

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Programa de Pós-graduação em Neurociências

Leonardo Peres Vivas

**ESCORE DE OSSO TRABECULAR COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA  
QUALIDADE ÓSSEA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE CUSHING**

Belo Horizonte

2024

Leonardo Peres Vivas

**ESCORE DE OSSO TRABECULAR COMO MÉTODO DE AVALIAÇÃO DA  
QUALIDADE ÓSSEA EM PACIENTES COM SÍNDROME DE CUSHING**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Santana Soares Rocha

Coorientadora: Dra. Bárbara Campolina Carvalho Silva

Belo Horizonte

2024

- 043 Vivas, Leonardo Peres.  
Escore de osso trabecular como método de avaliação da qualidade óssea em pacientes com Síndrome de Cushing [manuscrito] / Leonardo Peres Vivas. – 2023.  
96 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientadora: Profa. Dra. Beatriz Santana Soares Rocha. Coorientadora: Dra. Bárbara Campolina Carvalho Silva.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.
1. Neurociências. 2. Doenças Ósseas Metabólicas. 3. Osteoporose. 4. Densidade Óssea. 5. Osso Esponjoso. 6. Síndrome de Cushing. I. Rocha, Beatriz Santana Soares. II. Silva, Bárbara Campolina Carvalho. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

### ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO

#### LEONARDO PERES VIVAS

Realizou-se, no dia 20 de março de 2024, às 14:00 horas, Sala 062 - Almilcar Viana- Faculdade de Medicina - Alfraedo Balena, 190, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 233ª defesa de dissertação, intitulada *Escore de osso trabecular como método de avaliação da qualidade óssea em pacientes com Síndrome de Cushing*, apresentada por LEONARDO PERES VIVAS, número de registro 2021711174, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Beatriz Santana Soares Rocha - Orientadora (UFMG), Prof. Fabio Vasconcellos Comim (UFMG), Profa. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães (HC-UFMG), Profa. Barbara Campolina Carvalho Silva (UNIBH).

A Comissão considerou a dissertação:

( X ) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de março de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Beatriz Santana Soares Rocha ( Doutora )

Prof. Fabio Vasconcellos Comim ( Doutor )

Profa. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães ( Doutora )

Profa. Barbara Campolina Carvalho Silva ( Doutora )



Documento assinado eletronicamente por **Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães, Usuário Externo**, em 21/03/2024, às 15:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Beatriz Santana Soares Rocha, Membro de comissão**, em 22/03/2024, às 12:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Campolina Carvalho Silva, Usuária Externa**, em 22/03/2024, às 14:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Vasconcellos Comim, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 22:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



## AGRADECIMENTOS

A minha família pelo apoio, exemplo e inspiração.

Antes mesmo da minha decisão por me dedicar à carreira acadêmica ela foi meu pilar.

Durante cada passo, estágio, trabalho, experiência, aula e apresentação ela foi meu norte.

A cada novo amanhecer, a força motriz que me levava adiante e que me permitiu sonhar em ir além.

Agradeço assim, à minha mãe Lúcia, minha esposa Yara e meus filhos Bernardo e Ricardo.

Agradeço ainda a todos que colaboraram com a realização deste projeto, principalmente às minhas orientadoras, doutoras Beatriz e Bárbara, à toda a equipe da neuroendocrinologia do HC-UFMG, em especial à doutora Juliana, e ao doutor Olívio, sem o qual a realização desta pesquisa não teria sido possível.

“Tudo é feito de água”

Tales de Mileto

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome de Cushing é caracterizada por excesso de glicocorticoides e pode levar pacientes a apresentarem disfunções em diversos sistemas, entre eles o sistema osteometabólico, com impacto significativo em sua qualidade de vida e capacidade laboral.

**Objetivo:** Analisar o escore de osso trabecular (TBS), a densidade mineral óssea (DMO) e a composição corporal por densitometria em pacientes com Síndrome de Cushing, comparando-os com um grupo controle.

**Pacientes e métodos:** foi realizado um estudo transversal de base ambulatorial, incluindo 40 indivíduos, sendo 20 do grupo com Síndrome de Cushing e 20 do grupo controle, submetidos a realização de densitometria com análise da DMO, TBS e composição corporal. Foram avaliados fatores clínicos e associados a fraturas e calculado o risco de fratura pelo FRAX, com DMO, com e sem ajuste pelo TBS. O estudo foi aprovado pelo comite de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 44915221.2.0000.5149).

**Resultados:** a população foi majoritariamente do sexo feminino (85%), com idade média de 42 anos. 80% dos indivíduos do grupo com Síndrome de Cushing apresentavam Doença de Cushing. Não houve diferença entre os grupos com relação a índice de massa corporal, idade, sexo e status menopausal. Houve maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 no grupo Cushing que no grupo Controle ( $p = 0,001$ ). Houve uma tendência a um menor TBS nos pacientes com Síndrome de Cushing ( $1,285 \pm 0,149$ ) do que em Controles ( $1,362 \pm 0,120$ ;  $p = 0,081$ ), além de maior frequência de TBS degradado em pacientes com Síndrome de Cushing (25%) do que em controles (10%). Pacientes com Síndrome de Cushing apresentaram menor DMO, T-score e Z-score em coluna lombar e em corpo total do que controles ( $p = 0,001$  para todas as comparações). O cálculo do risco de fratura em 10 anos pelo FRAX foi semelhante entre os grupos, mesmo após ajuste para TBS.

**Conclusão:** pacientes com Síndrome de Cushing apresentaram menor DMO em coluna lombar e corpo total do que controles. O TBS, apesar de ter demonstrado uma tendência à redução em pacientes com Síndrome de Cushing, não se mostrou mais sensível, neste estudo, que a DMO. Mais estudos, com maior número de indivíduos, são necessários para identificar fatores que predizem fratura nesses pacientes, permitindo tratamento oportuno e evitando essa complicação em indivíduos com Síndrome de Cushing.

**Palavras-chave:** Cushing; osteopenia; osteoporose; DMO; TBS.

## Abstract

**Introduction:** Cushing's Syndrome is caused by glucocorticoids' excess and may lead patients to adverse impacts in various systems, including the osteometabolic system, with a significant impact on their quality of life and work capacity.

**Objective:** to analyze trabecular bone score (TBS), bone mineral density (BMD) and body composition by densitometry in patients with Cushing's Syndrome, comparing them with that of a control group.

**Patients and methods:** a cross-sectional outpatient-based study was conducted with 40 individuals included, 20 from the Cushing's Syndrome group and 20 from the control group, who underwent densitometry with analysis of BMD, TBS and body composition. Clinical factors associated with fractures were evaluated and the risk of fracture was calculated using FRAX, with BMD, with and without adjustment by TBS. The study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 44915221.2.0000.5149).

**Results:** population was mostly female (85%), with an average age of 42 years. 80% of the patients with Cushing's Syndrome presented Cushing's Disease. There was no difference between the groups regarding body mass index, age, sex and menopausal status. There was a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Cushing's group than in the Control group ( $p = 0.001$ ). There was a trend towards a lower TBS in patients with Cushing's Syndrome ( $1.285 \pm 0.149$ ) than in Controls ( $1.362 \pm 0.120$ ;  $p = 0.081$ ), in addition to a higher frequency of degraded TBS in patients with Cushing's Syndrome (25%) than in controls (10%). Patients with Cushing's Syndrome had lower BMD, T-score and Z-score in the lumbar spine and total body than controls ( $p = 0.001$  for all comparisons). The 10-year fracture risk calculation by FRAX was similar between groups, even after adjustment for TBS.

**Conclusion:** patients with Cushing's Syndrome showed lower BMD in the lumbar spine and total body than controls. TBS, despite having demonstrated a tendency towards reduction in patients with Cushing's Syndrome, did not prove to be more sensitive, in this study, than BMD. More studies, with a larger number of individuals, are needed to identify factors that predict fracture in these patients, allowing timely treatment, further avoiding this complication in individuals with Cushing's Syndrome.

