo controle e observaram que o risco de fraturas era menor antes da confirmação do diagnóstico de acromegalia, porém essa diferença perdia significância estatística após o tratamento da doença (no caso, através de cirurgia), sugerindo um efeito benéfico (anabólico) do GH sobre a matriz óssea (68). Outro estudo mais recente analisou 40 homens com acromegalia e os comparou a 31 controles. Como resultado, apesar da ausência de diferenças na massa óssea (Z-score), o único fator de risco para a ocorrência de fraturas foi a duração da doença em atividade, além da observação de uma prevalência elevada de fraturas vertebrais osteoporóticas em um grupo considerado, a princípio, de baixo risco para essa complicação (69).

A tabela 2 sumariza os estudos que avaliam a DMO em pacientes acromegálicos.

Tabela 2 - Estudos avaliando densidade mineral óssea em acromegálicos

Autor (referência)	Número Pacientes	Avaliação da DMO e principais resultados
Bolanowski (52)	26	US calcâneo: redução de densidade e elasticidade em homens com acromegalia em atividade
Battista (53)	46	TC: aumento da DMO na coluna apenas em acromegálicos em atividade e com função gonadal preservada
Scillitani (54)	152	Aumento da DMO na coluna apenas em eugonádicos (independente da atividade da acromegalia); aumento no fêmur apenas naqueles com doença em atividade (independente da função gonadal)
Kayath (55)	45	Hipogonadismo reduziu DMO apenas na coluna; sem relação entre duração da doença, excesso de GH e DMO
Bolanowski (44)	62	Aumento da DMO apenas no fêmur em homens eugonádicos com doença em atividade
Lesse (15)	18	Aumento da DMO em coluna e fêmur apenas nos eugonádicos
Zgliczynski (49)	121	Aumento da DMO em coluna e fêmur apenas nos eugonádicos
Ueland (51)	13	Aumento da DMO em corpo total independente da função gonadal
Madeira (56)	75	Atividade da acromegalia e função gonadal não alteraram a DMO

DMO = densidade mineral óssea; US = ultrassonografia; TC = tomografia computadorizada



#### 2.2.4.3 Efeitos do tratamento da acromegalia nas alterações ósseas

De modo semelhante ao efeito do excesso de GH, há poucos dados correspondentes às consequências das diversas opções de tratamento da acromegalia e seus efeitos sobre metabolismo ósseo, DMO e fraturas. A normalização do GH/IGF-I possui efeito variável nos níveis e atividade do PTH, observando-se desde sua elevação com uso de lanreotide (70) até menor incremento noturno e diminuição da sensibilidade dos órgãos-alvo a esse hormônio (55,71,72). Mulheres no período pós-menopausa com controle da doença apresentam redução do risco de fratura quando comparadas àquelas com acromegalia em atividade, mesmo sem aumento significativo da massa óssea (43).

Atualmente, tem sido sugerida a medida da DMO apenas nos pacientes acromegálicos com hipogonadismo ou após a menopausa. Acompanhamento com DXAs regulares deveria ser feito naqueles com doença em atividade ou com osteoporose já estabelecida (73). Avaliação radiográfica da coluna é aconselhável para exclusão de fraturas (43), apesar de ainda não haver consenso sobre esse método de investigação.

### 2.3 OSTEOPOROSE, BAIXA MASSA ÓSSEA E MÉTODOS DE IMAGEM

Os dois principais componentes do esqueleto são o osso trabecular (esponjoso), responsável por cerca de 20% da massa óssea, encontrado principalmente na extremidade dos ossos longos e na parte interna de ossos chatos (crânio, mandíbula e escápula) e o osso cortical (compacto) que constitui 80% do esqueleto, sendo encontrado especialmente na diáfise dos ossos longos, tais como o fêmur, a tíbia e, na superfície externa dos ossos chatos (74, 75). Ambos, o osso cortical e o trabecular contribuem para a resistência óssea. As proporções relativas desses dois componentes do osso variam entre os diferentes sítios esqueléticos, sendo a relação osso trabecular e osso cortical em torno de 75:25 nas vértebras torácicas e lombares, 25:75 no colo do fêmur e 95:5 na região correspondente a 33% da diáfise do rádio como mostra a Figura 2 (74,75).

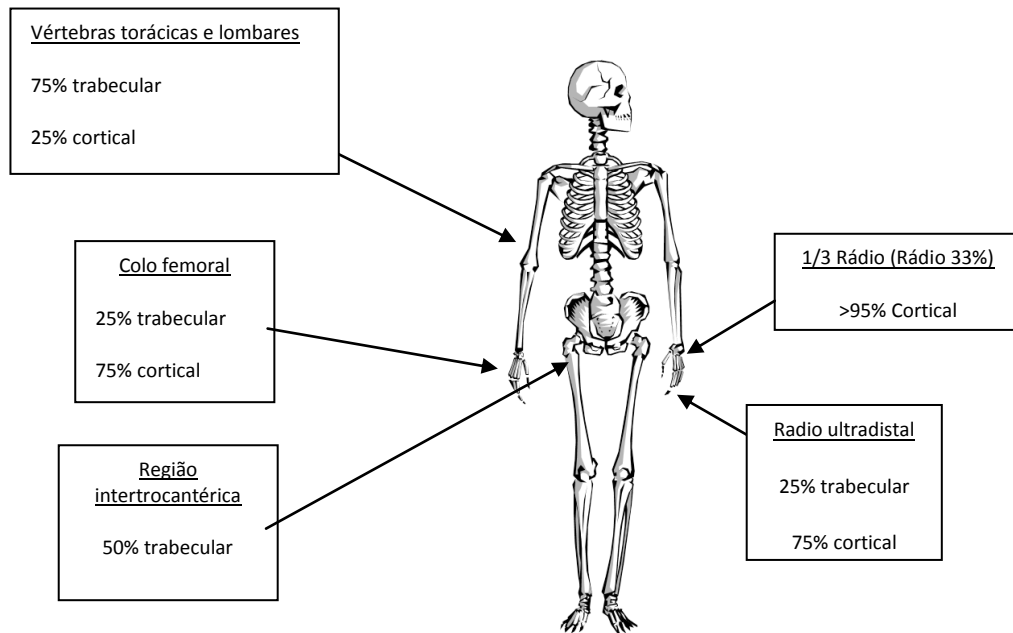


Figura 2 Proporção de osso trabecular e cortical em sítios esqueléticos (adaptada da referência 74)

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo: rompimento da continuidade trabecular resultando na redução da conectividade da estrutura do osso trabecular, adelgaçamento e aumento da porosidade do osso cortical, levando à fragilidade óssea e ao aumento do risco de fraturas (74).

A medida da densidade óssea areal (aDMO) do fêmur proximal, vértebra e rádio distal pela DXA é atualmente o método aceito para o diagnóstico clínico de osteoporose e avaliação do risco de fratura (76). De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, o diagnóstico de osteoporose em mulheres caucasianas na pós-menopausa baseia-se especialmente na DMO do fêmur proximal ou coluna lombar, medido pela DXA. T-score (desvio padrão em comparação com o pico de massa óssea de adultos jovens do mesmo sexo) igual ou inferior a -2,5, é definido como osteoporose, enquanto que T-score entre -1 e > -2,5 é definido como osteopenia (76).

Enquanto o pico de massa óssea não for atingido, a definição de osteoporose pelo T-score não pode ser utilizada. Assim, baixa massa óssea em crianças e adolescentes é definida pelo Z-score (desvio padrão em comparação a um grupo da mesma faixa etária, sexo, etnia e índice de massa corporal) igual ou abaixo de -2 (76). Por extensão, e considerando que em adultos jovens o T-score e Z-score são praticamente idênticos, a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica recomenda manter o uso de Z-score para definir "baixa massa óssea para a idade

cronológica" nos homens entre 20 e 50 anos e nas mulheres dos 20 anos até a menopausa (76).

O método DXA baseia-se em dupla fonte de raios-x, que utiliza baixas doses de radiação e é usado para medir a densidade areal de determinados sítios, conforme mencionado. Este método é a base do diagnóstico e da monitorização da osteoporose (75, 76, 77).

As limitações da DXA são bem conhecidas e incluem a avaliação bidimensional da DMO (densidade areal, g/cm<sup>2</sup>) sofrendo a influência do tamanho do osso (77), a incapacidade de distinguir entre o osso cortical e trabecular, assim como a impossibilidade de quantificar propriedades macro e microestruturais ósseas que influenciam a resistência óssea (74,77). A qualidade óssea é definida como a capacidade do osso em resistir à fratura (resistência óssea) e depende não só da quantidade de massa óssea, mas também da distribuição espacial (macro e microarquitetura), da taxa de remodelação óssea e das propriedades intrínsecas dos materiais que constituem o osso tal como a qualidade do colágeno e a adequada mineralização óssea (74, 77).

A DMO continua a ser um bom preditor de risco de fratura, mas explica apenas parte da variação (70-75%) observada na resistência óssea. Existe uma sobreposição considerável na DMO entre indivíduos com e sem fraturas, e a eficácia terapêutica das intervenções não pode ser explicada somente com base na DMO (78). Neste contexto, novos métodos não invasivos capazes de estimar melhor a resistência óssea têm sido desenvolvidos, visando detectar alterações precoces no processo de fragilidade óssea.

O padrão-ouro para a investigação da doença óssea é a histomorfometria ou a histologia quantitativa do fragmento colhido por biópsia de crista ilíaca, que permite a avaliação da microestrutura do osso e da taxa de remodelação, bem como os efeitos de várias doenças sobre o osso e resposta terapêutica na osteoporose. No entanto, esta técnica é invasiva, impossibilitando as medições longitudinais (76).

A tomografia computadorizada quantitativa (do *inglês quantitative computed tomography*, QCT) é um método de imagem que permite a quantificação da densidade volumétrica do osso (g/cm<sup>3</sup>), separando o osso cortical e trabecular. QCT baseia-se na absorção diferencial da radiação ionizante por tecido calcificado, sendo realizado na coluna lombar e fêmur proximal. As medidas de atenuação são

comparadas com um padrão de referência para calcular os equivalentes de minerais do osso. A exposição à radiação na QCT é maior do que na DXA (9).

A HR-pQCT é uma nova técnica de imagiologia *in vivo* que aplica a mesma tecnologia da QCT, mas com a vantagem de uma maior resolução espacial e menor dose de radiação. Fornece imagens tridimensionais, possibilitando medidas da densidade volumétrica e avaliação da microestrutura do osso (79). O exame analisa sítios periféricos do esqueleto (extremidade distal do rádio e da tíbia). Porém não avalia diretamente a coluna lombar ou o fêmur (regiões comuns de fraturas osteoporóticas). Além disso, é um exame caro e de difícil acesso, presente apenas em centros universitários e para fins de pesquisa clínica. (79).

TBS é um método que estima a microarquitetura óssea a partir de uma imagem de DXA da coluna lombar. Apesar de o TBS não ser uma medida física direta da microarquitetura trabecular, ele correlaciona-se com o volume ósseo, densidade da conectividade trabecular, número de trabéculas e separação trabecular medidos por microtomografia computadorizada ( $\mu$ CT), e com medidas mecânicas da resistência óssea vertebral em estudos *ex vivo*. Estudos em humanos confirmaram que o TBS associa-se à microarquitetura trabecular e resistência óssea medidas por HR-pQCT (79). Estudos transversais e prospectivos, envolvendo um grande número de indivíduos, mostraram que o TBS é associado com fratura vertebral, de colo de fêmur e com outros tipos de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Dados em homens, apesar de escassos, mostram resultados semelhantes. Além disso, o TBS foi associado a fraturas por fragilidade em indivíduos com diversas causas secundárias de osteoporose e, dados preliminares, sugerem que o uso do TBS pode melhorar a previsão de fratura quando incorporado ao sistema de avaliação de risco de fratura FRAX (80).

## 2.4 ENTROPIA E UNIFORMIDADE

A entropia é uma grandeza da termodinâmica que está relacionada ao grau de desorganização (irregularidade) de um sistema. Quanto maior a desordem do sistema, maior é a entropia. A entropia e a desordem de um sistema relacionam-se com a espontaneidade de processos físicos. Estes conceitos podem ser aplicados em imagens digitais considerando a correlação entre os diferentes pixels e o padrão fractal, encontrado em várias imagens (81). Neste estudo a entropia e uniformidade

são usadas como critério de informação para aperfeiçoar a técnica de segmentação por coeficiente de atenuação em UH. A entropia é frequentemente usada para indicar a quantidade de informação, ou ainda graduar a desordem ou complexidade em um conjunto de dados. Podemos supor que para uma instância, por exemplo, de uma mensagem com toda a certeza de ocorrência, ou seja, a probabilidade é igual a uma unidade, corresponde à entropia igual à zero. Por outro lado, se a possibilidade é rara, com uma pequena probabilidade de ocorrência, a entropia terá um valor grande (82). O resultado final foi uma ferramenta desenvolvida no Matlab, baseada em imagens de TC que segmenta e calcula os volumes de tecido ósseo trabecular.

A Uniformidade, ao contrário da entropia, indica o quão perto a imagem é uma distribuição uniforme dos níveis de cinza.

Em 2010, Ganeshan e cols. demonstraram que a entropia e uniformidades foram parâmetros mais sensíveis do que coeficiente de atenuação e de perfusão para detectar mudanças em tumores hepáticos metastáticos em pacientes submetidos à TC com contraste para seguimento pós ressecção de câncer colorretal (83). Fujimoto e cols. comparam entropia, extraída de imagens de ressonância magnética (RM) de uma região do lóbulo hepático direito, de pacientes com hepatite C e lesões hepáticas, com a entropia de um grupo de indivíduos com função hepática normal. Foi utilizada a escala histopatológica de grau de fibrose e atividade inflamatória hepática METAVIR e observou que quanto maior o estágio de fibrose e atividade inflamatória hepática maior foi a entropia ( $p=0,001$ , para todas as comparações) concluindo que entropia em pacientes com hepatite C crônica foi uma ferramenta útil em prever o estágio de fibrose e inflamação hepática (84).

Kołaciński e cols. avaliaram a mudança da entropia durante o processo de cicatrização óssea após apicectomia, cirurgia odontológica de remoção da ponta da raiz dentária, realizada quando há falha na terapia convencional de canal radicular. Foram realizadas 120 radiografias, imediatamente após o procedimento cirúrgico (T0) e também 3 meses (T1) e 12 (T2) meses pós-operatório. Foi extraído também o valor de entropia de uma região de osso trabecular normal, distante da região com perda óssea, para servir de “valor de referência de um osso normal”. Observou-se maior entropia nos tempos T0 que foi decrescendo nos tempos T1 e T2 até atingir “valores de referência de osso normal”, o que foi observado em T2, mostrando que entropia pode ser útil para avaliação do processo de regeneração óssea (85). Dercle e cols. também demonstraram em seu estudo que entropia é um biomarcador

quantitativo promissor para caracterização do fenótipo de imagem de neoplasias primitivas múltiplas (ocorrência no mesmo indivíduo de duas ou mais neoplasias malignas envolvendo 1 ou mais órgãos). Ao analisar 525 pacientes com diversos tipos de tumores, sendo os mais frequentes pulmão, cabeça e pescoço, colorretal e urotélio observou-se que entropia se associou positivamente com expressão gênica, metabolismo e estágio do tumor, prognóstico e resposta ao tratamento, além de se correlacionar positivamente com a presença de metástases (quando presente e quanto maior foco de metástases, maior a entropia) (86).

### **3 RELEVÂNCIA DO ESTUDO**

A acromegalia é uma doença rara, crônica e debilitante que requer tratamento de longo prazo e envolve elevado custo para o sistema público de saúde. Apesar de bem instituídas as diferentes modalidades terapêuticas para o tratamento dessa patologia, são poucos os dados nacionais quanto ao seu comportamento evolutivo.

A originalidade do presente estudo consiste em utilizar os valores de entropia e uniformidade em tecido ósseo para analisar um novo parâmetro de avaliação de desmineralização óssea em pacientes com acromegalia.

Esse estudo fornecerá importantes ferramentas para análise do real estado de desmineralização trabecular óssea ao analisar uma região de interesse de osso trabecular da primeira vértebra lombar analisada através de um corte axial de TC de coluna lombossacra.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 PRIMÁRIOS

- Avaliar se entropia e a uniformidade são parâmetros adicionais para avaliação óssea em indivíduos com acromegalia;
- Comparar os valores de entropia e uniformidade de imagem de TC entre pacientes acromegálicos e o grupo controle.