**Keywords:** Cushing; osteopenia; osteoporosis; DMO; TBS.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação do eixo hipotálamo, hipofisário e adrenal na Doença de Cushing..	15
Figura 2 – Alterações ósseas induzidas por glicocorticoides.....	22
Figura 3 – Distribuição das frequências de TBS normal associado a TBS parcialmente degradado ou TBS degradado em casos e controles.....	45
Figura 4 – Distribuição das frequências de TBS normal, parcialmente degradado ou degradado em casos e controles.....	46
Figura 5 – Distribuição das frequências de DMO normal, osteopenia, baixa DMO para idade e osteoporose entre casos e controles.....	48
Figura 6 – Distribuição de frequências de categorias de DMO e TBS no Grupo Cushing.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Indicação de propedêutica para diagnóstico de Síndrome de Cushing.....	17
Tabela 2 – Avaliação de composição corporal pela DXA.....	27
Tabela 3 – Propedêutica na avaliação da qualidade óssea.....	28
Tabela 4 – Uso de corticóide.....	41
Tabela 5 – Estatísticas descritivas populacionais e comorbidades.....	42
Tabela 6 – Composição corporal.....	43
Tabela 7 – Parâmetros de DMO, TBS e de risco de fratura pelo FRAX .....	44
Tabela 8 – Parâmetros clínicos, de DMO e TBS em subgrupo de pacientes com e sem obesidade .....	51
Tabela 9 – Outros achados.....	52
Tabela 10 – Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 1 de 2).....	56
Tabela 10 – Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 2 de 2).....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i> (hormônio adrenocorticotrópico)
ALP	<i>Alkaline phosphatase</i> (fosfatase alcalina)
BMD	<i>Bone mineral density</i> (densidade mineral óssea)
BMP	<i>Bonemorphogeneticproteins</i> (proteínas morfogenéticas ósseas)
DC	Doença de Cushing
SC	Síndrome de Cushing
Dkk-1	Dickkopf-1
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio padrão
DXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (Absorciometria por raios X com dupla energia)
ERCUSYN	<i>European Registry on Cushing's syndrome</i> (registro europeu de síndrome de Cushing)
FRAX	<i>Fracture Risk Assessment tool</i> (ferramenta de avaliação de risco de fratura)
FRP	<i>Frizzled related protein</i>
IL-1	Interleucina 1
IMC	Índice de massa corporal
MAPK	<i>Mitogenactivatedproteinkinase</i>
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (hormônio da paratireóide ou paratormônio)
RANKL	<i>Receptor activator for nuclear factor Kb ligand</i>
SMAD	<i>Small mothers against decapentaplegic</i>
TBS	<i>Trabecular bone score</i> (escore de osso trabecular)
TGF- $\beta$	<i>TransformingGrowthFactorsBeta</i> (fatores de crescimento transformantes beta)
TNF	<i>Tumor necrosisfactor</i> (antes conhecido como TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  *Tumor necrosis factor alpha* (fator de necrose tumoral alfa)

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

11  $\beta$ -HSD 11  $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

## SUMÁRIO

1. REVISÃO DE LITERATURA .....	14
1.1. Síndrome de Cushing.....	14
1.2. Metabolismo ósseo e Osteoporose.....	19
1.2.1. Metabolismo ósseo.....	19
1.2.2. Glicocorticoides e metabolismo ósseo.....	20
1.2.3. Osteoporose.....	22
1.3. Avaliação das alterações osteometabólicas relacionadas ao eixo hipotalâmico-hipofisário.....	25
1.3.1. Escore de Osso Trabecular.....	29
1.4. Alterações osteometabólicas na Síndrome de Cushing.....	31
2. OBJETIVOS .....	35
2.1. Objetivos gerais .....	35
2.2. Objetivos específicos .....	35
3. MATERIAIS E METODOLOGIA.....	36
4. RESULTADOS.....	40
5. DISCUSSÃO.....	54
6. CONCLUSÃO.....	60
Referências.....	61
Apêndices.....	68

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1. Síndrome de Cushing

A Síndrome de Cushing ocorre devido à exposição crônica, endógena ou exógena, ao excesso de glicocorticoides, que levam a comorbidades endócrinas, metabólicas, cardiovasculares, psiquiátricas e musculoesqueléticas<sup>1,2</sup>.

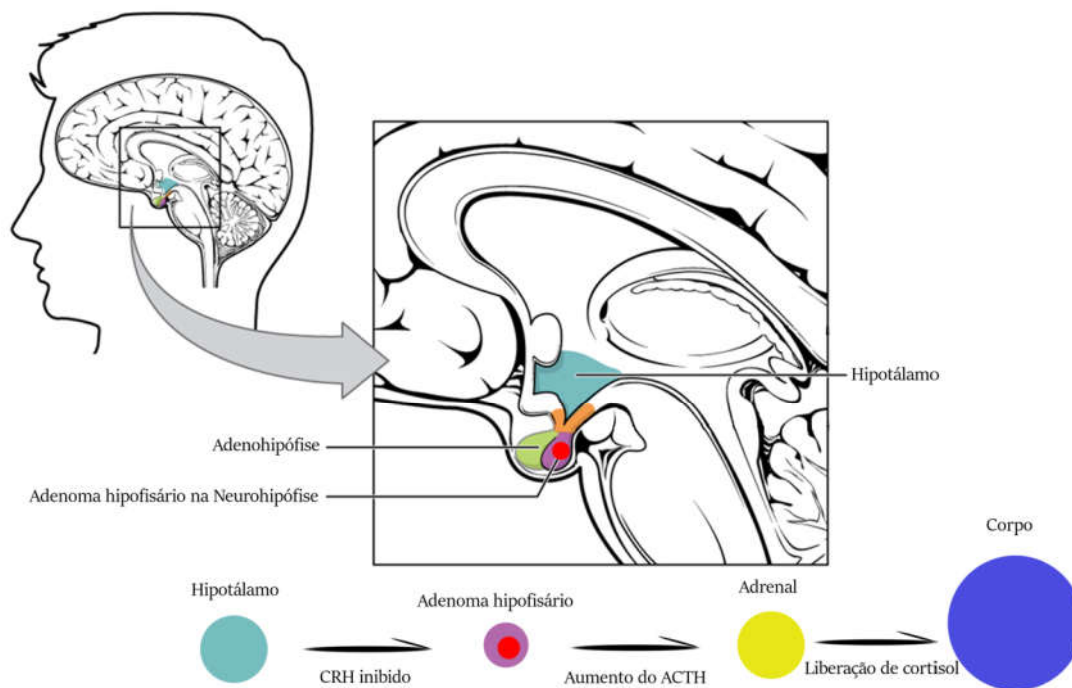
Desde sua descrição original pelo médico Harvey Cushing, baseada na manifestação clínica da paciente Minnie G em 1910, que se apresentou com redução de acuidade visual, cefaléia temporal, ganho de peso, fraqueza muscular, adipose dolorosa, cessação da menstruação, face redonda, hipertricose, pele fina, linha atópica abdominal marrom-purpúrea, a Síndrome de Cushing mantém-se como um desafio diagnóstico e terapêutico<sup>3</sup>.

A causa mais comum da Síndrome de Cushing é o uso de glicocorticoides exógenos, utilizados comumente no contexto de doenças crônicas reumatológicas e respiratórias, principalmente na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>4</sup>.

As causas endógenas são raras, com incidência anual estimada em 1,8 a 8 casos a cada 1 milhão de pessoas por ano, com prevalência estimada entre 57 a 79 casos por milhão de indivíduos, com predomínio entre mulheres em uma proporção de 4 mulheres para cada homem, idade média do diagnóstico de 44 anos com desvio padrão de 14 anos, podendo ser divididas entre causas dependentes de ACTH (80% a 90% dos casos), como nos tumores da pituitária ou outros tumores ectópicos, e independentes de ACTH (10% a 20% dos casos), como na hipersecreção de cortisol pela adrenal<sup>4,5,6</sup>.