### 4.2 SECUNDÁRIOS

- Comparar os valores de entropia e uniformidade da coluna, medida por TC, dos participantes em subanálise de idade e sexo;
- Comparar os valores de entropia e uniformidade dos pacientes acromegálicos considerando fatores de risco para desmineralização óssea (atividade de doença, função gonadal e presença de diabetes);
- Avaliar e descrever as alterações anatômicas encontradas na coluna lombossacra dos participantes;
- Comparar resultados densitométricos entre pacientes acromegálicos e o grupo controle.



## **5 MÉTODOS**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO**

Foi realizado estudo transversal de amostra ambulatorial, não randomizado e controlado, comparando os resultados obtidos em pacientes com acromegalia aos de um grupo de indivíduos sem acromegalia.

### **5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Foram selecionados 34 pacientes com diagnóstico de acromegalia, acompanhados regularmente no Serviço de Neuroendocrinologia do HUB e 36 voluntários saudáveis para comporem o grupo denominado “controle” com características demográficas semelhantes quanto ao sexo, idade, raça e número de fatores de risco para doenças ósseas. A coleta e a seleção dos dados pertinentes foram realizadas no período de julho de 2015 a março de 2016.

#### **5.2.1 Critérios de Inclusão**

- Pacientes com diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de acromegalia;
- Idade superior a 18 anos ao diagnóstico;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Os voluntários do grupo controle deverão ter concentrações de GH e IGF-1 normais para a idade.

#### **5.2.2 Critérios de Exclusão**

Serão excluídos pacientes e voluntários que apresentarem alguma das condições seguintes:

- Alcoolismo;
- Doenças gastrointestinais crônicas (cirrose biliar primária, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, pós-gastrectomia);

- Doenças reumatológicas inflamatórias (Lúpus Eritematoso Sistêmico);
- Hemocromatose e homocistinúria;
- Insuficiência renal ou hepática;
- Uso de drogas que interfiram no metabolismo ósseo (anticonvulsivantes, heparina, lítio, metotrexato, raloxifeno, bifosfonatos, teriparatida, ranelato de estrôncio ou denosumab);
- Hiperparatireoidismo primário ou secundário por hiposuficiência de vitamina D;
- Gestação;
- Não preenchimento de critérios de inclusão;
- Não concordância ou não assinatura do TCLE.

### 5.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

#### 5.3.1 Parâmetros Clínicos

Através de anamnese, exame físico e preenchimento de ficha específica foram coletados os dados dos participantes da pesquisa.

##### 5.3.1.1 Anamnese

A anamnese dos pacientes foi obtida por entrevista realizada após o recrutamento dos pacientes no ambulatório de neuroendocrinologia. Foram considerados os parâmetros abaixo relacionados:

- Idade, raça, sexo;
- Data da descoberta da acromegalia; qual foi a doença; data do primeiro GH, TOTG 75g e IGF-1 alterados e dados da RM de sela túrcica;
- Duração da doença: estimada com base na história clínica (quando o paciente lembrava-se do início dos sinais e sintomas da acromegalia);
- Doenças atuais e pregressas e o uso de medicamentos ou substâncias;
- História de dores ósseas e fraturas prévias (traumáticas ou não traumáticas);
- Hábitos alimentares desde a juventude;

- Modalidade e número de intervenções terapêuticas;
- Tabagismo e etilismo;
- História familiar de doenças ósseas e fraturas;
- Prática de exercício físico e a sua intensidade e sedentarismo considerado como ausência de atividade física programada menos de três vezes por semana;
- Ciclos menstruais, menopausa e uso de terapia de reposição de hormônios sexuais;
- Hipogonadismo foi definido em mulheres como ausência de catamênios há pelo menos um ano (de maneira espontânea ou induzida por procedimento ou cirurgia), enquanto em homens os valores de testosterona total abaixo do valor de referência definiram a deficiência dos esteroides gonadais.

#### 5.3.1.2 Exame Físico

O exame físico dos pacientes foi realizado no mesmo dia da coleta de dados da anamnese e consistiu em:

- Aferição do peso corporal em balança ergométrica calibrada e aferição da altura em estadiômetro Tonelli®, com o indivíduo descalço e com roupas leves;
- O IMC foi obtido pela fórmula  $\text{Peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$  (SALMI, 2003);
- A circunferência abdominal (CA) foi obtida por fita métrica inelástica, medida a partir do ponto situado na metade da distância que separa as últimas costelas da parte superior do osso ilíaco com o indivíduo em posição vertical;
- A pressão arterial foi aferida nos braços direitos e esquerdo com o paciente sentado após repouso de 5 minutos.

### 5.3.2 Parâmetros Laboratoriais

#### 5.3.2.1 Análise das concentrações de Hormônio de Crescimento (GH)

A determinação da concentração de hormônio de crescimento (GH) foi realizada por método de quimioluminescência com dois sítios de ligação (Immulite 2000). O ensaio tem sensibilidade de 0.01 ng/ml e o coeficiente de variação (CV) interensaio < 10%. Equipamento Immulite 2000 Xpi; Limite de detecção: 0,05 ng/mL; Linearidade: 40 ng/mL; Imprecisão intraensaio ~4,6%; Imprecisão interensaio ~6,5%. Procedimento realizado no Laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 258).

#### 5.3.2.2 Análise das concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1)

A determinação de IGF-1 foi realizada por método de imunométrico de quimioluminescência em fase sólida, com pré-tratamento da amostra para extração de ligação com proteínas. O CV interensaio foi < 5%. Os valores de IGF-1 podem ser expressos de forma absoluta ou como variação percentual em relação ao limite superior para a idade (%ULNV, normal  $\leq$  100%). Equipamento Immulite 2000 Xpi; Limite de detecção: 20ng/mL; Linearidade: 1600 ng/mL; Imprecisão intraensaio ~3,9%; Imprecisão interensaio ~8,1%. O valor de referência é ajustado para a idade. O CV interensaio <5%. Os valores de IGF-1 podem ser expressos de forma absoluta ou como variação percentual em relação ao limite superior para a idade (%ULNV, normal  $\leq$ 100%). Procedimento realizado no laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 258).

#### 5.3.2.3 Análise das concentrações do hormônio da paratireoide (PTH)

A determinação do PTH foi realizada por ensaio imunométrico por quimioluminescência; Equipamento Immulite 2000 Xpi; Limite de detecção: 3,0 pg/mL; Imprecisão intraensaio ~5,7%; Imprecisão interensaio ~ 8,8. Procedimento realizado

no laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 149).

#### 5.3.2.4 Análise das concentrações de cálcio

A determinação do cálcio foi realizada ensaio imunométrico por quimioluminescência; Equipamento Immulite 2000 Xpi; Limite de detecção: 3,0 pg/mL; Imprecisão intraensaio ~ 5,7%; Imprecisão interensaio ~8,8. Procedimento realizado no Laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 149).

#### 5.3.2.5 Análise das concentrações de 25 OH vitamina D

A determinação da 25 OH vitamina D foi realizada por ensaio imunométrico por quimioluminescência; Equipamento: Liaison; Limite de detecção: 4,0 pg/mL; Linearidade: 150 pg/mL. Procedimento realizado no laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 149).

#### 5.3.2.6 Análise das concentrações de fosfatase alcalina

A determinação da fosfatase alcalina foi realizada por ensaio imunométrico por quimioluminescência; Equipamento: Liaison; Limite de detecção: 4,0 pg/mL; Linearidade: 150 pg/mL.. Procedimento realizado no laboratório Sabin, por convênio de pesquisa firmado com o Núcleo de Apoio a Pesquisa (código 149).

#### 5.3.2.7 Análise das concentrações de fósforo

A determinação do fósforo foi realizada pelo equipamento Roche Robas C 501; Limite de detecção: 0,31 mg/dL; Linearidade: 20 mg/dL. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.8 Análise das concentrações de albumina

A determinação da albumina foi realizada pelo equipamento Roche Robas C 501; Limite de detecção: 0,2 g/dL; Linearidade: 6,0 g/dL. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.9 Análise das concentrações de TGO e TGP

A determinação de TGO e TGP pelo equipamento Roche Robas C 501; Limite de detecção: 5 U/L; Linearidade: 700 U/L g. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.10 Análise das concentrações de ureia

A determinação da ureia foi realizada pelo equipamento Roche Cobas C 501; Limite de detecção: 3 U/L; Linearidade: 240 mg/dL. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.11 Análise das concentrações de creatinina

A determinação da creatinina foi realizada pelo equipamento Roche Cobas C 501; Limite de detecção: 0,17 mg/dL. Linearidade: 24,9 mg/dL. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.12 Análise das concentrações de glicose

A determinação da glicose foi realizada por método cinético UV hexocinase. Equipamento Roche Cobas C 501. O método tem sensibilidade analítica de 0,8 mg/dL. Os CV intra e interensaio são de 0,6% e 1,6%, respectivamente. O valor de referência (VR) situa-se entre 70 – 99 mg/dL. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB, com amostra coletada pela manhã, após período mínimo de jejum de 8 horas. Definiu-se como DM, valores de HbA1C maior ou igual a 6,5%

(teste realizado através de método rastreável ao método do *Diabetes Control and Complications Trial* e devidamente certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*, glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL, glicemia após o TOTG com 75g de glicose anidra maior ou igual a 200 mg/dl e/ou glicemia ao acaso maior ou igual a 200mg/dl na presença de sintomas de hiperglicemia (ADA, 2019). Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.13 Análise das concentrações de hemoglobina glicosilada (HbA1C)

A determinação da HbA1C foi realizada pelo método: HPLC (kit comercial da *Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA* com o analisador *VARIANT II*). VR: 4,1 a 6,5%, sensibilidade de 1,3%. Os CV inter e intraensaio são de 1,84% e 1,46%, respectivamente. Procedimento realizado no laboratório de bioquímica do HUB.

#### 5.3.2.14 Análise das concentrações de TSH

A determinação do TSH foi realizada pelo ensaio imunométrico por quimioluminescência de terceira geração; kit para dosagem de TSH: DPC® (*Diagnostic Products Corporation*) / Aparelho automático Immulite 2000 ® com VR de 0,4 a 4,0 mUI/L, sensibilidade de 0,002 mUI/L, CV interensaio de 4,6 a 12,5% e intraensaio, de 3,8% a 12,5%.

#### 5.3.2.15 Análise das concentrações de T4L

A determinação do T4L foi realizada pelo ensaio imunoenzimático por quimioluminescência, kit para dosagem de T4L DPC® (*Diagnostic Products Corporation*) / Aparelho automático Immulite 2000®, com VR de 0,8 a 1,9 ng/dL, sensibilidade de 0,15 ng/dL, CV interensaio de 4,8 a 9% e intraensaio, de 4,4 a 7,5%. Procedimento realizado no laboratório de hormônios do HUB.

### 5.3.3 Avaliação Radiológica da Coluna por TC Lombossacra

Os participantes do estudo foram encaminhados ao setor de radiologia do HUB para a realização de TC da coluna lombossacra com irradiação das vértebras L1, L2, L3, L4 e L5, sem contraste. Foi utilizado o aparelho General Electric LightSpeed VCT® XT 4 canais, calibrado diariamente para garantir a acurácia dos valores de atenuação medidos.

### 5.3.4 Avaliação Radiológica com Densitometria Óssea

Todos os participantes do estudo também realizaram DXA de coluna lombar, fêmur e rádio distal utilizando o aparelho GE Lunar Prodigy Advance, GE Healthcare Madison, WI, EUA. Apenas um examinador realizou o processamento e leitura dos exames. O grupo referência para cálculo do T-score foi o da base de dados do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), corrigido para o sexo masculino quando homens foram analisados. Os coeficientes de variabilidade das medidas de DMO na nossa instituição são 1,5% na coluna lombar e 2,3% no colo do fêmur.

A DMO é calculada a partir da análise automatizada do valor da área estudada e do conteúdo mineral, podendo ser expressa em valores absolutos ( $\text{g/cm}^2$ ) ou relativos, ou seja, como desvio da massa óssea em comparação ao pico de massa óssea de um grupo de adultos jovens do mesmo sexo (T-score) e em comparação a um grupo da mesma faixa etária, sexo, IMC e etnia (Z-score). Os valores de Z e T-score são dados em números de desvio-padrão da massa óssea do indivíduo em relação à população de referência.

Utilizando-se os critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica, a análise da DXA nos homens entre 20 e 50 anos e nas mulheres dos 20 anos até a menopausa deve ser feito através do Z-score. A terminologia usada nos casos de Z-score  $\leq -2,0$  deve ser “baixa DMO para a idade cronológica”. Já nos demais indivíduos, utiliza-se o T-score e a classificação em normal (0 a -1,0), osteopenia ( $< -1,0$  a  $> -2,5$ ) e osteoporose ( $\leq -2,5$ ) (8).



### 5.3.5 Desenvolvimento do programa computacional para análise de entropia e uniformidade

O programa computacional foi desenvolvido no departamento de ciências da computação da Universidade de Brasília. O programa utilizado para o desenvolvimento do software foi o MATLAB (Mathworks Inc, Natick, EUA). A linguagem de programações permite manipulações de matrizes, plotagem de funções e dados e interfaces com programas como Java, Fortran e Phyton. Este programa nos forneceu informações visuais de tecidos moles e ósseo em escalas de tons de cinza que variava de 0 (cor preta) à 300 (cor branca).

A segmentação do tecido ósseo foi realizada automaticamente desenhada dentro dos limites de L1.

A avaliação foi iniciada pela seleção de uma área de interesse (ROI) oval no centro do corpo vertebral de L1 que correspondia à porção trabecular do osso. Evitou-se selecionar áreas próximas de estruturas que poderiam distorcer as medidas analisadas, como áreas próximas ao plexo venoso posterior, áreas com heterogeneidade focal, vértebras lesionadas por fraturas e artefatos relacionados à imagem.

Uma imagem digital discreta e em tons de cinza, pode ser definida como sendo uma função bidimensional  $f(x,y)$  em que  $x$  e  $y$  são coordenadas espaciais e a amplitude da função  $f$  no par de coordenadas  $(x,y)$  é chamada de intensidade ou nível de cinza de um ponto de imagem. Cada ponto da matriz que forma a imagem é chamado de elemento da imagem, ou “pixel” e pode ser representado por quadrados com dimensões  $\Delta x = \Delta y$ .

A profundidade em uma imagem corresponde à quantidade de bits utilizada para quantificar os valores dos pixels, por exemplo, um pixel que possui profundidade um, ou seja, um bit por pixel poderá assumir apenas duas cores como preto ou branco. Quando ao pixel temos uma profundidade associada, passamos a chamar o elemento da imagem de voxel. Para cada ROI, foi determinado os parâmetros densidade média ou coeficiente de atenuação em UH também conhecido como média de intensidade de tons de cinza ( $M$ ), entropia óssea ( $e$ ), um parâmetro que indica tanto intensidade quanto falta de homogeneidade (irregularidade), e uniformidade óssea ( $U$ ), indicando o quão perto a imagem é uma

distribuição uniforme dos tons de cinza. Estes parâmetros são definidos matematicamente abaixo, onde:

R=região de interesse dentro da imagem A (x,y)

N=número total de pixels na região de interesse R

K=número de níveis de cinza na região de interesse R

$p(i)$  = probabilidade de ocorrência do nível de cinza  $i$

Entropia  $(E) = -\sum_{i=1}^K p(i) \log_2 p(i)$

Uniformidade  $(U) = \sum_{i=1}^K [p(i)]^2$

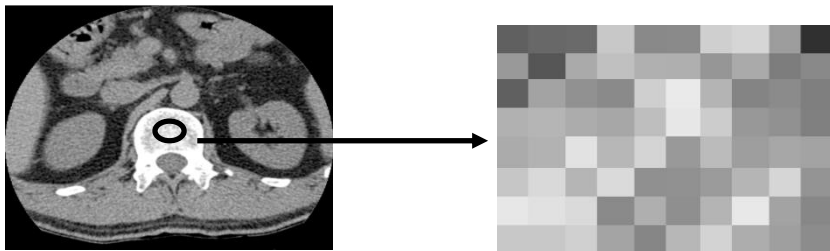


Figura 3 Entropia e uniformidade são calculados por software a partir da seleção de uma imagem de L1

#### 5.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Após o recrutamento dos pacientes e assinatura do TCLE (Anexo I), foram realizadas anamnese e avaliação laboratorial e radiológica dos participantes.

Os procedimentos realizados neste estudo atenderam às normas da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas em seres humanos e encontram-se aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pelo parecer nº 1.178.769 (Anexo IV), inscrita na Plataforma Brasil sob o número 46520015.2.0000.0030.

#### 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados utilizando o programa SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL). Através do teste de Kolmogorov-Smirnov pesquisou-se o padrão de distribuição de cada variável (normal ou não normal) para

decisão do melhor teste estatístico a ser aplicado (paramétrico ou não paramétrico, respectivamente).

Foram utilizados testes paramétricos já que as variáveis apresentaram distribuição normal.

Na análise descritiva, as variáveis categóricas foram expressas através das suas percentagens e frequências. As variáveis numéricas com distribuição normal foram expressas como média  $\pm$  desvio-padrão, enquanto as variáveis com distribuição assimétrica foram expressas através de medianas. As médias das variáveis contínuas foram comparadas entre os 2 grupos através do teste t de Student. A comparação de proporções foi feita através de testes qui-quadrado. As correlações entre duas variáveis contínuas foram pesquisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. Optou-se por testes bicaudais quando se esperava recusar hipótese nula.

O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 ANÁLISE DO GRUPO TOTAL

Foram avaliados 34 pacientes com acromegalia, com média de idade de 50,4  $\pm$  11,7 anos e 36 indivíduos sem acromegalia, com uma média de idade de 52  $\pm$  12,1 anos. No momento da coleta dos dados, observamos que o grupo de pacientes com acromegalia apresentava maior proporção de DM, de dor óssea, tabagismo, sedentarismo e maiores IMC em relação ao grupo controle. Foram observados neste grupo também, maiores proporções de hipogonádicos (deficiências de hormônios sexuais ou controle inadequado do hipogonadismo com reposição de esteroides sexuais).

Ao analisarmos as características laboratoriais dos dois grupos no momento da inclusão no estudo, observamos que todos os valores de cálcio total, fósforo, albumina, fosfatase alcalina, TGO, TGP, estavam dentro dos valores de referência do laboratório e a média de 25 (OH) vitamina D foi de 25  $\pm$  9 ng/ml e 28  $\pm$  12 ng/ml,  $p=0,390$ , respectivamente. Na tabela 3, apresentamos as características clínicas e laboratoriais dos dois grupos que foram comparáveis em relação à idade e gênero.

Tabela 3- Características clínicas e bioquímicas dos participantes (n=70)

Variáveis	ACRO (n=34)				Grupo Controle (n=36)				P
	Média ± DP	Mediana	Intervalo interquartil	n (%)	Média ± DP	Mediana	Intervalo Interquartil	n (%)	
Idade (anos)	50,4 ± 11,7	51	42-62,5		52,0 ± 12,1	52,5	43,2-61,7		0,989
Gênero Feminino, n (%)				16 (47,1)				17 (47,2)	0,845
Gênero Masculino n (%)				18 (52,9)				19 (52,8)	0,845
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,1 ± 4,3	30.1	27-34		25,6 ± 13,6	27,3	22,1-29,9		0,044
Diabetes n (%)				7 (20,6)				1 (2,8)	0,002
Artralgia n (%)				18 (52,9)				8 (22,2)	<0,001
Tabagismo n (%)				7 (20,6)				8 (22,2)	0,008
Sedentarismo n (%)				23 (67,6)				7 (19,4)	<0,001
HF Osteoporose n (%)				3 (8,8)				9 (25)	0,002
Hipogonadismo n (%)				8 (23,5)				5 (13,9)	0,007
Entropia	6,92 ± 0,53	6,95			7,30 ± 0,61	7,17			<0,001
Uniformidade	0.0096±0.0038	0,0087			0.1102± 0,1580	0,0095			<0,001
PTH (pg/mL)	42,1 ± 22,6	34.6	25-55.8		44,6 ± 20,2	40,3	33,9-51,6		0,678
25-(OH) vit D (ng/mL)	25,0 ± 9,0	26.3	17.9-31.6		28,0 ± 12,0	30	23,7-35		0,390
Cálcio (mg/dL)	9,3 ± 0,5	9.2	9.1-9.7		9,4 ± 0,4	9,4	9,1-9,7		0,635
Magnésio (mg/dL)	2,05 ± 0,5	2.0	1.8-2.3		2,01 ± 0,1	2,1	2,0-2,2		0,613
Fosfatase alcalina (U/L)	69,0 ± 26,0	65	51-88		71,0 ± 27,0	75	56,7-85,7		0,826
Albumina (g/dL)	4,1 ± 0,3	4.2	4.1-4.4		4,2 ± 0,2	4,5	4,3-4,7		0,183
Glicose (mg/dL)	105 ± 35	98	89.5-10.5		97 ± 12	95,5	90-102,5		0,306
HbA1c (%)	6,2 ± 1,1	6.0	5.4-6.4		5,2 ± 1,5	5,4	5,2-5,9		0,022
TGO (U/L)	21 ± 6	21	17-24		24 ± 10	20	18-26		0,220
TGP (U/L)	23 ± 11	22	17-27		29 ± 18	21	16-47		0,184

IMC (índice de massa corporal), PTH (paratormônio), HF osteoporose (história familiar de osteoporose) e HbA1C (hemoglobina glicosilada).

## 6.2 ANÁLISE DO SUBGRUPO DE PACIENTES COM ACROMEGALIA

Ao analisarmos as características clínicas do grupo de pacientes com acromegalia, observamos que 4 pacientes (12,5%) apresentavam hipotireoidismo, 3 (8,8%) apresentavam insuficiência adrenal, estavam em reposição de glicocorticoides (prednisona) e exibiam adequado controle clínico. Dezesesseis pacientes apresentavam hipogonadismo (23,5%). Alguns pacientes do sexo masculino queixavam-se de dificuldades em encontrar a apresentação de testosterona prescrita o que foi ajustado nas consultas médicas. Alguns pacientes do sexo feminino não estavam na janela de oportunidade para reposição hormonal ou apresentavam contraindicação para a reposição. Os pacientes apresentavam uma média de tempo de doença, desde o diagnóstico até a primeira avaliação desta pesquisa, de  $12 \pm 7$  anos e 14 pacientes apresentavam doença em atividade (valores de GH e IGF-1 elevados). Noventa e um por cento dos pacientes foram submetidos à neurocirurgia e 76% desses foram também submetidos à terapia adjuvante. A tabela 4 mostra as características dos 34 pacientes com acromegalia.

Tabela 4- Tratamento e co-morbidades em pacientes com acromegalia (n=34)

<b>Variáveis</b>	
Tempo de diagnóstico (anos)	12 $\pm$ 7
Doença não controlada (%)	41
<b>Comorbidades</b>	
Insuficiência Adrenal (%)	8,8
Hipogonadismo (%)	23,5
Hipotireoidismo (%)	12,5
<b>Tratamento</b>	
Neurocirurgia apenas (%)	14
<b>Terapia adjuvante</b>	
Radioterapia (%)	8,8
Análogo de somatostatina (%)	23,5
Análogo de somatostatina + Cabergolina (%)	44,1
Análogo de Somatostatina como tratamento primário (%)	8,8

Os valores foram expressos como médias  $\pm$  desvio padrão e porcentagem

### 6.3 AVALIAÇÃO DA COLUNA LOMBAR POR TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

#### 6.3.1 Análise da entropia e uniformidade (parâmetros tomográficos) no grupo total

Conforme a tabela 5, observamos que os pacientes com acromegalia apresentaram valores maiores de entropia e menores de uniformidade do que os indivíduos do grupo controle.

Tabela 5- Análise dos parâmetros tomográficos nos diferentes grupos

	Acromegalia (n=34)	Controle (n=36)	p valor
Entropia	6,87 ± 0,098	6,03 ± 0,168	<b>0,013</b>
Uniformidade	0,0096 ± 0,0038	0,1102±0,1580	<b>0,035</b>

Os valores foram expressos como médias ± desvio padrão

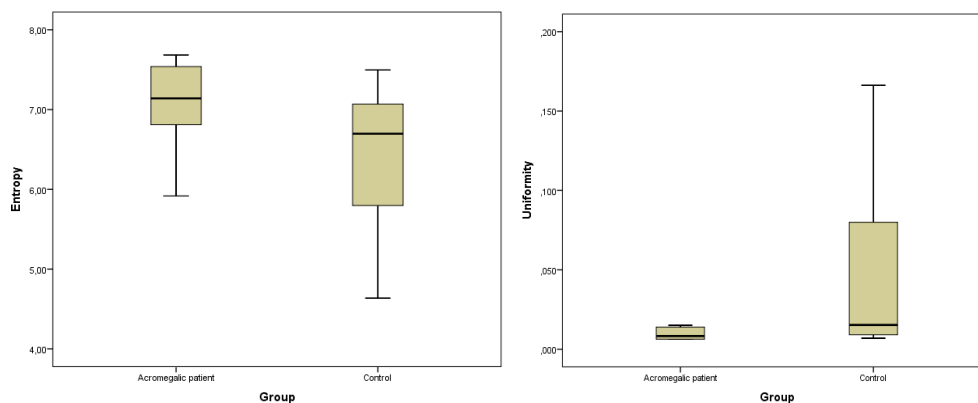


Figura 4 Entropia (A) e uniformidade (B) nos pacientes e controles

#### 6.3.2 Análise da entropia e uniformidade no grupo total em relação à idade e gênero

As mulheres com mais de 50 anos de idade apresentavam maior entropia e menor uniformidade óssea quando comparadas às mulheres mais jovens. Este resultado foi encontrado naquelas com doença e também sem doença (tabela 6). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os homens de ambos os grupos.

Tabela 6- Análise dos parâmetros tomográficos do grupo total separados por idade e sexo

Sexo	Acromegálicos (n=34)						Grupo Controle (n=36)					
	Mulher			Homem			Mulher			Homem		
Idade (anos)	> 50	< 50	p	> 50	< 50	p	> 50	< 50	p	> 50	< 50	p
Entropia	7.23 ± 0.33	5.95 ± 1.59	<b>0.019</b>	7.16 ± 0.45	6.74 ± 1.13	0.301	6.66 ± 1.17	3.80 ± 1.74	<b>0.008</b>	6.52 ± 0.77	6.00 ± 0.480	0.458
Uniformidade	0.008 ± 0.002	0.101 ± 0.133	<b>0.030</b>	0.0125 ± 0.0128	0.046 ± 0.074	0.251	0.051 ± 0.125	0.366 ± 0.257	<b>0.028</b>	0.040 ± 0.062	0.131 ± 0.298	0.292

Valores expressos como media ± desvio padrão. N= número da amostra.

### 6.3.3 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à atividade da doença

Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de entropia e uniformidade entre os pacientes acromegálicos com doença ativa e controlada (tabela 7).

Tabela 7- Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia em relação à atividade da doença

	Doença Ativa (n=14)	Doença Inativa (n=20)	p valor
Entropia	6,69 ± 0,94	7,00 ± 1,01	0,378
Uniformidade	0,0410 ± 0,0670	0,0315 ± 0,074	0,699

Os valores foram expressos como médias ± desvio padrão. N=número da amostra

### 6.3.4 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à função gonadal

Como observamos na tabela 8, houve diferença estatisticamente significativa nos valores de entropia e uniformidade entre os pacientes com hipogonadismo e os pacientes com eugonadismo (uso de esteroides sexuais ou função gonadal preservada). Os hipogonádicos apresentaram maior entropia e menor uniformidade.



Tabela 8 - Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia em relação à função gonadal

	Hipogonadismo (n=8)	Eugonadismo (n=26)	p valor
Entropia	7,28 ± 0,36	6,75 ± 1,08	<b>0,038</b>
Uniformidade	0,0082 ± 0,0029	0,0438 ± 0,0790	<b>0,031</b>

Os valores foram expressos como médias ± desvio padrão. N=número da amostra

### 6.3.5 Análise da entropia e uniformidade nos pacientes com acromegalia em relação à presença de diabetes mellitus

Não houve diferença na entropia, uniformidade entre os pacientes com acromegalia diabéticos e o grupo controle (tabela 9).

Tabela 9- Análise dos parâmetros tomográficos nos pacientes com acromegalia em relação à presença de diabetes

	Pacientes Diabéticos (n=7)	Pacientes não diabéticos (n=27)	p valor
Entropia	6,90 ± 0,49	6,93 ± 0,55	0,990
Uniformidade	0,0110 ± 0,0052	0,0084 ± 0,0038	0,929

Os valores foram expressos como médias ± desvio padrão. N=número da amostra

### 6.3.6 Avaliação anatômica da coluna lombar

Foram observadas alterações anatômicas nos dois grupos, sendo as mais frequentes a osteofitose marginal anterolateral, abaulamentos discais intervertebrais e acentuação da angulação sacrococcígea. Não foram evidenciadas fraturas nos participantes de ambos os grupos. As alterações ósseas encontradas estão na tabela 10.

Tabela 10 - Alterações ósseas na coluna lombar dos participantes

Alteração	Acromegalia (%)	Controles (%)
Osteofitose marginal anterolateral	68	58
Abaulamentos discais intervertebrais	53	76
Acentuação da angulação Sacrococcígea	37	0
Lordose	31	11
Artrose interfacetárias	28	29
Artrose interapofisárias	21	0
Hérnias intrassomáticas em platôs vertebrais (de Schorml)	18	5
Espondilólise ístmica bilateral	9	0
Anquilose de articulação sacroilíaca	9	0

Redução dos neuroforames	9	0
Escoliose	6	0
Anterolistese	6	5
Artrose nos processos espinhosos	6	0
Retrolistese	3	0
Hemangioma do corpo vertebral	3	0
Cisto de Tarlov	3	0

#### 6.4 ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Na análise dos parâmetros avaliados pela DXA, foram evidenciadas diferenças nas médias da DMO e do Z-score em colo do fêmur entre os grupos (tabela 11). O grupo de pacientes com acromegalia apresentou maior densidade óssea e maior Z-score em comparação ao grupo controle.

Tabela 11- Análise dos parâmetros densitométricos nos diferentes grupos

Pacientes e Controles com menos de 50 anos e mulheres na pré-menopausa			
	Acromegalia (n=16)	Controle (n=11)	p valor
<b>L1-L4*</b>			
DMO	1.250 ± 0.134	1.051 ± 0.382	0,120
Z-score	-0.2 ± 1.2	-0.4 ± 1,4	0,679
<b>Colo do Fêmur</b>			
DMO	1.156 ± 0.108	0.925 ± 0.326	<b>0,043</b>
Z-score	0.6 ± 0.6	-0.05 ± 0.8	<b>0,041</b>
<b>Fêmur Total</b>			
DMO	1.136 ± 0.141	0.964 ± 0.332	0,075
Z-score	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.8	0,588
Pacientes e Controles com mais de 50 anos e mulheres na pós-menopausa			
	Acromegalia (n=18)	Controle (n=21)	p valor
<b>L1-L4*</b>			
DMO	1.066 ± 0,298	0.980 ± 408	0.436
T-score	-0.6 ± 1.0	-0.3 ± 1,8	0,412
<b>Colo do Fêmur</b>			
DMO	0.982 ± 0.121	0.867 ± 0.307	0,126
T-score	-0.517 ± 0.852	-0.705 ± 0.791	0,483
<b>Fêmur Total</b>			
DMO	0.990 ± 0.112	0.907 ± 0.316	0,272
T-score	-0.233 ± 0.877	-0.386 ± 0.716	0,561

Os valores foram expressos como médias  $\pm$  desvio padrão. DMO: densidade mineral óssea (unidade). \* Foram utilizadas todas as vértebras avaliadas (L1 até L4) e, apenas excluída uma ou mais vértebras que estejam afetadas por alterações morfológicas e estruturais ou artefatos. Três vértebras foram usadas quando não foi possível usar quatro, e duas quando não possível usar três. Se apenas uma vértebra lombar for avaliável, após excluídas as demais, foi o utilizado o rádio distal.