O adenoma pituitário secretor de ACTH, demonstrado esquematicamente na Figura 1, é a causa mais comum de Síndrome de Cushing endógena, contexto reconhecido pelo nome de Doença de Cushing, e afeta de 1,2 a 2,4 milhões de novas pessoas por ano, sendo mais comuns em mulheres entre os 20 e 40 anos de idade<sup>4</sup>.

Figura 1: Representação do eixo hipotálamo, hipofisário e adrenal na Doença de Cushing<sup>7</sup>



Outras causas mais raras incluem hiperplasia adrenal macronodular bilateral primária, doença adrenocortical nodular pigmentada primária, doença adrenocortical nodular não pigmentada, microadenomas hipofisários e síndrome de McCune-Albright<sup>4</sup>.

A Doença de Cushing pode ter causas genéticas bem definidas, incluindo mutações relacionadas com síndromes neoplásicas endócrinas múltiplas (genes MEN1, RET, CDKN1B, polimorfismo p27 rs2066827), adenomas pituitários isolados familiares não sindrômicos (mutações do AHR-AIP - aryl hydrocarbon receptor interacting protein), síndrome DICER1, complexo de Carney (mutações do gene PRKAR1A), síndrome de Lynch (genes MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 e EPCAM), além de mutações monoclonais relacionadas a neoplasias esporádicas em tumores corticotróficos (genes USP8, NR3C1, USP48, TP53, ATXR), entre outros<sup>8</sup>.

Por sua raridade, o diagnóstico da Síndrome de Cushing endógeno é comumente tardio, com um tempo médio de trinta e oito meses desde o início dos sintomas para o

diagnóstico da Doença de Cushing, o que impacta na qualidade de vida e no prognóstico, incluindo na mortalidade, dos pacientes acometidos<sup>2</sup>.

O quadro clínico varia significativamente, de casos leves com apresentação insidiosa a casos graves com evolução rápida<sup>5</sup>.

Os sintomas mais comuns (e sua frequência na Síndrome de Cushing) são ganho de peso (80 a 83%), hipertensão (58 a 85%), alterações da pele incluindo pele fina, lesões por fragilidade e estrias púrpuras (76%), miopatia, principalmente com fraqueza muscular (40 a 80%) e diabetes mellitus (18 a 64%)<sup>8,9</sup>. Outros sintomas incluem hipogonadismo, infertilidade, redução da libido, irregularidade menstrual, hirsutismo, edema, dislipidemia (40 a 70%), coriorretinopatia serosa central, insônia, sonhos vívidos, apneia obstrutiva do sono (50%), redução da densidade óssea (60 a 80%), osteoporose (12 a 57%) e fraturas ósseas (até 80%, incluindo vertebrais, de costelas e de bacia)<sup>10,11,12</sup>.

A tabela 1 apresenta alguns sintomas mais específicos que sugerem o rastreamento da Síndrome de Cushing na população geral.

Tabela 1 – Indicação de propedêutica para diagnóstico de Síndrome de Cushing <sup>1</sup>	
Sintomas* não típicos para faixa etária	Sintomas* com intensidade atípica
Presença de ganho de peso com padrão centrípeto, fraqueza muscular, estrias púrpuras, giba, preenchimento clavicular, fragilidade capilar	
Incidentalomas adrenais	Crianças com redução das curvas de crescimento e ganho de peso
* Como hipertensão ou osteoporose	

Comorbidades como eventos tromboembólicos (incluindo trombose, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), infecções e transtornos psiquiátricos (50 a 80%), além de alterações na cognição, memória e humor, também podem ocorrer no contexto da doença ativa e relacionados ao seu tratamento<sup>11,12</sup> e estão associados a perda de qualidade de vida<sup>13</sup>.

Pacientes com suspeita ou alta probabilidade pré-teste de Síndrome de Cushing devem ser submetidos a propedêutica confirmatória, o que pode incluir a medida de cortisol (seja por teste urinário, salivar ou sérico) e/ou a avaliação da resposta do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal a estímulo (com CRH ou desmopressina) ou supressão (com dexametasona)<sup>6,12</sup>.

O tratamento primário da Síndrome de Cushing depende de sua causa, sendo a ressecção tumoral (no caso de tumores secretores de ACTH ou cortisol), preferencialmente

buscando preservar a função pituitária, a proposta terapêutica primária na maioria dos casos, como na remoção transesfenoidal do adenoma pituitário no caso da Doença de Cushing<sup>14</sup>.

As taxas de remissão pós cirúrgicas na Doença de Cushing atingem de 42,6% no contexto geral a 80% em centros especializados, com até 89% para microadenomas e 67% para macroadenomas hipofisários, sendo que os pacientes podem apresentar recorrência da doença mesmo após 10 anos do tratamento cirúrgico<sup>6,14,15</sup>.

A normalização dos níveis hormonais leva em média 0,6 anos para pacientes com Síndrome de Cushing ectópica, 1,4 anos para pacientes com Doença de Cushing e 2,5 anos para pacientes com Síndrome de Cushing adrenal<sup>6</sup>.

Caso o tratamento cirúrgico não seja possível ou não atinja sucesso, radioterapia tumoral, farmacoterapia e adrenalectomia bilateral são opções de segunda linha<sup>14</sup>.

O tratamento farmacológico também pode ser necessário para a preparação cirúrgica em pacientes graves ou naqueles onde o processo cirúrgico é demorado ou de muito alto risco<sup>14</sup>.

As principais medicações são direcionadas à hipófise (como agonista da dopamina cabergolina e o análogo da somatostatina de segunda geração pasireotida), à adrenal (como os inibidores da estereoidogênese, cetoconazol e metirapona, e a droga adrenolítica mitotano) e aos receptores de glucocorticóides (mifepristona)<sup>14</sup>.

A normalização do cortisol com os tratamentos farmacológicos variam entre 35,7% para a cabergolina a 81,8% para o mitotano, e o uso concomitante de medicações pode ser utilizado<sup>15</sup>.

Novas drogas já estão disponíveis para tratamento da Síndrome de Cushing, incluindo o osilodrostate e o levocetazonol, enquanto o relacorilante, um modulador do receptor de glicocorticoide seletivo, ainda se encontra em fase de pesquisa clínica<sup>6,14</sup>.

O tratamento da Síndrome de Cushing tem como objetivo o controle clínico e bioquímico da doença, incluindo a melhora dos sintomas causados pelo hipercortisolismo e, quando possível, a normalização de comorbidades e reversão de características cushingóides<sup>16</sup>.

O cortisol sérico matinal pós-operatório dentro dos primeiros 7 dias ( $<2 \mu\text{g/dL}$ ) é o teste mais realizado com alta possibilidade de remissão. Porém a avaliação clínica e

bioquímica deverá ser mantida após 3 meses e depois a cada 3 a 6 meses. Pacientes com baixas concentrações séricas matinais pós-operatórias de cortisol, que necessitam de reposição de glicocorticoides a longo prazo (de 1 a 3 anos) e que foram operados devido a um microadenoma (operado em centro especializado) têm baixo risco de recorrência. O cortisol salivar noturno é geralmente o primeiro teste para detectar recorrência<sup>5</sup>.

## 1.2. Metabolismo ósseo e Osteoporose

### 1.2.1. Metabolismo ósseo

A formação dos ossos do esqueleto humano ocorre de maneira dinâmica, sendo um processo metabolicamente ativo<sup>17</sup> e está intimamente relacionada ao metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D e de hormônios dependentes do eixo hipotálamo-hipofisário<sup>18</sup>, havendo necessidade de manutenção da homeostase desses elementos para permitir a adequada formação e reabsorção óssea<sup>19</sup>.