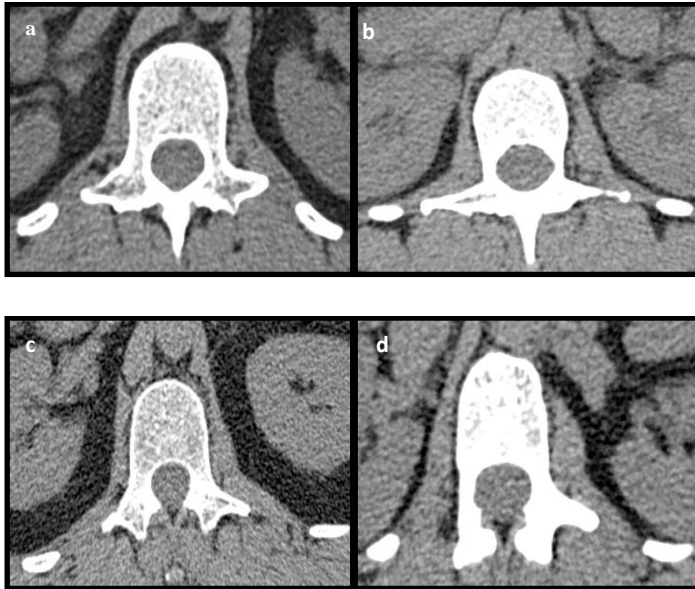


Figura 5 Imagens de cortes axiais de imagens de TC da vértebra L1

A imagem **a** representa o paciente com maior entropia. A imagem **b** representa o paciente com maior uniformidade. A imagem **c** representa o controle com maior entropia. A imagem **d** representa o controle com maior uniformidade.

## 7 DISCUSSÃO

A maioria das fraturas vertebrais em coluna torácica e lombar não é diagnosticada clinicamente no momento de sua ocorrência, apesar de serem muito frequentes (estima-se que 700.000 das 1.5 milhão de fraturas osteoporóticas que acontecem anualmente nos Estados Unidos) (87). A probabilidade de lombalgia, redução da qualidade de vida e o diagnóstico clínico aumenta com a gravidade e número de fraturas (88). Fatores de risco para as fraturas vertebrais incluem envelhecimento, fraturas prévias, história de uma ou mais quedas, inatividade, baixo IMC, tabagismo, uso crônico de glicocorticoides e certas comorbidades como doença de Crohn e artrite reumatoide. Fraturas da coluna também estão associadas a um risco quatro a cinco vezes maior de nova fratura vertebral e três vezes maior de fratura de quadril (76). Há uma nítida relação entre fraturas vertebrais, clinicamente aparentes ou não, e morbimortalidade, com um aumento de 20% na mortalidade em cinco anos (89). O diagnóstico de fraturas vertebrais (FV) carrega informação prognóstica independentemente das medidas densitométricas, além de influenciar nas decisões no tocante aos tratamentos com intuito de redução da mortalidade (89).

No presente estudo observamos que a dor óssea foi uma queixa frequente entre os acromegálicos. Cerca de 53% dos pacientes apresentavam dor articular na avaliação inicial. Pacientes com acromegalia têm um risco aumentado de fraturas morfométricas vertebrais. Isso parece se correlacionar com a atividade da acromegalia e sua duração, mas persiste após o controle bioquímico alcançado. A presença de hipogonadismo, diabetes mellitus e substituição excessiva de glicocorticoides têm efeitos prejudiciais extras. A DMO pode ser normal, aumentada ou diminuída e geralmente é discordante com a ocorrência de fraturas. No entanto, a diminuição na DMO do quadril durante o acompanhamento tem sido associada ao desenvolvimento de novas fraturas vertebrais (90-95).

Nas imagens tomográficas da coluna lombossacra, foram observadas alterações anatômicas, sendo as mais frequentes a osteofitose marginal anterolateral, abaulamentos discais intervertebrais e acentuação da angulação sacrococcígena, mesmo em pacientes mais jovens. Porém, não foram evidenciadas

fraturas no grupo de pacientes com acromegalia, diferente às relatadas em estudos clínicos prévios (28).

Apenas poucos estudos avaliaram a prevalência de FVs em acromegalia. Apesar de Vestergaard e Mosekilde (68) terem encontrado um menor risco de fraturas antes do diagnóstico de acromegalia em uma coorte de pacientes tratados cirurgicamente, a maior parte dos estudos relata um aumento da prevalência de fraturas nessa população específica. Usando radiografias anteroposteriores e laterais e um método quantitativo para analisá-las, um estudo transversal demonstrou que mulheres na pós-menopausa com acromegalia em atividade desenvolveram mais FVs que aquelas com a doença controlada. Além disso, em pacientes com acromegalia em atividade, FVs ocorreram mesmo na presença de DMO normal, enquanto em pacientes com acromegalia controlada, FVs só aconteceram quando havia redução da DMO associada (28). Uma prevalência de 53% de FVs foi relatada, frequência essa semelhante à observada em mulheres menopausadas com osteoporose (55%) (95), incluindo aí FVs leves, moderadas ou graves. Quando apenas FVs moderadas ou graves foram consideradas, a prevalência reduz-se para 11%. Em outro ensaio clínico, Mazziotti e colaboradores (91) avaliaram 40 homens com acromegalia (25 com doença ativa e 15 controlados) e 31 controles pareados por idade usando radiografias e um método morfométrico quantitativo para as FVs. Eles reportaram uma maior prevalência de FVs nos acromegálicos, apesar de não haver diferença significativa na DMO em coluna ou fêmur entre os dois grupos. FVs foram mais comuns em pacientes com doença em atividade, enquanto a função gonadal não influenciou significativamente a prevalência de fraturas. Houve também uma correlação entre FVs e duração da doença em atividade, sugerindo que a acromegalia *per se* seria um fator de risco importante para fraturas. Concluindo, eles sugerem que todos os pacientes acromegálicos sejam submetidos à avaliação radiológica para FVs com o intuito de adequar o tratamento antiosteoporótico em caso de fraturas confirmadas.

Diversos métodos qualitativos e quantitativos para definição de fraturas vertebrais foram desenvolvidos, mas ainda não há consenso sobre o melhor deles. A análise visual (método qualitativo) é o mais usado na prática clínica, porém é muito dependente da experiência do examinador e apresenta baixa reprodutibilidade, o que o torna inadequado para estudos epidemiológicos ou ensaios clínicos terapêuticos. A radiografia morfométrica (método quantitativo) demonstra baixa

reprodutibilidade em pacientes com fraturas vertebrais osteoporóticas por ser incapaz de distinguir entre esse tipo de fraturas e deformidades vertebrais por outras causas, devendo sempre ser combinado ao método visual (89). Nós decidimos utilizar a análise visual através dos resultados da TC lombossacra para não expor os pacientes a novas doses de radiação e por não termos acesso à RM ou microCT.

No nosso estudo não foram evidenciadas fraturas vertebrais nos pacientes com acromegalia. Uma limitação foi a não realização de raio-x de coluna toracolombar. Mesmo realizando TC lombossacra a coluna torácica não foi avaliada.

Este é o primeiro estudo a investigar se entropia e uniformidade são parâmetros adicionais que poderiam aumentar potencialmente a efetividade da análise do tecido ósseo trabecular extraídas da TC de coluna lombossacra em pacientes com acromegalia. Ganeshan e colaboradores fizeram um estudo utilizando estes parâmetros na análise de tecido hepático com o objetivo de avaliar se esses parâmetros eram superiores aos que utilizamos rotineiramente como coeficiente de atenuação (densidade média) em UH e avaliação de perfusão, analisados antes e após o uso de contraste, a fim de detectar alterações hepáticas (como metástases) em indivíduos submetidos à ressecção de neoplasias colorretais (83). Entropia e uniformidade representam parâmetros adicionais de uma imagem que podem quantificar a homogeneidade, brilho e textura da imagem. Até pouco tempo, entropia e uniformidade eram parâmetros pouco conhecidos em radiologia clínica, apesar do termo entropia ser amplamente aplicado na teoria dos computadores como uma medida útil dos elementos de uma imagem. Porém, diversos estudos clínicos recentes vêm demonstrando resultados promissores de entropia como uma ferramenta útil para avaliação de tecidos moles e ósseos. Fujimoto e cols. comparam entropia, extraída de imagens de ressonância magnética (RM) de uma região do lóbulo hepático direito, de pacientes com hepatite C e lesões hepáticas, com a entropia de um grupo de indivíduos com função hepática normal. Foi utilizada a escala histopatológica de grau de fibrose e atividade inflamatória hepática METAVIR e observou que quanto maior o estágio de fibrose e atividade inflamatória hepática maior foi a entropia ( $p=0,001$ , para todas as comparações) concluindo que entropia em pacientes com hepatite C crônica foi uma ferramenta útil em prever o estágio de fibrose e inflamação hepática (84). Kołaciński e cols. avaliaram a mudança da entropia durante o processo de cicatrização óssea após apicectomia, cirurgia odontológica de remoção da ponta da raiz dentária, realizada

quando há falha na terapia convencional de canal radicular. Foram realizadas 120 radiografias, imediatamente após o procedimento cirúrgico (T0) e também 3 meses (T1) e 12 (T2) meses pós-operatório. Foi extraída também o valor de entropia de uma região de osso trabecular normal, distante da região com perda óssea, para servir de “valor de referência de um osso normal”. Observou-se maior entropia nos tempos T0 que foi decrescendo nos tempos T1 e T2 até atingir “valores de referência de osso normal”, o que foi observado em T2, mostrando que entropia pode ser útil para avaliação do processo de regeneração óssea (85). Dercle e cols. também demonstraram em seu estudo que entropia é um biomarcador quantitativo promissor para caracterização do fenótipo de imagem de neoplasias primitivas múltiplas (ocorrência no mesmo indivíduo de duas ou mais neoplasias malignas envolvendo 1 ou mais órgãos). Ao analisar 525 pacientes com diversos tipos de tumores, sendo os mais frequentes pulmão, cabeça e pescoço, colorretal e urotélio observou-se que entropia se associou positivamente com expressão gênica, metabolismo e estágio do tumor, prognóstico e resposta ao tratamento, além de se correlacionar positivamente com a presença de metástases (quando presente e quanto maior foco de metástases, maior a entropia) (86).

Nosso estudo foi transversal, por isso utilizamos resultados de entropia e uniformidade de controles saudáveis e pareados por idade e sexo para comparar com os resultados obtidos no grupo de pacientes com acromegalia.

No nosso estudo, os pacientes com acromegalia apresentaram maior entropia e menor uniformidade quando comparados com indivíduos saudáveis pareados para idade e sexo. Quando testamos a influência da idade observamos que as mulheres com acromegalia com 50 anos ou mais apresentavam maior entropia e menor uniformidade do que mulheres com acromegalia com menos de 50 anos. O mesmo foi observado no subgrupo de mulheres saudáveis. Não foi observado diferença nos valores de entropia e uniformidade em homens com e sem doença. O osso recebe forte influência do estrogênio, um hormônio feminino, mas que também está presente nos homens, só que em menor quantidade. Este hormônio ajuda a manter o equilíbrio entre a perda e o ganho de massa óssea. Por este motivo, as mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa, os níveis de estrogênio caem bruscamente. Com esta queda, os ossos passam a se descalcificar e se tornam mais frágeis. De acordo com estatísticas, a osteoporose afeta um homem para cada quatro mulheres (95).

Contudo, ainda é controverso se o excesso de GH e IGF-I presentes na acromegalia poderia levar a efeitos benéficos ou prejudiciais para o osso. Apesar do excesso de GH e IGF-I estar associado a um aumento do osso cortical (90), a hiperativação desse eixo promove efeitos variáveis no osso trabecular (56). Além disso, a relação entre DMO e risco de fraturas é complexa (43), e a DMO não parece ser um bom preditor do risco de fraturas em várias formas de osteoporose secundária, nas quais a DMO associada a fraturas parece ser menor que na osteoporose da menopausa (69). A resistência óssea depende da qualidade e da quantidade. Como a DMO reflete apenas a quantidade de osso, e a qualidade óssea já foi demonstrada estar alterada na acromegalia (96), o verdadeiro risco de fraturas pode não ser completamente avaliado (43, 90, 91).

Para analisarmos outros fatores de risco para desmineralização óssea, como tempo de doença, função gonadal e presença de diabetes mellitus, foram realizadas análises com subgrupos de pacientes acromegálicos que evidenciaram diferença estatisticamente significativa nos valores de entropia, uniformidade nos pacientes hipogonádicos em relação aos eugonádicos (uso de esteroides sexuais ou função gonadal preservada). No hipogonadismo a entropia foi maior e a uniformidade óssea menor. Bonadonna e col. estudaram a frequência de fraturas vertebrais radiológicas em uma coorte de mulheres na pós-menopausa com acromegalia ativa ou controlada e observaram um risco aumentado de fratura naquelas com doença ativa (alto GH e IGF-1) (43). Mazzioti e col., Em 2008, encontraram fraturas mais vertebrais em homens acromegálicos em comparação com indivíduos saudáveis, sem diferença significativa na DMO em pacientes com doença ativa e sem interferência na função gonadal (97).

Scillitani e col. avaliaram a DMO em 152 ACRO de ambos os sexos com atividade variável da doença e status gonadal e avaliaram o efeito do excesso de GH no osso em diferentes locais em relação ao status gonadal, atividade da doença e sexo e observaram que o efeito anabólico do excesso de GH no osso no ACRO é independente do sexo ( $p = \text{NS}$ ), maior na coluna vertebral apenas no eugonadal, independentemente da atividade da doença (ativo:  $-0,64 \pm 0,35$ ,  $p < 0,05$ ; controlado:  $-1,05 \pm 0,36$ ,  $p < 0,01$ ), menor nos hipogonadais (ativo:  $-0,64 \pm 0,35$ ,  $p < 0,05$ ; controlado:  $-1,05 \pm 0,36$ ,  $p < 0,01$ ) e evidente no colo do fêmur apenas na presença de doença ativa, independentemente do status gonadal (65). Zgliezynski e cols. realizaram um estudo de 152 pacientes acromegálicos com doença ativa e



avaliaram a influência da função gonadal na DMO nesses pacientes. Percebeu-se que os acromegálicos eugonadais tinham escores Z mais altos em todos os locais medidos. Pacientes hipogonadais apresentaram DMO significativamente menor em todos os locais, quando comparados aos acromegálicos eugonadais. Trinta e cinco por cento dos indivíduos hipogonadais apresentaram T-score  $<-1$  (60). Utilizando HR-pQCT em 82 pacientes com acromegalia, Madeira e col. descobriram uma deterioração grave da microarquitetura óssea trabecular que foi correlacionada com o status gonadal do paciente, e não com a presença de diabetes tipo 2 ou a atividade da doença. Portanto, uma subanálise foi realizada em 45 pacientes acromegálicos eugonadais, em comparação com 45 controles saudáveis. Os pacientes apresentaram menor densidade óssea volumétrica trabecular, volume ósseo em volume tecidual e número trabecular que os controles. Porém, eles tiveram maior separação e espaçamento trabecular do que indivíduos saudáveis (98).

Estudo recente avaliou a complexa relação entre acromegalia e fraturas. A fim de esclarecer a real contribuição do diabetes mellitus (DM) sobre FVs, 57 homens acromegálicos e 57 controles foram analisados para a DMO pela DXA e as FVs pela morfometria quantitativa. A prevalência de FVs foi maior entre os portadores de acromegalia, sem diferença significativa na DMO e Z-score na coluna lombar entre os dois grupos. Quando a acromegalia estava controlada, a prevalência de FVs foi maior em pacientes com DM que nos indivíduos sem essa condição. De forma contrária, em pacientes com acromegalia em atividade, a prevalência de FVs não foi influenciada pela presença de DM, sugerindo que os efeitos das anormalidades glicídicas poderiam ser menos importantes que a contínua elevação dos níveis de GH e IGF-I (97).

Na análise dos parâmetros avaliados pela DXA, foram evidenciadas diferenças nas médias de DMO e Z-score no fêmur (colo do fêmur e fêmur total) entre os grupos. O grupo de pacientes com acromegalia com menos de 50 anos ou com mulheres na pré-menopausa apresentaram maior DMO e maior Z-score em fêmur em comparação ao grupo controle.

Provavelmente, esse fato deve-se à limitação da DXA em prever fraturas nessa população, pois mede apenas a quantidade de osso, sem avaliar a microarquitetura óssea (qualidade), a qual pode estar alterada na acromegalia (62).

DXA é atualmente a ferramenta clínica mais usada para avaliar a saúde óssea e é o único método validado para o diagnóstico de osteoporose.

Entretanto, as diversas limitações da DXA são bem conhecidas (99) e incluem a análise em 2D da DMO areal, a qual pode ser influenciada pelo aumento dos ossos que pode acontecer na acromegalia. Além disso, a DXA não diferencia entre os compartimentos trabecular e cortical, os quais podem contribuir da maneira distinta para a resistência óssea e predisposição a fraturas. Assim, DXA pode não mensurar adequadamente o risco de fratura porque a DMO areal não quantifica alguns dos fatores que contribuem para a resistência óssea, como propriedades dos tecidos ósseos, morfologia e microarquitetura (99). No entanto, 68% dos pacientes apresentaram osteófitos na coluna lombar potencialmente interferindo nos resultados do DXA (43). Madeira e cols. determinaram uma prevalência significativa de osteoporose por densitometria óssea (24,3%) e DMO abaixo do esperado com base na idade em 24,4% de todos os pacientes, sugerindo um impacto negativo do distúrbio hormonal geral no osso (98). Eller-Vainicher e cols., em uma revisão recente, descrevem que a tentativa de medir a DMO por DXA deu resultados inadequados na acromegalia. É importante ressaltar que a DMO da coluna geralmente é normal nesta doença, enquanto a DMO do quadril pode até ser maior que o normal (100). Esses dados sugerem que a entropia e a uniformidade podem ser uma ferramenta adicional na avaliação da qualidade óssea em acromegalia fácil de reproduzir e com custo relativamente baixo, como uma ferramenta adicional em centros que não possuem TBS e HR-pQCT. O presente estudo é o primeiro a ser publicado usando entropia e uniformidade para investigar a estrutura óssea do ACRO. Alguns estudos mostraram resultados promissores com TBS e HR-pQCT que parecem ser capazes de estimar a qualidade óssea. No entanto, alguns serviços os oferecem devido ao seu custo. Outro aspecto é que a HR-pQCT avalia apenas a microestrutura no rádio e na tíbia, mas não na coluna ou no quadril (esqueleto central).

As potenciais limitações do nosso estudo são o desenho transversal que impediu a monitorização de mudanças na DXA e nos valores de entropia e uniformidade. As informações sobre a reprodutibilidade clínica dos índices medidos ainda são limitadas. O desenho do estudo transversal impediu o monitoramento individual e as alterações nos parâmetros DXA, entropia e uniformidade, com base no tratamento e no período de controle da doença. Estudos mais longitudinais e

controlados são essenciais para avaliar nossos achados e estabelecer acromegalia em relação à pior qualidade óssea e à ocorrência de fratura vertebral.

O número limitado de pacientes e controles no impossibilitou de avaliar a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN dos parâmetros novos analisados pela TC lombossacra. Foi avaliada uma coorte relativamente pequena de acromegálicos, porém, pela raridade dessa condição, ela representou um dos maiores grupos de um único centro a ser submetido à avaliação da saúde óssea. Por outro lado, a raridade da doença permite que esse seja um dos estudos com maior número de pacientes com acromegalia avaliados quanto a faturas vertebrais.

## 8 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de softwares, incluindo entropia e uniformidade como parâmetros da análise da coluna lombar por TC, pode representar uma ferramenta adicional em imagens de TC convencionais em centros onde o equipamento HR-pQCT e o software TBS não estão disponíveis. Observamos em nosso estudo que a entropia e a uniformidade têm demonstrado bons marcadores de fragilidade óssea em pacientes com acromegalia. O hipogonadismo pode representar um fator de risco adicional para a fragilidade óssea. Nossos pacientes apresentaram uma DMO maior que o grupo controle por DXA. A atividade da doença e o DM 2 não alteraram significativamente a entropia e a uniformidade. Mais estudos longitudinais e controlados são necessários para confrontar os nossos achados e estabelecer se entropia e uniformidade serão parâmetros validados em diferentes grupos de pacientes para avaliar os parâmetros de imagem para detectar precocemente os pacientes em risco para desenvolver fraturas vertebrais.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29–41.
2. Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12(1):71-9.
3. Shlomo AB, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2008;37:101-22.
4. Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumors. *Q J Med* 1982;51(202):189-204.
5. Alojja JF, Roginsky MS, Jowsey J, Dombrowski CS, Shukla KK, Cohn SH. Skeletal metabolism and body composition in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:543-51.
6. Ohlson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998;19:55-79.
7. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, et al. A nation wide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4081-6. 72.
8. Schousboe, J.T., Shepherd, J.A., Bilezikian, J.P., Baim, S.: Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16: 455-466.
9. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med.* 2013;158(8):588-95.
10. Cohen A, Dempster DW, Müller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, Zhang XH, Wirth AJ, van Lenthe GH, Kohler T, McMahon DJ, Zhou H, Rubin MR, Bilezikian JP, Lappe JM, Recker RR, Shane E. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int.* 2010;21(2):263-73.
11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
12. Vasilev V, Daly A, Naves L, Zacharieva S, Beckers A. Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas. *Clinics* 2012;67(S1):37-41.
13. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990;59(1):55-62.
14. Marie P. On two cases of acromegaly: marked hypertrophy of the upper and lower limbs and head. *Rev Med* 1886;6:297-333.
15. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Different effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982;69:1302-9.
16. Dantas RA, Passos KE, Porto LB, Zakir JC, Reis MC, Naves LA. Physical activities in daily life and functional capacity compared to disease activity control in acromegalic patients: impact in self-reported quality of life. *Arq Bras Endocrinol Metabolism* 2013;57(7):550-7.
- 17.
18. Rodrigues MP, Naves LA, Viegas CA, Melo-Silva CA, Paula WD, Cabral MT, Araújo RR, Casulari LA. Prevalence of lung structure abnormalities in patients with acromegaly and their relationship with gas exchange: cross-sectional analytical study with a control group. *São Paulo Med J.* 2015;133(5):394-400. doi: 10.1590/1516-3180.2013.7640012.
19. Rodrigues MP, Naves LA, Casulari LA, Silva CA, Araújo RR, Viegas CA. Using clinical data to predict sleep hypoxemia in patients with acromegaly. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(2A):234-9.
20. Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980;100(1):41-52.
21. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(1):101-6.
22. Casini AF, Araujo PB, Fontes R, Xavier SS, Gadelha MR. Cardiac Morphology and performance alterations and analysis of determinant factors of left ventricular hypertrophy in 40 patients with acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(1):82-90.
23. Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JD. Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q J Med* 1987;62(237):41-58.
24. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002;112(8):610-6.

25. Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest* 1999;22(1):48-54.
26. Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE, Casulari LA. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocrine Practice* 2007;13 (4): 363-72.
27. Yuen KCJ, Dunger DB. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:11-22.
28. Pierluissi J, Campbell J. Metasomatotrophic diabetes and its induction: basal insulin secretion and insulin release responses to glucose, glucagon, arginine and meals. *Diabetologia* 1980;18:223-8.
29. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(2):115-21.
30. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86(7):2929-34.
31. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;114(9):754-5.
32. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2730-4.
33. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355(24):2558-2573.
34. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):667-74.
35. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1):61–7.
36. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159(2):89-95.
37. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):526-9.
38. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3141-8.
39. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 2005;64:157-65.
40. Parfitt AM. The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells. *J Bone Miner Res* 2001;16:1583-5.
41. Ezzat S, Melmed S, Endres D, et al. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1452-57.
42. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, et al. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(1):59-65.
43. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20(10):183-44.
44. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29(5):535-59.
45. Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513-6.
46. Zhu T, Goh EL, Graichen R, Ling L, Lobie PE. Signal transduction via the growth hormone receptor. *Cell Signal* 2001;13:599-616.
47. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Losa M, Guidobono F, Rubinacci A. Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Endocrinol* 2007;192:639-45.
48. Wei S, Tanaka H, Kubo T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. Growth hormone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and decreases 24,25-dihydroxyvitamin D levels in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997;136:45-51.
49. Gertner JM, Horst RL, Broadus AE, Rasmussen H, Genel M. Parathyroid function and vitamin metabolism during human growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:185-8.
50. Myers Jr MG, Sun XJ, Cheatham B et al. IRS-1 is a common element in insulin and insulin-like growth factor-I signalling to the phosphatidylinositol 3-kinase. *Endocrinology* 1993;132:1421-30.
51. Canalis E. Effect of insulin-like growth factor-I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-19.

52. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N et al. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology* 1992;131:1075-80.
53. 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;155:709-15.
54. Halse J, Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol* 1980;94:459-67.
55. White HD, Ahmad AM, Durham BH et al. Effect of active acromegaly and its treatment on parathyroid circadian rhythmicity and parathyroid target-organ sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:913-9.
56. Bolanowski M, Daroszewski J, Medras M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab* 2006;24:72-8.
57. 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;111:567-73.
58. Chiodini I, Trischitta V, Carnevale V, Liuzzi A, Scillitani A. Bone mineral density in acromegaly: does growth hormone excess protect against osteoporosis? *J Endocrinol Invest* 2001;24:288-91.
59. Scillitani A, Batista C, Chiodini I et al. Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:725-31.
60. Zgliczynski W, Kochman M, Misiorowski W, Zdunowski P. In acromegaly, increased bone mineral density is determined by GH excess, gonadal function and gender. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:621-8.
61. Diebold J, Batge B, Stein H, Muller-Esch G, Muller PK, Lohrs U. Osteoporosis in long standing acromegaly: characteristic changes of vertebral trabecular architecture and bone matrix composition. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991;419:209-15.
62. Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS et al. Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. *Eur J Clin Invest* 2002;32:122-8.
63. Bolanowski M, Jedrzejuk D, Milewicz A, Arkowska A. Quantitative ultrasound of the heel and some parameters of bone turnover in patients with acromegaly. *Osteoporos Int* 2002;13:303-8.
64. Battista C, Chiodini I, Muscarella S et al. Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 2009;70:378-82.
65. Scillitani A, Battista C, Chiodini I, Carnevale V, et al. Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin Endocrinol* 2003;58:725-31.
66. Kayath MJ, Vieira JGH. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997;7:226-30.
67. Madeira M, Neto LV, Lima GAB, Moreira RO, de Mendonça LMC, Gadelha MR, Farias MLF. Effects of GH-IGF-I excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly. *Osteoporos Int*. 2010 21:2019-25.
68. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly – a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporosis Int* 2004;15:155-9.
69. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4649-55.
70. Cappelli C, Gandossi E, Agosti B et al. Long-term treatment of acromegaly with lanreotide: evidence of increased serum parathormone concentration. *Endocr J* 2004;51(6):517-20.
71. Legovini P, De Menis E, Breda F et al. Long-term effects of octreotide on markers of bone metabolism in acromegaly: evidence of increased serum parathormone concentrations. *J Endocrinol Invest* 1997;20:434-8.
72. 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;39:331-6.
73. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4215-22.
74. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology*. 2009;48 Suppl 4:3-8.
75. Oitukcheewanont P, Chen P. Bone Density Measurements in Children and Adolescents: Quantitative Computed Tomography versus Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *The Endocrinologist*.2005;15(4):232-9.
76. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*.2004;89(8):3651-5.
77. Rizzoli R. Microarchitecture in focus. *Osteoporosis international*.2010;21 Suppl 2:S403-6.

78. Griffith JF, Genant HK. New imaging modalities in bone. *Current rheumatology reports*.2011;13(3):241-50.
79. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6508-15.
80. Pothuau I, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture. *Bone*. 2008; 42: 775-787.
81. Gull SF, Newton TJ. Maximum entropy tomography. *Applied Optics*. 1986;25: 156-160
82. R. M. Gray.: *Entropy and Information Theory*. Springer–Verlag. Springer (2011).
83. B. Ganeshan, KA Miles, RCD Young, CR Chatwin. Hepatic entropy and uniformity: additional parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT. *Clinical Radiology*.2007;62:761-768.
84. Fujimoto K, Tonan T, Azuma S, Kage M, Nakashima T, Naofumi J, Koji H, Takumi K, Sata M, Qayyum A. Evaluation of the Mean and Entropy of Apparent Diffusion Coefficient Values in Chronic Hepatitis C: Correlation with Pathologic Fibrosis Stage and Inflammatory Activity Grade. *Radiology*. 2011;258: 739- 748
85. Kolancinski M, Kozakiewicz M, Materka A. Textual entropy as a potential feature for quantitative assessment of a jaw bone healing process. *Arch Med Sc*. 2015;11: 78-84
86. Derclé L, Ammari S, Bateson M. Limits of radiomic-based entropy as a surrogate of tumor heterogeneity: ROI-area, acquisition protocol and tissue site exert substantial influence. *Sci Rep*. 2017;7:1-10
87. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557–563.
88. Ensrud KE, Schousboe JT. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011;364:1634-42.
89. T. Jalava, S. Sarna, L. Pylkkänen, B. Mawer, J.A. Kanis, P. Selby, M. Davies, J. Adams, R.M. Francis, J. Robinson, E. McCloskey. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J. Bone Miner Res* 2003;18,1254–1260.
90. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Stokkel MP, Roelfsema F, Kloppenburg M, Kroon HM, Romijn JA, Pereira AM. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):475-83.
91. Mazzioti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L, Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine* 2011;40(1):102-108.
92. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427–444.
93. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönkä T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196–1200.
94. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly—a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int* 2004;15(2):155-9.
95. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:306–312.
96. Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS, Mosekilde L, Brixen K, Flyvbjerg A, Bollerslev J. Decreased trabecular bone biochemical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. *Eur J Clin Invest* 2002 32:122–128.
97. Mazzioti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L, Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine* 2011;40:102-108.
98. Madeira, M., Neto, V.L., Neto, F.P.P., Lima, I.C.B.L., Mendonça, L.M.C.M., Gadelha, M.R., Farias, M.L.F.: Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98: 1734-1741.
99. Manske SL, Macdonald HM, Nishiyama KK, Boyd SK, McKay HA. Clinical tools to evaluate Bone strength. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010;8:122-134.
100. Eller-Vainicher, C., Falchetti, A., Gennari, L., Cairolì, E., Bertoldo, F., Vescini, F., Scillitani, A., Chiodini, L.: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *Imaging in endocrine osteoporosis*. 2019;180: 213-232.



## 10 ANEXOS

- ARTIGO CIENTÍFICO (ENDOCRINE)
- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**ANEXO A – ARTIGO CIENTÍFICO**

**ANEXO B- PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP**

## ANEXO C - TCLE



### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE**

Convidamos o (a) senhor (a) a participar da pesquisa “**Avaliação da desmineralização óssea por tomografia computadorizada como marcador de risco de fratura em pacientes portadores de acromegalia**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Olga de Castro Dytz. Este é um estudo que compara os resultados de exames clínicos, laboratoriais e radiológicos obtidos em pacientes com acromegalia aos de um grupo de indivíduos sem acromegalia.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de alterações precoces de osteoporose por meio da avaliação da desmineralização do osso por TC com multi-detectores da coluna em pacientes com acromegalia, comparando os resultados com parâmetros clínicos e laboratoriais.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de uma entrevista médica e exame físico, de uma coleta de sangue venoso para realização de exames laboratoriais e da realização de uma tomografia computadorizada da coluna para o cálculo da extensão da desmineralização do osso cortical e trabecular.

A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB. Eles não diferem de qualquer consulta médica que você conheça.

A coleta de sangue venoso será realizada na sala especializada também no Ambulatório do HUB. Os desconfortos possíveis do exame são dor local, pequeno sangramento ou manchas roxas no local. Não há nenhuma diferença entre este exame e qualquer outro exame de sangue rotineiro que você tenha coletado.

A tomografia computadorizada da coluna será realizada no setor da Radiologia do HUB (EBSERH), em um dia específico, marcado previamente.

Você receberá uma dose de radiação ionizante total raramente maior que a quantidade de radiação natural que recebe todos os dias. Essa radiação natural resulta do sol, da terra e do ar que respiramos. Todas as pessoas do planeta estão expostas à radiação.

Ao final do estudo poderemos saber em qual grupo de risco para sofrer alguma fratura óssea, você se encontra. Isso permitirá que seja oferecida uma ampla gama de medidas como a

prática de exercícios, a mudança no padrão de alimentação e o uso de medicações específicas para a redução da sua chance de fratura e doença.