Os rins também têm papel significativo na excreção do cálcio e fósforo, e sob influência do paratormônio (PTH) e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), tem importante papel no controle plasmático desses elementos<sup>18,19</sup>.

Podemos classificar o tecido ósseo em cortical (ou compacto), mais denso e externo, sendo responsável por aproximadamente 80% da massa óssea total, e trabecular (ou esponjoso), mais poroso e interno, preenchido pela medula óssea vermelha e correspondendo a aproximadamente 20% da massa óssea total<sup>18</sup>.

A produção óssea ocorre por estágios ou fases: ativação, reabsorção, reversão e formação<sup>17</sup>.

Na ativação, ocorre aumento da expressão do RANKL (*receptor activator for nuclear factor K $\beta$  ligand*) por gatilhos relacionados a microfraturas, hormônios ou estressores, levando a ativação de células ósseas<sup>17</sup>. O estágio de ativação é dependente da ação de osteoblastos que secretam monômeros de colágeno e substância fundamental, produzindo tecido osteóide que favorece a precipitação de sais de cálcio. Nesse ponto, os osteoblastos se tornam quiescentes e são chamados de osteócitos<sup>18</sup>.

A reabsorção envolve a diferenciação de osteoclastos que iniciam a reabsorção óssea e sinalizam para que osteoblastos iniciem a formação de matrix óssea, até que na reversão a formação óssea por osteoblastos supera a reabsorção por osteoclastos, até que, por fim, na formação, o processo de remodelamento se completa com nova matrix óssea depositada<sup>17</sup>.

Com o tempo, são formados cristais de hidroxiapatita, sob regulação da presença de pirofosfato, que inibe a calcificação óssea, sendo esta regulada pelos níveis de fosfatase alcalina tecidual não específica (TNAP, tissue-non specific alkaline phosphatase), fosfodiesterase pirofosfatase nucleotídeo 1 (NPP1, nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase 1) e proteína anquilosante (ANK, ankylosis protein)<sup>18</sup>.

O PTH estimula indiretamente osteoclastos via sinalizadores que atuam nos osteoblastos, como o RANKL e o fator estimulador de colônias de macrófagos, levando osteoblastos a se diferenciarem em osteoclastos<sup>18</sup>.

O equilíbrio entre deposição de material ósseo por osteoblastos e absorção óssea por osteoclastos é o que permite aos ossos a capacidade de se adaptar a diferentes cargas e padrões de estresse, além de manter a qualidade óssea mesmo durante fases de crescimento<sup>18</sup>.

A vitamina D tem papel fundamental na absorção do cálcio pelo trato gastrointestinal, através do aumento da formação de calbidina, fosfatase alcalinae de adenosina trifosfato estimulado por cálcio nas células epiteliais intestinais, além de aumentar a absorção de fosfato e reduzir a excreção renal de cálcio e fosfato<sup>18</sup>.

Quantidades extremas de vitamina D são capazes de levar a reabsorção óssea, assim como a deficiência desta vitamina, nesta através do estímulo de liberação de PTH. Já pequenas quantidades de vitamina D promovem deposição óssea<sup>18</sup>.

### 1.2.2. Glicocorticoides e metabolismo ósseo

Glicocorticoides endógenos são essenciais para a diferenciação de células mesenquimais derivadas da medula óssea em osteoblastos maduros<sup>19</sup>.

In vitro, o aumento da expressão da enzima 11-β-hidroxiesteroidedehidrogenase tipo 2 (11 beta-HSD), que inativa cortisol em cortisona, tornou culturas de células calvárias mais resistentes à glicocorticoides, reduziu significativamente a osteoblastogênese e a adipogênese, sendo que essa mudança fenotípica foi acompanhada por supressão da via da Wnt/β-catenina e aumento da expressão de mRNA para sFRP-1, um inibidor da via de sinalização da Wnt<sup>19</sup>.

Adicionalmente, osteoblastos expostos ao excesso de corticoides apresentam diferenciação prejudicada e podem evoluir com apoptose pela indução do receptor  $\gamma 2$  ativado por proliferador de peroxissoma, da regulação de fatores nucleares da família de proteínas intensificadoras-ligantes citosina-citosina-adenosina-adenosina-timidina (*cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine*, CCAAT), da inibição da sinalização da Wnt/β-catenina e repressão da BMP-2<sup>19</sup>.

O excesso de glicocorticoides também pode induzir a apoptose em osteoblastos e osteócitos devido à ativação da caspase 3, além de afetar o metabolismo e a função dos

osteócitos causando redução da proporção mineral-matriz, o que pode justificar a perda desproporcional da força óssea em relação à massa óssea nos pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoides<sup>19</sup>.

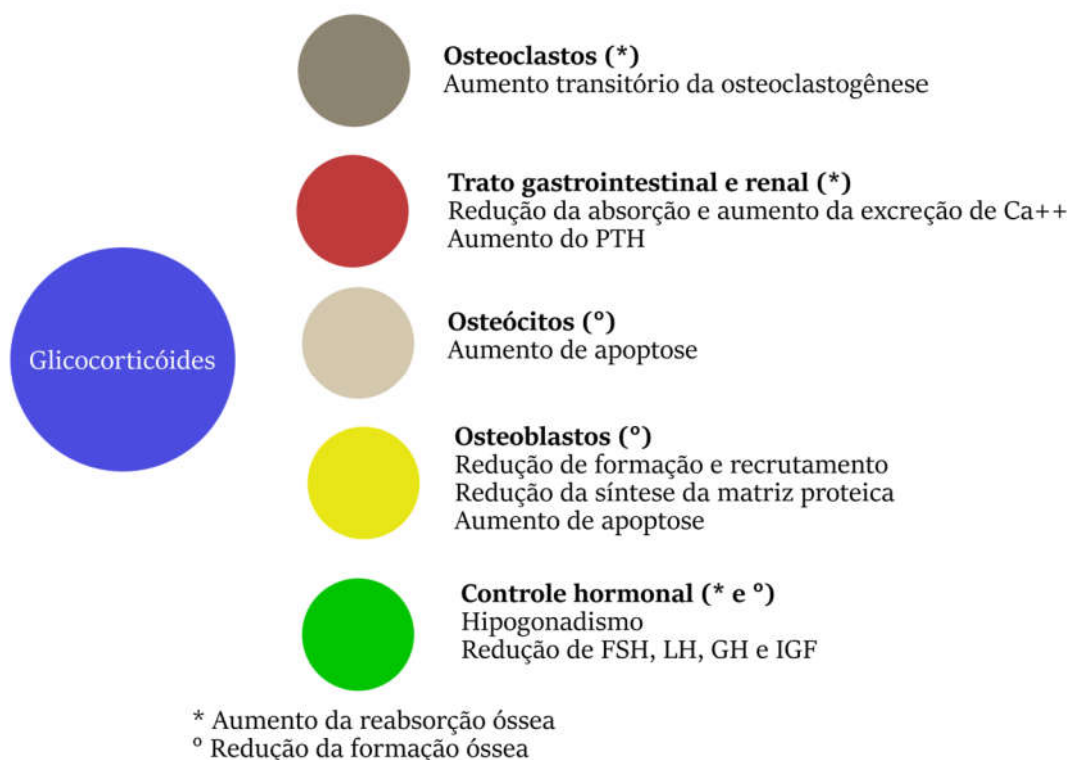
A hipercortisolemia também pode induzir precocemente a reabsorção óssea mediada por aumento na expressão da RANKL, da M-CSF e de subunidades de receptores de citocinas osteoclastogênicas da família gp130. Essa reabsorção pode ser mediada por regulação positiva da matriz de metaloproteinases que clivam fibrilas de colágeno<sup>19</sup>.