O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa (nexo causal comprovado), você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no ambulatório de neuroendocrinologia do HUB, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o (a) senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Olga de Castro Dytz, na **Hospital Universitário de Brasília** no telefone **(61)20285000**, no horário **(14:00-18:00)**.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail [cepfs@unb.br](mailto:cepfs@unb.br) ou [cepfsunb@gmail.com](mailto:cepfsunb@gmail.com), horário de atendimento de 10:00 hs às 12:00 hs e de 13:30 hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor (a).

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável (Nome e assinatura)

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

# Endocrine

## Entropy and uniformity as additional parameters to optimize the effectiveness of bone CT in the evaluation of acromegalic patients

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	ENDO-D-19-01148
<b>Full Title:</b>	Entropy and uniformity as additional parameters to optimize the effectiveness of bone CT in the evaluation of acromegalic patients
<b>Article Type:</b>	Original Article
<b>Corresponding Author:</b>	Olga de Castro Dytz, M.D. Hospital Universitario de Brasilia Brasília, Distrito Federal BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Hospital Universitario de Brasilia
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Olga de Castro Dytz, M.D.
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	Olga de Castro Dytz, M.D. Pedro de Azevedo Berger, MD, PhD Márcio Garrison Dytz, MD, PhD Bernardo Alves Barbosa, MD Armindo Jreige Júnior, MD Arthur Disegna Wagner Diniz de Paula, MD, MS Luiz Augusto Casulari, MD, PhD Luciana Ansaneli Naves, MD, PhD
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	
<b>Funding Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>Purpose</p> <p>Acromegaly is considered an important cause of secondary osteoporosis. However, studies on bone mineral density (BMD) have yielded conflicting results and there are few studies that evaluate an accurate imaging method for early diagnosis of osteoporosis in these patients. The objective of this study was to assess whether entropy and uniformity on computed tomography (CT) scans are useful parameters for optimization of assessment of bone fragility in patients with acromegaly.</p> <p>Methods</p> <p>We included 34 patients and 36 controls matched for age, sex and risk factors of bone demineralization in a cross-sectional study. Patients and controls underwent CT scan of the lumbosacral spine, dual-energy X-ray absorptometry (DXA) and blood tests. A software was developed to calculate the entropy and uniformity by a region of interest (ROI) of the trabecular bone of the first lumbar vertebra (L1).</p> <p>Results</p> <p>The acromegalic group presented higher mean bone entropy (<math>6.87 \pm 0.98</math> vs. <math>6.03 \pm</math></p>

	<p>1.68, p=0.013) and lower mean bone uniformity (<math>0.035 \pm 0.704</math> vs. <math>0.1133 \pm 0.205</math>, p=0.035) than control group. Analyzing only acromegalics, mean bone entropy was higher and bone uniformity was lower in patients with hypogonadism than patients without hypogonadism (<math>7.28 \pm 0.36</math> vs. <math>6.74 \pm 1.08</math>, p=0.038 and <math>0.008 \pm 0.002</math> vs. <math>0.043 \pm 0.079</math>, p=0.031) respectively. Patients with acromegaly presented higher BMD and Z-score in the femoral neck than control group (<math>1.156 \pm 0.108</math> vs. <math>0.925 \pm 0.326</math> g/cm<sup>2</sup>, p=0.043 and <math>0.6 \pm 0.6</math> vs. <math>-0.05 \pm 0.8</math>, p= 0.041, respectively).</p> <p>Conclusion</p> <p>The study identified that entropy and uniformity are a relevant parameters data in bone fragility assessment in acromegalic patients.</p>
Suggested Reviewers:	



[Click here to view linked References](#)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**1 Entropy and uniformity as additional parameters to optimize the effectiveness of bone CT in the  
2 evaluation of acromegalic patients**

3  
4 Olga de Castro Dytz<sup>1</sup> MD, MS; Pedro de Azevedo Berger<sup>2,3</sup>, MD, PhD; Márcio Garrison Dytz<sup>1</sup> MD, PhD;  
5 Bernardo Alves Barbosa<sup>1</sup> MD; Armino Jreige Júnior<sup>1,2</sup> MD; Arthur Disegna<sup>1,2</sup>; Wagner Diniz de Paula<sup>4</sup> MD,  
6 MS; Luiz Augusto Casulari<sup>1,2</sup> MD, PhD and Luciana Ansaneli Naves<sup>1,2</sup> MD, PhD

7  
8 <sup>1</sup>Department of Endocrinology, University Hospital of Brasilia, University of Brasilia, Brasilia, Brazil.

9 <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

10 <sup>3</sup>Department of Computer Science, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

11 <sup>4</sup>Department of Radiology, University Hospital of Brasilia, University of Brasilia, Brasilia, Brazil

12  
13 Correspondence to Olga de Castro Dytz, Department of Endocrinology, University Hospital of Brasilia,  
14 University of Brasilia, Brasilia, Brazil. SGAN 605, Av. L2 Norte, Brasilia – DF, Brazil.70.840-901. Phone  
15 +55 612028-5000. Email: olgadytz@gmail.com

1  
2  
3  
4 **38 ABSTRACT**

5  
6 **39**

7 **40 Purpose** Acromegaly is considered an important cause of secondary osteoporosis. However, studies on bone  
8  
9 **41** mineral density (BMD) have yielded conflicting results and there are few studies that evaluate an accurate  
10 **42** imaging method for early diagnosis of osteoporosis in these patients. The objective of this study was to assess  
11  
12 **43** whether entropy and uniformity on computed tomography (CT) scans are useful parameters for optimization  
13 **44** of assessment of bone fragility in patients with acromegaly.  
14

15 **45**

16 **46 Methods** We included 34 patients and 36 controls matched for age, sex and risk factors of bone  
17  
18 **47** demineralization in a cross-sectional study. Patients and controls underwent CT scan of the lumbosacral  
19 **48** spine, dual-energy X-ray absorptometry (DXA) and blood tests. A software was developed to calculate the  
20  
21 **49** entropy and uniformity by a region of interest (ROI) of the trabecular bone of the first lumbar vertebra (L1).  
22

23 **50**

24 **51 Results** The acromegalic group presented higher mean bone entropy ( $6.87 \pm 0.98$  vs.  $6.03 \pm 1.68$ ,  $p=0.013$ )  
25  
26 **52** and lower mean bone uniformity ( $0.035 \pm 0.704$  vs.  $0.1133 \pm 0.205$ ,  $p=0.035$ ) than control group. Analyzing  
27  
28 **53** only acromegalics, mean bone entropy was higher and bone uniformity was lower in patients with  
29  
30 **54** hypogonadism than patients without hypogonadism ( $7.28 \pm 0.36$  vs.  $6.74 \pm 1.08$ ,  $p=0.038$  and  $0.008 \pm 0.002$   
31  
32 **55** vs.  $0.043 \pm 0.079$ ,  $p=0.031$ ) respectively. Patients with acromegaly presented higher BMD and Z-score in the  
33  
34 **56** femoral neck than control group ( $1.156 \pm 0.108$  vs.  $0.925 \pm 0.326$  g/cm<sup>2</sup>,  $p=0.043$  and  $0.6 \pm 0.6$  vs.  $-0.05 \pm$   
35  
36 **57**  $0.8$ ,  $p= 0.041$ , respectively).  
37

38 **58**

39 **59 Conclusion** The study identified that entropy and uniformity are a relevant parameters data in bone fragility  
40  
41 **60** assessment in acromegalic patients.  
42

43 **61**

44 **62 Keywords:** Acromegaly; Osteoporosis; Entropy; Uniformity.  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4 **76 Introduction**

5 77

6  
7 78 Acromegaly is a chronic disease of indolent slow evolution that is generally caused by the excessive  
8  
9 79 secretion of GH from a pituitary tumor [1]. Among the effects of GH and subsequently of IGF-1 in several  
10 80 organs and systems, the effects on bone and thickening of periarticular fibrous tissues are highlighted, causing  
11 81 arthropathy, pain, edema and difficulty in mobility [2]. Acromegalic patients exhibit increased bone turnover  
12 82 caused by the direct stimulation of GH or by IGF-1 and this condition is considered one of the important  
13 83 causes of secondary osteoporosis [3].

14  
15  
16 84 Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is currently used to diagnose and follow the treatment of  
17 85 osteoporosis in adults [4]. However, DXA has been shown in several studies not be effective in diagnosing  
18 86 osteoporosis in acromegalic patients because it's a two-dimensional examination and doesn't quantify some  
19 87 of the factors that contribute to bone strength, such as morphology and microarchitecture [5]. Several studies  
20 88 have shown that some factors, such as hypogonadism and disease activity, interfere in bone mineral density  
21 89 (BMD) [6]. Vertebral fractures have been reported to occur in acromegaly patients independently of BMD  
22 90 [7].

23  
24  
25  
26  
27 91 Since DXA has limitations in the assessment of fracture risk in acromegalic patients, thoracic and  
28 92 lumbar X-ray may be useful for diagnosis of spinal deformities and fracture, particularly in symptomatic  
29 93 patients [8]. Patients with acromegaly should be evaluated for osteoporosis risk factors including vitamin D  
30 94 deficiency, inadequate calcium intake, serum calcium and PTH to assess hyperparathyroidism, glucocorticoid  
31 95 over-replacement and hypogonadism [7-8].

32  
33  
34 96 Computed tomography (CT) images of the lumbar spine can clearly distinguish the trabecular and  
35 97 cortical bones [9] but are not able to specify further details of the bone microarchitecture. High-resolution  
36 98 peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) equipment and trabecular bone score (TBS)  
37 99 software are very efficient methods to assess the bone microarchitecture but few services offer them because  
40 100 of their high cost [10].

41  
42 101 The major challenge is to increase the diagnostic accuracy of acromegalic bone structure evaluated in  
43 102 conventional CT, method available in most healthcare services. Entropy and uniformity represent additional  
44 103 image parameters that can quantify homogeneity and brightness and features that are observed visually as an  
45 104 image texture. Although little used in clinical radiology, the term entropy has been widely applied in  
46 105 computer theory as a useful measure of the elements of an image [11].

47  
48  
49 106 This is the first study to analyze bone entropy and uniformity in CT images in bone evaluation in  
50 107 acromegalic patients. The aim of the present study is to compare bone entropy and uniformity evaluated by  
51 108 CT of the lumbar spine and DXA results in a cohort of acromegalic patients and healthy controls. A  
52 109 secondary objective is to compare the results among acromegalic with gonadal function, diagnosis of diabetes  
53 110 and disease activity.

54  
55  
56 111

57 112

58 113

59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**114 Method**

115

**116 Study population**

117

118 This cross-sectional study was approved (protocol number 1.178.769) by the Ethical Committee of  
119 the Faculty of Health Sciences of the University of Brasilia in Brazil. The written informed consent form was  
120 obtained from each participant.

121 A total of 34 acromegalic patients (ACRO) from the same center and 36 age and gender-matched  
122 volunteers (control) were enrolled from August 2015 to November 2017.

123 ACRO were recruited from the Neuroendocrine Service of the University Hospital of Brasilia (HUB)  
124 and controls were recruited among the hospital staff and volunteers. The eligible criteria were: clinical,  
125 hormonal diagnosis of acromegaly (glucose tolerance test with nadir GH > 0,4 ng/mL and age-increased IGF-  
126 1) [12], age >20 years at diagnosis and detectable pituitary tumor by nuclear magnetic resonance. The control  
127 group must have normal GH and IGF-1 concentrations for age. The exclusion criteria for both groups were:  
128 alcoholism, chronic gastrointestinal or inflammatory rheumatologic diseases, hemochromatosis and  
129 homocystinuria, renal or hepatic failure, use of drugs that interfere with bone metabolism, primary or  
130 secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency and pregnancy.

131

**132 Clinical and biochemical parameters**

133

134 Through anamnesis, physical examination and filling of specific form, the data of the research  
135 participants were collected, as well as blood samples after adequate fasting. The body mass index (BMI) was  
136 calculated using the weight to height ratio and is expressed in kilograms per square meter. The serum levels of  
137 GH, IGF-1, PTH, Ca, P, albumin, magnesium, 25(OH)D, AST, ALP, alkaline phosphatase, glucose, TSH and  
138 free T4 were measured by chemiluminescence. Active disease was considered as age-increased IGF-1 or non-  
139 suppressibility of GH on glucose oral test. Primary hypogonadism was defined in women as post-menopause  
140 or at least 12 months of amenorrhea or low estradiol levels, and in men as presence of signs and symptoms  
141 associated with a low serum testosterone. Secondary hypogonadism was defined as low gonadotrophins and  
142 steroid levels. The considered ranges of 25(OH)D concentrations indicating vitamin D deficiency [<20 ng/ml  
143 (<50 nmol/l)], suboptimal status [20–30 ng/ml (50–75 nmol/l)], optimal status [30–50 ng/ml (75–125  
144 nmol/l)] [13].

145

**146 Image analysis**

147

148 All study participants performed lumbar spine, femoral neck, total femur DXA and radius 33% using  
149 the GE Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare Madison, WI, USA). Only one examiner did all the  
150 processing and reading of the exams. BMD was measured in the lumbar spine, femoral neck, total femur and  
151 radius 33% and expressed in absolute values (grams per square centimetre) and SD from peak bone mass (T-

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

152 score) and from the expected BMD for the age matched population (Z-score). The reference group for the  
153 calculation of the T-score was from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)  
154 database. The coefficients of variability of BMD measures at our institution are 1.5% in the lumbar spine and  
155 2.3% in the femoral neck.

156 Using the criteria of the International Society of Clinical Densitometry, the analysis of bone  
157 densitometry in men between 18 and 50 years of age and in women between the ages of 18 and menopause  
158 was done through the Z-score. The terminology used in cases of Z-score  $\leq -2.0$  was “a lower-than-expected  
159 BMD based on age”. In the other individuals, the T-score was used and the classification was normal (0 to -  
160 1.0), osteopenia ( $< -1.0$  to  $> -2.5$ ) and osteoporosis ( $\leq -2.5$ ) [14].

161 Patients and controls underwent a CT scan of the lumbosacral spine (quantitative method) with  
162 irradiation of the L1 to L5 vertebrae without contrast. The 32-channel General Electric LightSpeed VCT®  
163 was calibrated daily to ensure the accuracy of measured attenuation values.

164

### 165 **Bone entropy and uniformity measurement**

166

167 For bone entropy and uniformity measurement, new software was created. The computer program  
168 was developed in the Computer Science Department of the University of Brasilia. MATLAB  
169 (MatchworksInc, Natick, USA) was used for software development. This program provided visual information  
170 of soft tissue and bone on scales of shades of gray ranging from 0 (black) to 300 (white).

171 The segmentation of the bone tissue was performed automatically drawn within the limits of L1. A  
172 ROI was selected at the center of the vertebral body of L1, corresponding to the trabecular portion of the  
173 bone. It was avoided to select areas close to structures that could distort the measures analyzed, such as areas  
174 near the posterior venous plexus, areas with focal heterogeneity, fractured vertebrae, and artefacts related to  
175 the image (Figure 1).

176 For each ROI, the parameters bone entropy, a measure indicating both intensity and lack of  
177 homogeneity (irregularity), and bone uniformity, indicating how close the image is to a uniform distribution  
178 of shades of gray, were determined (Figure 1). These parameters are defined mathematically below [15-17].

179

180 R= region of interest of image I (x, y)

181 N= number of total pixels in the region of interest R

182 p(i)= probability of the occurrence of the grey level i

183

184 K

185 Entropy (E) =  $-\sum p(i)\log_2 p(i)$

186

187 K

188 Uniformity (U) =  $\sum [p(i)]^2$

189

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

190 Entropy and uniformity are ratios and we calculate the summation of probability of gray scale of  
191 each pixel of the image of the trabecular portion of L1 extracted from a CT image, expressed as absolute  
192 values. There is no normal reference range.

193

194 **Statistical analysis**

195

196 SPSS 20.0 was used for statistical analysis. A p-value <0.05 was considered statistically significant.  
197 Continuous variables were expressed as mean ± standard deviations and the categorical variable was  
198 expressed as percentages. For continuous variables, the normality of the data distribution was assessed using  
199 the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test or Mann-Whitney *U* test was selected to compare variables  
200 between two groups with a normal or non-normal distribution respectively. Proportions were compared by  
201 Chi-squared or Fisher's exact test. Stratified analysis was used to evaluate the influence of confounding  
202 variable on the results.

203

204 **Results**

205

206 **Cohort**

207

208 The findings from the clinical and biochemical analyses for all 70 enrolled subjects (34 ACRO and  
209 36 controls) are summarised in Table 1. The ACRO and control group were similar in terms of gender and  
210 age. ACRO group presented higher BMI and higher frequency of smoking (p=0.008), sedentary lifestyle  
211 (p<0.001), diabetes (p=0.002), arthralgia (p<0.001) and family history of osteoporosis (p=0.002). Vitamin D  
212 deficiency was observed in 13% of acromegalic patients.

213 In the ACRO group, 59% of patients had the disease controlled, with IGF-1 in the normal range for  
214 age. Neurosurgery was performed in 91% of patients and 76% of them were submitted to adjuvant therapy.  
215 Hypogonadism was the most prevalent endocrine comorbidity (Table 2) affecting 7 women (87,5 %) and one  
216 man (12,5%). Fourteen percent were doing hormone replacement.

217

218 **Bone densitometry**

219

220 The results of DXA showed that 23 (67%) ACRO group had normal BMD, 9 (26%) presented  
221 osteopenia and 2 patients had a "lower-than-expected BMD based on age". In the control group, 30.5% of  
222 subjects had osteopenia. The BMD and the Z-score in the femoral neck, analyzed by DXA, were higher in  
223 male patients lower than 50 years and premenopausal women (1.156 ± 0.108 vs. 0.925 ± 0.326 g/cm<sup>2</sup>, p=  
224 0.043 vs. 0.6 ± 0.6 vs. -0.05 ± 0.8, p=0.041, respectively).

225

226 **Computer tomography (CT)**

227

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

228 In lumbosacral image evaluation, the most frequent anatomic alterations were anterolateral marginal  
229 osteophytes, intervertebral disc bulges and accentuation of sacrococcygeal angulation, even in younger  
230 patients. Lumbar interapophyseal arthritis, spondylolisthesis, ankylosis and scoliosis were observed only in  
231 acromegalic group. No vertebral fracture was observed in both groups. The structural changes detected in the  
232 lumbosacral spine are described in Table 3.

233

234 **Entropy and uniformity studies**

235

236 Entropy and uniformity were calculated at the ROI, corresponding to trabecular bone in the center of  
237 the vertebral body of L1. The mean bone entropy was higher in the ACRO group than in the control group  
238 ( $6.87 \pm 0.98$  vs.  $6.03 \pm 1.68$ ,  $p=0.013$ ), (figure 2a). Uniformity was lower in the ACRO group than in the  
239 control group ( $0.035 \pm 0.704$  vs.  $0.1133 \pm 0.205$ ,  $p=0.035$ ), (figure 2b).

240

241 Evaluation of the entropy and uniformity among several conditions found in ACRO group are shown  
242 on Table 4. Analyzing only acromegalics, mean bone entropy was higher ( $p=0.038$ ) and bone uniformity was  
243 lower ( $p=0.031$ ) in patients with hypogonadism than patients without hypogonadism.

244

245 There was no difference between entropy and uniformity related to disease activity. The mean of  
246 entropy and uniformity was also not different between the ACRO group with and without type 2 diabetes  
247 mellitus ( $p= 0.99$  and  $0.92$ , respectively) (Table 4).

248

249 The Figure 3 shows the CT images of the patient and controls with greater entropy and greater  
250 uniformity.

251

252 **Discussion**

253

254 Patients with acromegaly have an increased risk of morphometric vertebral fractures. This seems to  
255 correlate with acromegaly activity and its duration, but it persists after biochemical control achieved. The  
256 presence of hypogonadism, diabetes mellitus and over-replacement with glucocorticoids  
257 have extra harmful effects. Bone mineral density can be normal, increased or decreased, and is usually  
258 discordant with occurrence of fractures. However, a decrease in the hip BMD during follow-up has been  
259 associated with development of new vertebral fractures [18,19].

260

261 This is the first study to use entropy and uniformity in bone tissue and as additional parameters to  
262 increase the effectiveness of the analysis of bone tissue images extracted  
263 from trabecular portion lumbosacral spine (L1) CT in ACRO.

264

265 Ganesh *et al* used comparative entropy and uniformity before and after contrast administration, using multi-  
266 phase CT and images of the liver of patient following resection of colorectal cancer and observed that entropy  
267 increase and uniformity decreases in patients with hepatic and extra-hepatic metastasis [15].

268

269 Our study was transversal so we used results of entropy and uniformity of healthy and age and gender  
270 matched controls to compare with results obtained from ACRO group. When compared with the control  
271 group, patients with acromegaly presented higher entropy and lower uniformity. When we analyzed only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

266 the ACRO we observed that the hypogonadic patients present higher entropy and lower uniformity. We didn't  
267 find difference between entropy and uniformity considering presence of diabetes, disease control and time of  
268 disease. Bonadonna *et al.* studied the frequency of radiological vertebral fractures in a cohort  
269 of postmenopausal women with active or controlled acromegaly and observed an increased risk of fracture in  
270 those with active disease (high GH and IGF-1) [21]. Mazzioti *et al.*, in 2008 found a more vertebral fractures  
271 in acromegalic men compared to healthy individuals with no significant difference in BMD in patients with  
272 active disease and without interference with gonadal function [22].

273 Scillitani *et al.* evaluated BMD in 152 ACRO of both sexes with varying disease activity  
274 and gonadal status and evaluated the effect of GH excess on bone at different sites in relation  
275 to gonadal status, disease activity and gender and observed that the anabolic effect of GH excess on bone  
276 in ACRO is gender-independent (p=NS), higher at the spine only in eugonadal regardless of disease activity  
277 (active:  $-0.64 \pm 0.35$ ,  $p < 0.05$ ; controlled:  $-1.05 \pm 0.36$ ,  $p < 0.01$ ), lower in hypogonadal ones (active:  $-0.64$   
278  $\pm 0.35$ ,  $p < 0.05$ ; controlled:  $-1.05 \pm 0.36$ ,  $p < 0.01$ ) and evident at femoral neck only in the presence of active  
279 disease regardless of gonadal status [24]. Zgeicznski *et al.* conducted a study of 152 acromegalic patients with  
280 active disease and evaluated the influence of gonadal function on BMD in these patients. It was  
281 noticed that eugonadal acromegalics had higher Z-scores at all measured sites. Hypogonadal patients  
282 had significantly lower BMD at all sites, when compared to eugonadal acromegalics. Thirty five percent  
283 of hypogonadal subjects had T-score  $< -1$  [25]. Using HR-pQCT in 82 patients with acromegaly, Madeira *et*  
284 *al.* have found a severe deterioration of trabecular bone microarchitecture that was correlated with patient's  
285 gonadal status rather than with the presence of type 2 diabetes or the activity of the disease. Therefore, a sub-  
286 analysis was performed on 45 eugonadal acromegalic patients compared with 45 healthy controls. The  
287 patients showed lower trabecular volumetric bone density, bone volume to tissue volume  
288 and trabecular number than controls. Moreover they had higher trabecular separation and spacing than healthy  
289 subjects [26].

290 In the analysis of the parameters evaluated by DXA, differences in the mean BMD and Z-score in the  
291 femur (femoral neck and total femur) were showed between the groups. The group of patients  
292 with acromegaly with less than 50 years old or with premenopausal women presented higher BMD and higher  
293 Z-score in the femur compared to the control group. Probably, this is due to the many limitations of DXA,  
294 since it measures only the quantity of bone without evaluating the bone microarchitecture (quality) and  
295 include its 2D assessment of a BMD, wich is influenced by the bone enlargement that which may be altered  
296 in acromegaly [25]. Moreover, DXA does not distinguish between the cortical and trabecular compartments,  
297 wich may differentially contribute to bone strength and resistance to fracture [26]. However, 68% of patients  
298 showed osteophytes at lumbar spine potentially interfering the DXA results [27]. Madeira et al determined a  
299 significant prevalence of osteoporosis by bone densitometry (24.3%) and lower-than-expected BMD based on  
300 age in 24.4% of all the patients, suggesting a negative impact of the overall hormonal disturbance on the bone  
301 [26]. Eller-Vainiche *et al.*, in a recent review, describe that the attempt to measure BMD by DXA has given  
302 inadequate results in acromegaly. Importantly, spine BMD is usually normal in this disease, while  
303 hip BMD may even be higher than normal [10]. This data suggest that entropy and uniformity may



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

304 be an additional tool in the evaluation of bone quality in acromegaly easy to reproduce and with relatively low  
305 cost, as an additional tool in centers that don't have the TBS and HR-pQCT. The present study is the first to  
306 be published using entropy and uniformity to investigate bone structure of ACRO. Some studies showed  
307 promising results with TBS and HR-pQCT that seem to be able to estimate bone quality to estimate bone  
308 quality. However a few services offer them because of their cost. Another aspect is that HR-pQCT only  
309 evaluate microstructure in the radius and tibia but not spine or hip (central skeleton).

310 Our study had certain limitations. Information on the clinical reproducibility of the measured indices is  
311 still limited. The cross-sectional study design prevented individual monitoring and changes in the DXA,  
312 entropy and uniformity parameters based on the treatment and period of disease control. More longitudinal  
313 and controlled studies are essential to evaluate our findings and to establish acromegaly in relation to worse  
314 bone quality and the occurrence of vertebral fracture.

315

316 **Conclusion**

317

318 The development of softwares including entropy and uniformity as parameters of CT lumbar spine  
319 analysis may represent an additional tool on conventional CT images in centers where HR-pQCT equipment  
320 and TBS software are not available. We observed in our study that entropy and uniformity has been shown a  
321 good marker of bone fragility in patients with acromegaly. Hypogonadism may represent an adicional risk  
322 factor for bone fragility.

323 Our patients had a higher bone mineral density than the control group by DXA.

324 The disease activity and type 2 diabetes mellitus did not significantly change the entropy and  
325 uniformity.

326

327 **Acknowledgments**

328

329 The authors are grateful for the help of Dr. Jane Lynn Garrison Dytz and Edison Dytz who  
330 contributed significantly to this project.

331

332 **Compliance with ethical standards**

333

334 **Funding**

335

336 No specific grant was received from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector for  
337 the publication of this report.

338

339 **Conflict of interest**

340

341 The authors declare that they have no conflicts of interest.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377

**Research involving human participantes and/or animals**

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Eyhics Committee of of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasilia (approval number 1.178.769) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consents**

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**References**

1. Holdaway, I.M., Rajasoorya, C.: Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 2, 29-34 (1999)
2. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocrine reviews*. 29, 535-559 (2008)
3. Ezzat, S., Melmed, S., Endres, D., Eyre, D.R., Singer F.R.: Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 76, 1452-1457 (1993)
4. Lacativa, P.G.. de Farias, M.L.: Office practice of osteoporosis evaluation. *Archives of endocrinology and metabolism*. 50, 674-684 (2006)
5. Lewiecki, E.M., Laster, A.J.: Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 91, 4215-4222 (2006)
6. Bolanowski, M., Daroszewski, J., Medras, M., Zadrozna-Sliwka, B.: Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *Journal of bone and mineral metabolism*. 24, 72-78 (2006)
7. Melmed, S., Casanueva, F.F., Klibanski, A., Mronstein, M.D., Chanson, P., Lamberts, S.W., Strasburger, C.J., Wass, J.A.H., Giustina, A.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 16, 294-302 (2013)
8. Schousboe, J.T., Vokes, T., Broy, S.B., Ferrar, L., McKiernan, F., Roux, C., Binkley, N.: Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 11, 92-108 (2008)
9. Pickhardt, P.J., Pooler, B.D., Lauder, T., del Rio, A.M., Bruce, R.J., Binkley, N.: Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Annals of internal medicine*. 158, 588-595 (2013)

1  
2  
3  
4 378 10. Eller-Vainicher, C., Falchetti, A., Gennari, L., Cairoli, E., Bertoldo, F., Vescini, F., Scillitani, A.,  
5 379 Chiodini, L.: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *Imaging in endocrine osteoporosis*. 180,  
6 380 213-232 (2019)  
7  
8 381 11. E.T. Jaynes.: *Information theory and statistical mechanics*, pp. 620–630. *Physical Reviews* (1957)  
9  
10 382 12. Melmed, S., Casanueva, F.F., Klibanski, A., Bronstein, M.D., Chanson, P., Lamberts, S.W., Strasburger,  
11 383 C.J., Wass, J.A., Giustina, A.: A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications.  
12 384 *Pituitary*. 16, 294-302 (2013)  
13  
14 385 13. Halupczok-Żyła, J., Jawiarczyk-Przybyłowska, A., Bolanowski, M.: Patients with Active Acromegaly are  
15 386 at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2, 89-95 (2015)  
16  
17 387 14. Schousboe, J.T., Shepherd, J.A., Bilezikian, J.P., Baim, S.: Executive summary of the 2013 International  
18 388 Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.*  
19 389 16, 455-466 (2013)  
20  
21 390 15. Ganeshan, B., Miles, K.A., Young, R.C., Chatwin, C.R.: Hepatic entropy and uniformity: additional  
22 391 parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT.  
23 392 *Clinical radiology*. 62, 761-768 (2007)  
24  
25 393 16. R. M. Gray.: *Entropy and Information Theory*. Springer–Verlag. Springer (2011)  
26  
27 394 17. J.E. Shore and R.M. Gray.: Minimum cross–entropy pattern classification and cluster analysis, pp. 11–17.  
28 395 *IEEE. Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* (1982)  
29  
30 396 18. Wassenaar, M.J., Biermasz, N.R., Hamdy, N.A., Zillikens, M.C., van Meurs, J.B., Rivadeneira, F.,  
31 397 Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Stokkel, M.P., Roelfsema, F., Kloppenburg, M., Kroon, H.M., Romijn, J.A.,  
32 398 Pereira, A.M.: High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with  
33 399 long-term controlled acromegaly. *European journal of endocrinology*. 164, 475-483 (2011)  
34  
35 400 19. Jalava, T., Sarna, S., Pylkkanen, L., Mawer, B., Kanis, J.A., Selby, P., Davies, M., Adams, J., Francis,  
36 401 R.M., Robinson, J., McCloskey, E.: Association between vertebral fracture and increased mortality in  
37 402 osteoporotic patients. *Journal of bone and mineral research*. 18, 1254-1260 (2003)  
38  
39 403 20. Lesse, G.P., Fraser, W.D., Farquharson, R., Hipkin, L., Vora, J.P.: Gonadal status is an important  
40 404 determinant of bone density in acromegaly. *Clinical endocrinology*. 48, 59-65 (1998)  
41  
42 405 21. Bonadonna, S., Mazziotti, G., Nuzzo, M., Bianchi, A., Fusco, A., De Marinis, L., Giustina, A.: Increased  
43 406 prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal  
44 407 women. *J Bone Miner Res*. 20, 1837-1844 (2005)  
45  
46 408 22. Mazziotti, G., Bianchi, A., Bonadonna, S., Cimino, V., Patelli, I., Fusco, A., Pontecorvi, A., De Marinis,  
47 409 L., Giustina, A.: Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 93,  
48 410 4649-4655 (2008)  
49  
50 411• 23. Mazziotti, G., Gola, M., Bianchi, M., Porcelli, T., Giampietro, A., Cimino, V., Doga, M., Gazzaruso, C.,  
51 412 Marinis, L., Giustina, A.: Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly.  
52 413 *Endocrine*. 40, 102-108 (2011)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

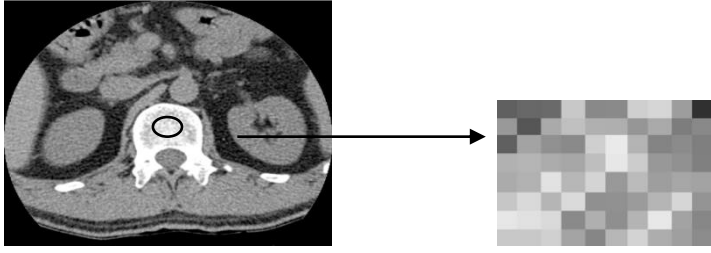
414• 24. Scillitani, A., Battista, C., Chiodini, I., Carnevale, V., Fusilli, S., Ciccarelli, E., Terzolo, M., Oppizzi,  
415 G., Arosio, M., Gasperi, M., Arnaldi, G., Colao, A., Baldelli, R., Ghiggi, M.R., Gaia, D., Di Somma,  
416 C., Trischitta, V., Liuzzi, A.: Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and  
417 gonadal status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 58, 725-731 (2003)