Além disso, o excesso de glicocorticoides pode afetar indiretamente, de maneira negativa, o osso, por inibição do GH e da secreção de gonadotropina, levando a deficiência funcional de GH e hipogonadismo central, além de reduzir a secreção tônica do PTH e aumentar a secreção pulsátil fracionada do PTH, o que pode estar relacionado à osteoporose induzida por glicocorticoides<sup>19</sup>.

Somado ao exposto acima, ocorre prejuízo do metabolismo e atividade da vitamina D, redução da absorção intestinal de cálcio e aumento da perda renal de cálcio, levando a anormalidades na homeostase do cálcio e fosfato<sup>19</sup>.

A Figura 2 ilustra as alterações ósseas induzidas por glicocorticoides.

Figura 2: Alterações ósseas induzidas por glicocorticóides<sup>20</sup>



### 1.2.3. Osteoporose

A osteoporose é uma doença caracterizada por redução da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, levando ao aumento de fragilidade óssea, particularmente de fraturas<sup>21</sup>.

A osteoporose primária é aquela associada ao processo de envelhecimento, enquanto a secundária relaciona-se a outras condições médicas ou medicações, sendo que 30% das mulheres pós-menopausa e 50% a 80% dos homens tem fatores de risco identificáveis que contribuem para a doença, sendo importante a investigação de diagnósticos diferenciais<sup>21</sup>.

Causas secundárias incluem doenças relacionadas ao hipogonadismo hipogonadotrópico (como, por exemplo, baixo peso, transtornos alimentares, hiperprolactinemia e hipopituitarismo) e hipergonadotrópico (como, por exemplo, a síndrome de Turner, a síndrome do X frágil, quimioterapia, radiação e insuficiência ovariana autoimune), além de medicações (como glicocorticóides, anticonvulsivantes e acetato de

medroxyprogesterona), tabagismo, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, fibrose cística, hipertireoidismo, hipercalcúria e hiperparatireoidismo<sup>22</sup>.

Fraturas por fragilidade afetam uma em cada três mulheres e um a cada cinco homens acima dos cinquenta anos, com ocorrência mundial de dez milhões de fraturas osteoporóticas por ano<sup>23</sup>. Elas ocorrem principalmente na bacia, coluna e antebraço distal, sendo relacionadas a mortalidade, morbidade e custo econômico<sup>21</sup>.

Embora em menor prevalência, homens com osteoporose apresentam mais complicações e uma pior qualidade de vida. De fato, metade dos homens que sofrem de uma fratura da bacia tornam-se incapazes de viver independentemente e até um quinto morrem no primeiro ano após o evento<sup>21</sup>.

Os sintomas associados à osteoporose são: fratura (que pode estar associado a dor), perda de peso, cifose, dificuldade respiratória e sintomas gastrointestinais<sup>21</sup>.

Exames complementares laboratoriais como a dosagem de cálcio sérico, fosfato, fosfatase alcalina, 25-hydroxyvitamin D, paratormônio (PTH), função hepática e renal, hemograma, TSH, eletroforese de proteínas, ensaio de cadeias leves livres, investigação de doença celíaca, testosterona em homens, calciúria, pesquisa de hipercortisolismo, além de exames de imagem como radiografias de coluna torácica e lombar e densitometria mineral óssea, podem ser necessários ao diagnóstico<sup>21</sup>.

A sociedade internacional para densitometria clínica (ISCD – *The International Society for Clinical Densitometry*) recomenda a avaliação da densidade mineral óssea em adultos com fatores de risco (como baixo peso, fratura prévia, uso de medicações de alto risco e/ou doença associada a perda óssea), mulheres com mais de 65 anos e homens acima dos 70 anos, independente dos fatores de risco, e indivíduos em tratamento de osteoporose ou baixa massa óssea<sup>24</sup>.

Segundo os critérios da ISCD (*The International Society for Clinical Densitometry*)<sup>24</sup>, a presença de história de fratura por fragilidade define osteoporose em ambos os sexos, independente da idade. Além disso, esse diagnóstico pode ser definido através do achado de um T-score menor ou igual a -2,5 em coluna lombar, fêmur total e/ou colo de fêmur, tanto em mulheres na peri ou pós menopausa quanto em homens acima de 50 anos<sup>24</sup>.

Por outro lado, ainda segundo a ISCD, em homens com menos de 50 anos e em mulheres na pré menopausa, escore Z menor ou igual a -2,0 define DMO inferior ao esperado para a idade<sup>24</sup>.

O tratamento pode envolver mudanças dietéticas, suplementação de cálcio e vitamina D, a cessação do tabagismo, a prática de atividade física, redução do consumo de álcool e uso de medicações que reduzam o risco de fratura<sup>21</sup>.

Dentre elas, drogas antireabsortivas como os bisfosfonatos, incluindo alendronato, risedronato, ibandronato e ácido zoledrônico são as mais utilizadas na prática clínica. Alguns pacientes cujo risco de fratura seja maior ou tenha resistência ou contra indicação aos bifosfonados se beneficiam do uso de anticorpos monoclonais como o denosumabe; moduladores seletivos do receptor de estrogênio como o raloxifeno; em situações específicas, o uso da terapia de reposição hormonal para mulheres com o uso de estrogênio e progesterona; ou ainda de agentes osteoformadores como a teriparatida, a abaloparatida e o romosozumabe<sup>21</sup>.

### 1.3. Avaliação das alterações osteometabólicas relacionadas ao eixo hipotalâmico-hipofisário

A avaliação da saúde óssea é fundamental no cuidado de pacientes com síndromes hipersecretórias hipofisárias, incluindo a acromegalia, a Síndrome de Cushing e a hiperprolactinemia. Esses pacientes apresentam maior risco de fraturas vertebrais e a avaliação clássica da densidade mineral óssea realizada pela absorciometria com dupla energia de raios x per si não prediz com acurácia essa fragilidade, assim como em outras causas secundárias de osteopatias<sup>25</sup>.

A prevalência de fraturas vertebrais morfométricas na Síndrome de Cushing é marcadamente aumentada quando comparada a controles, mas essas fraturas podem ocorrer no contexto de valores normais de densidade mineral óssea<sup>25,26</sup>.

A osteoporose induzida por glicocorticoides é mais comumente vista em pessoas tratadas com glicocorticoides, no entanto, o excesso de glicocorticoides endógenos também leva a um grande impacto na saúde óssea desses pacientes<sup>27</sup>.

A absorciometria com dupla energia de raios X (DXA) é a baseada avaliação da saúde óssea, sendo útil na avaliação quantitativa através da densidade mineral óssea, qualitativa quando associado ao escore de osso trabecular ou ao índice de strain ósseo e na avaliação geométrica na análise estrutural do quadril<sup>28</sup>.

A DXA representa o padrão ouro no diagnóstico de osteoporose na ausência de fraturas por fragilidade estabelecidas, trazendo informações importantes quanto à DMO, que é um dos principais determinantes da força óssea e do risco de fratura, mas não representa diretamente a deteriorização da microarquitetura óssea, o que pode justificar as falhas deste método em identificar pacientes com risco para fraturas de fragilidade, não alcançando os valores de sensibilidade adequados para esta avaliação de risco<sup>29,30</sup>.

Portanto, apesar de ser considerado padrão ouro no diagnóstico da osteoporose e um importante preditor no risco de fraturas, a densitometria óssea apresenta algumas limitações. Grande parte das fraturas por fragilidade óssea acontecem em pacientes que não apresentam o diagnóstico densitométrico de osteoporose, mostrando que a densidade mineral óssea corresponde a apenas um dos fatores da resistência óssea<sup>31</sup>.

Ademais, durante a terapia anti-osteoporótica, estudos mostram que a redução do risco de fraturas não é proporcional ao incremento nos valores de DMO, sugerindo um sucesso terapêutico independente da melhoria nos valores de DMO<sup>32</sup>.

Em algumas situações, valores de DMO são discordantes do risco de fraturas, conforme visto em pacientes usuários crônicos de glicocorticoides, onde o risco de fraturas é amplamente independente dos valores de DMO<sup>33</sup>.

Por fim, a densitometria gera valores de densidade mineral óssea areal, e esse valor é influenciado pelo tamanho do osso, sendo os valores subestimados em pacientes com ossos pequenos e superestimados naqueles pacientes com ossos grandes<sup>34</sup>.

Vale lembrar que a DXA também é útil na avaliação da composição corporal, sendo capaz de fornecer parâmetros utilizados para diagnóstico e acompanhamento de obesidade, sarcopenia e desnutrição. Além disso, a relação entre as regiões de interesse andróide e ginecóide permite avaliar risco cardiovascular associado a diversas morbidades como dislipidemia, resistência à insulina, tolerância alterada à glicose, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensão, conforme demonstrado na Tabela 2<sup>35</sup>.

Tabela 2: Avaliação da composição corporal pela DXA <sup>35</sup>				
Tecido	Indicador	Fórmula	Unidade	Aplicação clínica
Massa magra	LMI	$LM \text{ total} / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	Diagnóstico de baixa massa muscular na sarcopenia e indicador de desnutrição
	ALM	$LM \text{ braços} + LM \text{ das pernas}$	kg	
	ALMI	$ALM / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	
Massa adiposa	FMI	$FM \text{ total} / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	Diagnóstico de obesidade
	AG	$Android \text{ ROI} / ginecoid \text{ ROI}$	x	Avaliação de riscos cardiovasculares
	VAT	x	$cm^2; cm^3; g$	Avaliação de riscos metabólicos e cardiovasculares
Legenda: LMI – <i>lean mass index</i> (índice de massa magra); ALM – <i>appendicular lean mass</i> (massa magra apendicular); ALMI – <i>appendicular lean mass index</i> (índice de massa magra apendicular); FMI – <i>fat mass index</i> (índice de massa adiposa); AG – <i>android-gynoid ratio</i> (razão androide-ginecóide); VAT – <i>visceral fat</i> (gordura visceral).				

A propedêutica disponível para a avaliação das alterações osteometabólicas relacionadas ao hipercortisolismo é extensa, incluindo a realização de tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (TCqpAR), a tomografia computadorizada de raios em cone de alta resolução (TCrcAR), a microindentação óssea, o 3D-SHAPER, a ultrassonografia quantitativa e marcadores bioquímicos, além do uso de softwares específicos na interpretação de dados, como realizado no escore de osso trabecular, demonstrados na tabela 3<sup>25</sup>.

<b>Tabela 3: Propedêutica na avaliação da qualidade óssea<sup>25</sup>.</b>	
<b>Derivada de dados obtidos por absorciometria de dupla energia de raios X</b>	
Escore de osso trabecular	3D Shaper
<b>Baseada em tomografia computadorizada</b>	
TC quantitativa periférica de alta resolução	TC de raios em cone de alta resolução
<b>Baseada em ultrassonografia</b>	
Ultrassonografia quantitativa	
<b>Testes laboratoriais</b>	
Formação óssea: Osteocalcina, Fosfatase alcalina óssea, N-terminal propeptides of type I procollagen (PINP) e C- terminal propeptides of type I procollagen (PICP)	
Reabsorção óssea: C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX-I), N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (NTX-I), C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases (CTX-MMP, ICTP), helical peptide 620-633 of the alpha1 chain, deoxypyridinoline (DPD) and isoform 5b of tartrate resistance acid phosphatase (TRACP5b)	
Outros: Wingless (Wnt) signaling pathway, Sclerostin (SOST), Dickkopf-1 (DKK-1), miRNAs (miR-103a-3p and miR-660-5p)	
<b>Métodos invasivos</b>	
Microindentação óssea	

A ferramenta de avaliação de risco de fraturas (*Fracture Risk Assessment tool – FRAX*), que incorpora fatores de risco clínicos e radiológicos para o contexto de avaliação de risco em 10 anos de fraturas de quadril e/ou osteoporóticas maiores, pode ser combinada ao resultado do TBS, o que pode levar a reclassificação de pacientes quanto ao seu risco e, possivelmente, com relação à indicação de terapias específicas para seu tratamento<sup>36</sup>.

A tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (*High-resolution peripheral quantitative computed tomography- HRpQCT*), técnica que permite a avaliação óssea em três dimensões no nível do rádio proximal e tibia distal, oferecendo parâmetros sobre a arquitetura trabecular óssea e propriedades estruturais dos compartimentos ósseos cortical e esponjoso, também é uma opção, apesar de sua disponibilidade limitada, altos custos e exposição à radiação ionizante, sendo predominantemente utilizada para pesquisa<sup>25,37</sup>.

Por fim, existem diversos biomarcadores ósseos disponíveis possivelmente úteis no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com osteoporose, tanto relacionados a formação óssea, como a osteocalcina (OC), a fosfatase alcalina óssea (FA óssea), a PINP (*N-terminal propeptides of type I procollagen*) e a PICP (*C-terminal propeptides of type I procollagen*), quanto a reabsorção óssea, como a CTX-I (*C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*), a NTX-I (*N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen*), a CTX-MMP (*C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases*), o peptídeo helicoidal 620-633 da cadeia alfa1, a DPD (*deoxypyridinoline*) e a TRACP5b (*isoform 5b of tartrate resistance acid phosphatase*)<sup>38</sup>.

Atualmente, os guidelines recomendam o uso da PINP e CTX como marcadores, respectivamente, de formação e reabsorção óssea, uma vez que eles podem ter utilidade clínica no processo de decisão terapêutica<sup>39</sup>.

#### 1.3.1. Escore de Osso trabecular (Trabecular bone score–TBS)

O escore de osso trabecular (Trabecular bone score - TBS) é um método que utiliza uma escala de pixels cinzas para avaliar a microarquitetura óssea com base nos dados coletados de imagens em duas dimensões, como as fornecidas por imagens da absorciometria de dupla energia de raios X (dual-energy X-ray absorptiometry– DXA), com correlações entre o TBS e parâmetros em três dimensões, sendo que maiores valores no escore indicam uma microestrutura mais forte e resistente contra fraturas, enquanto menores valores indicam maior fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas<sup>29,39</sup>.

Este método pode ser aplicado a superfícies ósseas pequenas ou irregulares, sendo portanto compatível com os dados fornecidos pela DXA, podendo inclusive ser aplicado retrospectivamente à realização desta e com dados estimados robustos e independentes de instrumentos específicos de DXA<sup>29,30</sup>.

O cálculo do TBS utiliza arquivos não processados contendo imagens da coluna lombar coletados por densitometria óssea da coluna lombar e processados por software próprio, o TBS iNsight Software da MedImaps, que pode ser instalado em computador ligado diretamente ao aparelho de densitometria óssea, ou de forma independente, expressando o TBS em valores sem unidade de medida a partir da inclinação da curva do variograma em um diagrama log-log da imagem bidimensional do osso trabecular na mesma região de interesse

do cálculo da aBMD, sendo que o valor representa a média dos valores encontrados de L1 a L4, dependendo da quantidade de pixels com diferentes tons de cinza e do quão diferente esses tons são entre si<sup>29,40</sup>.

Imagens com vários tons de cinza, mas com pequena diferença entre os tons resultam em valores maiores de TBS, representando microarquitetura normal, enquanto imagem com menor número de cinzas, mas com grande variação entre os tons, gera valores baixos de TBS, representando microarquitetura deteriorada<sup>29,40</sup>.

Cada redução de 1 desvio padrão no TBS está associado a aumentos de 20% a 50% no risco de fraturas por fragilidade em mulheres com estatus pós-menopausal de 30% a 50% de fratura osteoporótica em homens mais velhos<sup>41</sup>.