418 25. Zgliczynski, W., Kochman, M., Misiorowski, W., Zdunowski, P.: In acromegaly, increased bone mineral  
419 density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuro endocrinology letters*. 28,  
420 621-628 (2007)

421 26. Madeira, M., Neto, V.L., Neto, F.P.P., Lima, I.C.B.L., Mendonça, L.M.C.M., Gadelha, M.R., Farias,  
422 M.L.F.: Acromegaly Has a Negative Influence on Trabecular Bone, But Not on Cortical Bone, as Assessed by  
423 High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *The Journal of clinical endocrinology and*  
424 *metabolism*. 98, 1734-1741 (2013)

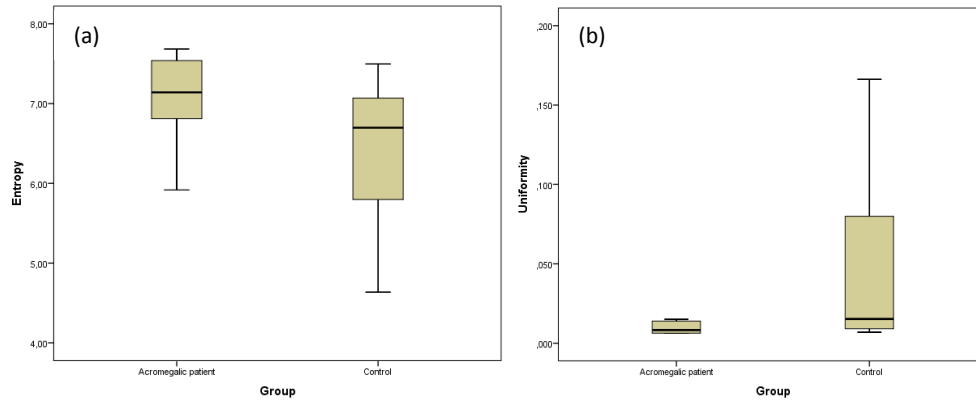
425 27. Bonadonna, S., Mazziotti, G., Nuzzo, M., Bianchi, A., Fusco, A., De Marinis, L., Giustina, A.: Increased  
426 prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal  
427 women. *Journal of bone and mineral research*. 20, 1837-1844 (2005)

428



**Fig. 1** The entropy and uniformity are calculated by a computer software from a section of L1 trabecular bone on CT scan

**Fig. 2** Analysis of entropy (a) and uniformity (b) in ACRO and control group





**Fig. 3** The images show a CT images, axial cut in L1 vertebra  
Image **a** represent the patient with greater entropy. Image **b** represent the patient with greater uniformity.  
Image **c** represent the control with greater entropy. Image **d** represent the control with greater uniformity.

**Table. 1** Clinical and biochemical characteristics of ACRO and control groups

Variables	ACRO group (n=34)				Control group (n=36)				p
	Mean ± SD	Median	Interquartil range	n (%)	Mean ± SD	Median	Interquartil range	n (%)	
Age (years)	50,4 ± 11,7	51	42-62,5		52,0 ± 12,1	52,5	43,2-61,7		0,989
Female, n (%)				16 (47,1)				17 (47,2)	0,845
Male n (%)				18 (52,9)				19 (52,8)	0,845
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,1 ± 4,3	30.1	27-34		25,6 ± 13,6	27,3	22,1-29,9		0,044
Diabetes n (%)				7 (20,6)				1 (2,8)	0,002
Arthralgia n (%)				18 (52,9)				8 (22,2)	<0,001
Smoking n (%)				7 (20,6)				8 (22,2)	0,008
Sedentary lifestyle n (%)				23 (67,6)				7 (19,4)	<0,001
Family of Osteoporosis n (%)				3 (8,8)				9 (25)	0,002
Hipogonadism n (%)				8 (23,5)				5 (13,9)	0,007
Entropy	6,92 ± 0,53	6,95			7,30 ± 0,61	7,17			<0.001
Uniformity	0.0096±0.0038	0,0087			0.1102± 0,1580	0,0095			<0.001
PTH (pg/mL)	42,1 ± 22,6	34.6	25-55.8		44,6 ± 20,2	40,3	33,9-51,6		0,678
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	25,0 ± 9,0	26.3	17.9-31.6		28,0 ± 12,0	30	23,7-35		0,390
Calcium (mg/dL)	9,3 ± 0,5	9.2	9.1-9.7		9,4 ± 0,4	9,4	9,1-9,7		0,635
Magnesium (mg/dL)	2,05 ± 0,5	2.0	1.8-2.3		2,01 ± 0,1	2,1	2,0-2,2		0,613
Alcaline phosphatase (U/L)	69,0 ± 26,0	65	51-88		71,0 ± 27,0	75	56,7-85,7		0,826
Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,3	4.2	4.1-4.4		4,2 ± 0,2	4,5	4,3-4,7		0,183
Glucose (mg/dL)	105 ± 35	98	89.5-10.5		97 ± 12	95,5	90-102,5		0,306
HbA1c (%)	6,2 ± 1,1	6.0	5.4-6.4		5,2 ± 1,5	5,4	5,2-5,9		0,022
AST (U/L)	21 ± 6	21	17-24		24 ± 10	20	18-26		0,220
ALT (U/L)	23 ± 11	22	17-27		29 ± 18	21	16-47		0,184

BMI (body massa index), PTH (parathyroid hormone), HbA1c (glycosylated hemoglobin), AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase)



**Table. 2** Treatment and comorbidities in acromegalic patients (n=34)

Variables	
Time since diagnosis (years)	12 ± 7
Non controlled disease (%)	41
Comorbidities	
Adrenal Insuficiency (%)	8.8
Hypogonadism (%)	23.5
Hypothyroidism (%)	12.5
Treatment	
Neurosurgery alone (%)	14
Adjuvant therapy	76,4
Radiotherapy (%)	8,8
Somatostatin Analogue (%)	23,5
Somatostatin Analogue + Cabergoline (%)	44,1
Primary Somatostatin Analogue Treatment (%)	8,8

**Table. 3** Frequency of bone abnormalities in the lumbar spine of the participants

<b>Lumbar spine abnormalities</b>	<b>ACRO (%)</b>	<b>Control (%)</b>
Anterolateral marginal osteophytes	68	58
Intervertebral disc abutments	53	76
Accentuation of sacrococcygeal angulation	37	0
Lordosis lumbar	31	11
Interfacial arthritis	28	29
Lumbar interapophyseal arthrosis	21	0
Lumbar disc herniation	18	5
Bilateral isthmic spondylolisthesis	9	0
Ankylosis of sacroiliac joint	9	0
Scoliosis	6	0
Anterolisthesis	6	5
Thorny arthritis	6	0
Retrolisthesis	3	0
Vertebral hemangioma	3	0
Tarlov cysts	3	0

**Table. 4** Entropy and uniformity evaluated in ACRO according to disease control, diabetes and gonadal function

Variables	Disease Control			Comorbidities					
	Active (n=14)	Controlled (n=20)	<i>p</i>	Hypogonadism (n=8)	Eugonadism (n=26)	<i>p</i>	Diabetes (n=7)	Normoglycemia (n=27)	<i>p</i>
Entropy	6.69 ± 0.94	6.99 ± 1.01	0.378	7.28 ± 0.36	6.74 ± 1.08	<b>0.038</b>	6.87 ± 1.00	6.87 ± 0.99	0.990
Uniformity	0.041 ± 0.067	0.031 ± 0.074	0.699	0.008 ± 0.002	0.043 ± 0.079	<b>0.031</b>	0.033 ± 0.067	0.035 ± 0.072	0.929

Data expressed in Mean ± SD



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação de Desmineralização Óssea por Tomografia Computadorizada como Marcador de Risco de Fratura em pacientes Portadores de Acromegalia.

**Pesquisador:** Olga de Castro Dytz

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 46520015.2.0000.0030

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE SAÚDE - FS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.178.769

**Data da Relatoria:** 12/08/2015

#### **Apresentação do Projeto:**

Objetivo: Avaliar a presença de alterações precoces de osteoporose por meio da avaliação da densidade óssea por tomografia computadorizada com multi-canais (TCMC) em pacientes com acromegalia, desenvolver software para melhorar a sensibilidade do método de imagem, propor uma classificação de qualidade óssea a fim de planejar o tratamento precoce da osteoporose secundária à acromegalia, correlacionando-a com perfil do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e vitamina D, hipopituitarismo (LH, FSH)) e atividade da doença (GH, IGF-1). Desenho do estudo: Transversal, comparando os resultados obtidos em pacientes com acromegalia divididos em dois grupos, um grupo com doença ativa e o outro com controle da doença em relação a um grupo de indivíduos sem doença (grupo controle), pareados por idade e sexo. Casuística: Serão selecionados para o estudo pacientes portadores de acromegalia em acompanhamento regular no Ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e voluntários saudáveis para o grupo controle, com o número estimado de 40 pacientes e 40 controles.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário: Avaliar a densidade volumétrica do osso ( $g/cm^3$ ), bem como a proporção de osso cortical e trabecular em pacientes portadores de acromegalia.

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.178.769

**Objetivo Secundário:** Estimar a frequência de fraturas estabelecidas e de microfraturas em pacientes portadores de acromegalia; Correlacionar a presença e extensão de desmineralização óssea com atividade da doença (níveis de GH e IGF-1, hipopituitarismo, co-morbidades e marcadores de metabolismo ósseo; Identificar de fatores de risco preditores do desenvolvimento de fraturas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os pacientes serão submetidos apenas ao risco de venopunção, procedimento rotineiro na prática clínica, sem maiores complicações e ao de um exame de tomografia computadorizada da coluna lombar, sem administração intravenosa de meio de contraste. A dose de radiação a que os pacientes serão submetidos raramente ultrapassa a quantidade de radiação natural que recebem todos os dias, não oferecendo risco estatisticamente maior que o natural de morte por neoplasia. Não haverá ônus adicional ao Hospital Universitário pois os exames fazem parte do acompanhamento habitual dos pacientes.

**Benefícios:** O estudo permitirá o desenvolvimento de um novo método de análise das imagens de tomografia computadorizada, por desenvolvimento de software inédito que aumenta a acurácia para análise dos ossos trabecular e cortical e estabelecer estratificação de risco de fraturas nessa patologia.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de projeto de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde a ser orientado pela Profa. Dra. Luciana Ansaneli Naves. Todos os participantes do estudo serão atendidos no ambulatório de endocrinologia do HUB e submetidos a anamnese geral e específica, exame físico e preenchimento do questionário do estudo (anexo). O atendimento dos pacientes da rotina deste ambulatório não terá prejuízo algum, já que os pacientes da pesquisa serão atendidos como pacientes extra. Em seguida será solicitada venopunção para realização das seguintes dosagens laboratoriais: GH, IGF-1, PTH intacto, cálcio, fósforo, 25(OH) vitamina D, fosfatase alcalina, ureia, creatinina, prolactina, LH, FSH, testosterona total, estradiol, realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HUB. Posteriormente serão encaminhados à Unidade de Diagnóstico por Imagem do HUB para a realização de TCMC da coluna lombar (Toshiba Aquilon 64)

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.178.769

e da densitometria óssea de coluna lombar e fêmur (GE Lunar DPX). Apenas um examinador irá realizar o processamento e leitura do exame, sem nenhum custo para o paciente. A pesquisa se encerrará com o término da avaliação clínica, laboratorial e radiológica dos pacientes e controles, no número estimado. Caso sejam encontradas, alterações dos exames que indiquem necessidade de tratamento específico, o paciente permanecerá sendo atendido no ambulatório.

Justificativa do Estudo: O estudo permitirá o desenvolvimento de um novo método de análise das imagens de tomografia computadorizada, por desenvolvimento de software inédito que aumenta a acurácia para análise dos ossos trabecular e cortical e estabelecer estratificação de risco de fraturas nessa patologia. Resultados Esperados: A avaliação clínica e laboratorial e a medida da densidade óssea e posterior classificação de risco, possibilitarão a detecção precoce de uma situação de risco de fratura aumentado, permitindo a tomada de medidas terapêuticas e higiênico-dietéticas de impacto positivo comprovado na morbimortalidade dos pacientes e voluntários.

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

Documentos apresentados análise das respostas à pendências: Informações Básicas do PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_522205.pdf de 29/07/2015

Carta resposta ao CEP.docx de 29/07/2015

#### **Recomendações:**

Não se aplica.

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

Diante das respostas às pendências emitidas para o parecer 1.178.764 de 12/08/2015:

- 1) Apresentar orçamento detalhado, conforme item 3.3.e da Norma Operacional CNS 001/2013: "detalhar os recursos, fontes e destinação; forma e valor da remuneração do pesquisador; apresentar em moeda nacional ou, quando em moeda estrangeira, com o valor do câmbio oficial em Real, obtido no período da proposição da pesquisa; PENDÊNCIA ATENDIDA.
- 2) Apresentar previsão de ressarcimento de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação e compensação material nos casos ressaltados no item II.10 da Resolução do CNS 466/12". PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### **Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.178.769

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com a Resolução 466/12 CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, os pesquisadores responsáveis deverão apresentar relatórios parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

BRASILIA, 10 de Agosto de 2015

---

**Assinado por:**  
**Keila Elizabeth Fontana**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.910-900

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3107-1947

**E-mail:** cepfsunb@gmail.com



### ***TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE***

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa “**Avaliação da desmineralização óssea por tomografia computadorizada como marcador de risco de fratura em pacientes portadores de acromegalia**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Olga de Castro Dytz. Este é um estudo que compara os resultados de exames clínicos, laboratoriais e radiológicos obtidos em pacientes com acromegalia aos de um grupo de indivíduos sem acromegalia.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de alterações precoces de osteoporose por meio da avaliação da desmineralização do osso por tomografia computadorizada com multi-detectores (TCMD) da coluna em pacientes com acromegalia, comparando os resultados com parâmetros clínicos e laboratoriais.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação se dará por meio de uma entrevista médica e exame físico, de uma coleta de sangue venoso para realização de exames laboratoriais e da realização de uma tomografia computadorizada da coluna para o cálculo da extensão da desmineralização do osso cortical e trabecular.

A entrevista médica e exame físico serão realizados no Ambulatório de Endocrinologia do HUB. Eles não diferem de qualquer consulta médica que você conheça.

A coleta de sangue venoso será realizada na sala especializada também no Ambulatório do HUB. Os desconfortos possíveis do exame são dor local, pequeno sangramento ou manchas roxas no local. Não há nenhuma diferença entre este exame e qualquer outro exame de sangue rotineiro que você tenha coletado.

A tomografia computadorizada da coluna será realizada no Setor da Radiologia do HUB, em um dia específico, marcado previamente.

Você receberá uma dose de radiação ionizante total raramente maior que a quantidade de radiação natural que recebe todos os dias. Essa radiação natural resulta do sol, da terra e do ar que respiramos. Todas as pessoas do planeta estão expostas à radiação.

Ao final do estudo poderemos saber em qual grupo de risco para sofrer alguma fratura óssea, você se encontra. Isso permitirá que seja oferecida uma ampla gama de medidas como a prática de exercícios, a mudança no padrão de alimentação e o uso de medicações específicas para a redução da sua chance de fratura e doença.



O(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento) qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Todas as despesas que você tiver relacionadas diretamente ao projeto de pesquisa (passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) serão cobertas pelo pesquisador responsável.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa (nexo causal comprovado), você poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no ambulatório de neuroendocrinologia do HUB, podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais serão utilizados somente para esta pesquisa e ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de cinco anos, após isso serão destruídos.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dra. Olga de Castro Dytz, no telefone (61)9951-8786, ou no Hospital Universitário de Brasília, às segundas-feiras, no horário 14:00-18:00.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1947 ou do e-mail [cepfs@unb.br](mailto:cepfs@unb.br) ou [cepfsunb@gmail.com](mailto:cepfsunb@gmail.com), horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor(a).

---

Nome / assinatura

---

Pesquisador Responsável (Nome e assinatura)

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