O TBS é útil para avaliar o risco de fratura na osteoporose secundária, principalmente em contexto de excesso de glicocorticoides (endógenos ou exógenos), aumentando a capacidade de predição de fratura da DMO avaliada pela DXA, apesar de ser influenciada pelo índice de massa corporal e composição corporal<sup>25,42</sup>.

Estudos realizados em pacientes com diabetes mellitus, com hiperparatireoidismo primário, em tratamento de neoplasia mamária, com transtornos autoimunes, em uso de esteróides sexuais, com doença renal crônica, com hemocromatose e síndromes relacionadas ao eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal como incidentalomas adrenais e na Síndrome de Cushing, demonstraram a utilidade do TBS em prever o risco de fraturas e/ou no acompanhamento do tratamento de osteoporose nesses pacientes<sup>30, 43,44</sup>.

#### 1.4. Alterações osteometabólicas na Síndrome de Cushing

A Doença de Cushing pode se manifestar inicialmente por fraturas por fragilidade que ocorrem em pacientes com densidade mineral óssea normal ou com osteopenia<sup>25</sup>.

Esses pacientes apresentam uma estimativa de prevalência de osteoporose entre 28% e 50%<sup>26</sup>, sendo que fraturas ósseas parecem ser mais prevalentes em homens<sup>10</sup>.

Um estudo dos Países Baixos demonstrou que o sexo masculino, a idade mais jovem e a menor duração dos sintomas são fatores de risco associados a menor DMO no diagnóstico<sup>45</sup>. Eles hipotizam que pacientes com formas mais leves de Síndrome de Cushing, e portanto com cursos mais insidiosos da doença e menos sintomas reconhecíveis, teriam uma maior duração de sintomas no diagnóstico<sup>45</sup>.

Fraturas por fragilidade no contexto de Doença de Cushing afetam mais as vértebras tóraco-lombares e arcos costais, são mais frequentemente assintomáticas e, portanto, subdiagnosticadas ou erroneamente diagnosticadas<sup>28</sup>.

O hipercortisolismo suprime os eixos GH-IGF-1 e hipotalâmico-hipofisário-gonadal, além de afetar a pulsatilidade do PTH, reduzindo a quantidade e a função de osteoblastos, expressos pela redução de OC, ALP e do metabolismo da vitamina D, levando à sua deficiência e resistência<sup>25,46</sup>.

O ACTH, por sua vez, estimula a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) e aumenta o inibidor de protease  $\alpha$ 2-macroglobulina, levando ao aumento da produção do fator de crescimento  $\beta$ , afetando diretamente os ossos através da redução da superfície necrótica no processo de osteonecrose avascular e promovendo a diferenciação de osteoblastos, sem ação deletéria direta à saúde óssea, o que justifica que pacientes com Doença de Cushing dependentes de ACTH apresentem menos perda óssea do que aqueles com Síndrome de Cushing por doença adrenal independente de ACTH<sup>25</sup>.

A utilização de exames convencionais e de novas ferramentas são importantes para a avaliação de pacientes com Síndrome de Cushing, uma vez que a prevalência de fraturas vertebrais morfométricas, usualmente assintomáticas, é relacionada ao hipercortisolismo, duração da doença e status gonadal, sendo associado a alterações da microarquitetura óssea, alcançando um patamar variável na Doença de Cushing entre 18% e 76% dos pacientes<sup>25</sup>.

Embora a ferramenta de avaliação de risco de fratura osteoporótica em 10 anos (*10 year osteoporotic fracture risk assessment tool* – FRAX) possa ser um recurso adicional na avaliação desses pacientes, não há um método de estratificação existente para situações de hipercortisolismo endógeno. Esse recurso é extrapolado em analogia a recomendação feita pela associação americana de reumatologia (*American College of Rheumatology*) que sugere, em seu guideline, aumentar o risco de fraturas maiores calculado pelo FRAX em 1,15 e o de risco de fratura de quadril em 1,2, se o paciente estiver em uso de glicocorticoides com dose maior ou igual a 7,5 mg de prednisona por dia<sup>47</sup>.

Em uma revisão narrativa, o melhor preditor de risco de fraturas por fragilidade em pacientes com Síndrome de Cushing de origem adrenal foi a dosagem do cortisol livre urinário em amostra de 24 horas, o que poderia indicar que a atividade da doença aja como um marcador importante<sup>42</sup>, sendo este negativamente associado a densidade óssea da coluna lombar em pacientes com Síndrome de Cushing ACTH independente<sup>48</sup>.

Estudos com TBS em pacientes com Doença de Cushing demonstraram uma degradação da microarquitetura óssea, pior em pacientes com atraso diagnóstico e que pode ser associada a maior risco de fraturas vertebrais<sup>25</sup>.

Adicionalmente, o TBS, particularmente afetado na Doença de Cushing, pode prever esse risco de maneira mais eficaz e mais célere quando comparado ao uso da avaliação isolada da DMO, uma vez que essas fraturas podem acontecer em pacientes com densidade mineral óssea baixa ou mesmo normal<sup>46,49</sup>.

Outras ferramentas para a avaliação da qualidade óssea são descritas na avaliação de pacientes com Doença de Cushing. Usualmente eles apresentam, quando avaliados com HR-pQCT: aumento da porosidade cortical; densidade mineral óssea volumétrica trabecular normal, volume ósseo trabecular normal, volume ósseo total normal, espessura trabecular normal, separação trabecular e DMO volumétrica cortical normais; redução da DMO volumétrica total e espessura cortical<sup>25</sup>.

A própria adiposidade vertebral, visualizada na gordura da medula óssea, medida por ressonância magnética por espectroscopia da coluna vertebral, é um marcador de fragilidade esquelética induzida por hipercortisolismo na Síndrome de Cushing e pode ter papel na avaliação diagnóstica do risco de fraturas<sup>50</sup>.

Os resultados de biomarcadores de reabsorção são menos consistentes: excreção urinária de hidroxiprolina (urinary excretion of hydroxyproline – HPro), DPD e NTX-I estão usualmente elevados, CTX-I usualmente normal ou discretamente elevado, ICTP sérico normal ou reduzido e CTX-I urinário reduzido<sup>51</sup>.

Pacientes com Doença de Cushing podem apresentar-se com redução dos biomarcadores de formação óssea<sup>24</sup>, sendo a OC geralmente o marcador mais confiável nesse contexto, enquanto as concentrações de PINP, PICP e FA óssea podem estar normais ou discretamente reduzidas<sup>51</sup>.

Porém, a avaliação da OC deve levar em consideração a influência de disglucemia, uma vez que altos valores de glicose estão associados a baixa OC<sup>52</sup>.

A maioria dos pacientes com Doença de Cushing afetados com osteoporose, após serem submetidos a ressecção tumoral, tendem a apresentar melhora significativa com aumento da densidade mineral óssea<sup>11</sup>.

O TBS também mostra sinais de melhora, até mais rapidamente do que a avaliação da própria DMO, bem como os marcadores de formação óssea<sup>42</sup>.

Após 1 ano do procedimento cirúrgico ocorre aumento dos marcadores de formação óssea, com um declínio posterior, similar (apesar de menos pronunciado) ao curso dos marcadores de reabsorção óssea<sup>11</sup>.

O risco de fraturas normaliza-se usualmente após 2 anos da cura da doença<sup>47</sup>.

O hipercortisolismo subclínico (foco na alteração bioquímica) ou menos grave (foco na apresentação clínica) é uma evidência bioquímica de anormalidade da secreção de cortisol sem as manifestações clássicas da Síndrome de Cushing, também é associada a fragilidade óssea, com redução da osteoblastogênese (marcada pelo aumento de PPRy2 e C/EBP, além de redução da Wnt/Beta-catenina), aumento da osteoclastogênese (marcada pelo aumento de M-CSF e da RANK-L, além de redução da OPG), além de modificações na modulação elástica de osteoclastos, atividade de 11BHS1 (relacionada ao envelhecimento) e da atividade da GR (HSP-90)<sup>53</sup>, tendo uma prevalência entre pacientes com osteoporose de 0,6% e 3,8%, mas alcançando 1,9% a 17,6% em pacientes com fraturas osteoporóticas<sup>54</sup>.

Devemos considerar também aspectos relacionados ao trato gastrointestinal e da composição corporal. O excesso de glicocorticoides leva a disbiose e vazamento da barreira intestinal, aumentando os níveis séricos de endotoxinas, sendo que tratamentos que tenham

como alvo a microbiota (como o *Lactobacillus reuteri*) melhorando a barreira intestinal podem prevenir a apoptose de osteócitos e osteoblastos mediados por glicocorticoides, suprimir Wnt10b e a osteoporose induzida por glicocorticoides<sup>25</sup>.

Além das alterações ósseas, pacientes com SC comumente apresentam obesidade ou sobrepeso, além de adiposidade visceral abdominal significativa e o uso da DXA para quantificação da massa adiposa abdominal permite a avaliação precisa e com alta acurácia desses parâmetros, demonstrando aumento do tecido adiposo visceral e redução da massa magra, achados potencialmente relacionados a aumento de risco cardiovascular, com possibilidade de melhora após remissão do hipercortisolismo<sup>55,56</sup>.

A obesidade está associada ao desenvolvimento de diversas morbidades como cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, acidentes vasculares encefálicos e lesão renal<sup>57</sup>.

É importante destacar que diversos fatores podem levar à obesidade, incluindo práticas e comportamentos alimentares inadequados (relacionados não apenas à quantidade de alimentos ingeridos, mas também a outros fatores como qualidade e horários de alimentação), a reduzida ou ausente prática de atividade física, fatores genéticos e epigenéticos, anormalidades neurogênicas e metabólicas, uso de substâncias (como alguns medicamentos que afetem o sistema nervoso central), entre outras<sup>57,58</sup>.

A Síndrome de Cushing é um quadro de saúde raro e com diversas interfaces que afetam direta ou indiretamente o metabolismo ósseo, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos, sendo importante desenvolver estudos sobre a saúde óssea nesses indivíduos.

## 2. OBJETIVOS

### 2. 1. Objetivos gerais

Analisar a qualidade óssea, utilizando o escore de osso trabecular (*trabecular bone score* – TBS) em pacientes com Síndrome de Cushing, acompanhados no ambulatório de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, comparados a grupo controle.

### 2. 2. Objetivos específicos

Comparar o TBS dos pacientes com Síndrome de Cushing com as de um grupo controle.

Comparar as características clínicas, antropométricas e a densidade mineral óssea (DMO) por densitometria dos pacientes com Síndrome de Cushing com as de um grupo controle.

Descrever a composição corporal avaliada por densitometria de corpo inteiro de um grupo de pacientes com Síndrome de Cushing, comparando-a com um grupo controle.

Determinar se o tempo e/ou a atividade da doença correlacionam-se com os dados densitométricos de TBS, DMO e composição corporal nos pacientes com Síndrome de Cushing.

Avaliar a influência do diabetes, hipogonadismo e obesidade no TBS, DMO e composição corporal em pacientes com Síndrome de Cushing comparando-os com o grupo controle.

Avaliar o risco de fratura calculado pelo FRAX com e sem o ajuste por TBS em pacientes com Síndrome de Cushing comparando-o com o do grupo controle.

### 3. MATERIAIS E METODOLOGIA

O estudo foi estruturado para responder a seguinte pergunta PICO: “Em pacientes com Síndrome de Cushing, o risco de alterações do TBS e da DMO são maiores do que em indivíduos sem Síndrome de Cushing?”

Após realização de revisão bibliográfica, foi desenhado um estudo transversal de base ambulatorial para avaliação de pacientes com Síndrome de Cushing comparados a um grupo controle pareado para sexo, idade, estado menopausal e IMC.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 44915221.2.0000.5149).

A população estudada foi composta por pacientes adultos (com 18 anos ou mais) com Síndrome de Cushing acompanhados no ambulatório do serviço de endocrinologia do HU-UFMG, que concordaram em fazer parte deste estudo e que assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para este fim (anexos I e II).

Foram excluídos pacientes com mais de cento e vinte quilogramas (devido à limitação de peso do dispositivo utilizado), gestantes e lactantes (ambos devido a risco aos pacientes relacionados à radiação), pacientes em uso atual de fármacos contra osteoporose ou nos dois anos anteriores à inclusão no estudo, assim como presença de outras doenças osteometabólicas (a fim de não gerar vieses de seleção).

Foi utilizada uma amostra de conveniência, contando com pacientes em seguimento no ambulatório.

Também foram estudados indivíduos sem Síndrome de Cushing, recrutados aleatoriamente nas dependências do HC-UFMG, que concordaram em fazer parte deste estudo e que assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para este fim, para compor grupo controle.

O presente estudo previu risco mínimo, pois a única intervenção realizada foi a densitometria para análise de DMO (já realizado rotineiramente no acompanhamento destes pacientes), acrescentada da análise de TBS e composição corporal, não acrescentando, portanto, riscos comparados ao acompanhamento clínico usual, podendo ocorrer apenas perda dos dados.

Os dados foram coletados por meio de realização de questionário estruturado e da avaliação de exames complementares, sendo registrado em instrumento de coleta de dados elaborado pelo próprio pesquisador (Anexo III).

Após seleção, foram preenchidos os questionários estruturados (Anexo I) com dados demográficos (idade, sexo, cor da pele), peso, altura, histórico familiar de fratura de quadril, presença de comorbidades, presença de tabagismo e/ou etilismo atual, tempo de doença considerando-se a época da instalação dos sintomas (quando disponível), data de diagnóstico, tratamentos atuais e prévios, histórico clínico de fraturas prévias, resultados de propeidéticas relevantes à Síndrome de Cushing e à fratura por fragilidade e, por fim, o cálculo do modelo FRAX.

Os exames de DXA para obtenção da DMO em coluna lombar e fêmur, TBS e composição corporal foram realizados no serviço de densitometria no Instituto Jenny Faria em colaboração com o Dr. Olívio Brito Malheiros. Obtivemos a DMO utilizando o densitômetro Discovery W (Hologic).

Para o diagnóstico de osteoporose, osteopenia, baixa densidade mineral óssea para a idade ou DMO normal, utilizou-se o menor score T ou Z da DMO de coluna lombar ou sítios femorais, de acordo com os critérios da Sociedade Internacional para Densitometria Clínica (The International Society For Clinical Densitometry – ISCD)<sup>24</sup>.

Mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos foram considerados com exame compatível com osteoporose quando o T-score era igual ou menor do que -2,5. T-score entre -1,0 e -2,5 foi classificado como baixa densidade mineral óssea ou osteopenia nessa população. T-score maior que -1,0 foi considerado como DMO normal. O Z-score foi utilizado para a definição de densidade óssea menor do que o esperado para a idade quando menor ou igual a -2,0 em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos.

O TBS foi calculado utilizando o software iNsign (v3.0.3), por técnica que analisa a variação dos pixels em níveis de cinza de imagens da DXA de coluna lombar. O TBS foi classificado como normal ( $>1,31$ ), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado ( $<1,23$ ), como proposto por McCloskey<sup>36</sup>.

Pacientes com IMC entre 18,5 e 24,9 foram considerados com IMC normal, entre 25 e 29,9 com sobrepeso e maior do que 29,9 como obesos.

Na avaliação corporal pela DXA, homens com FMI (*fat mass index*) entre 3 a 5,99 foram considerados com IMC normal, entre 6 a 8,99 com sobrepeso e 9 ou maior com obesidade. Para mulheres, resultados entre 5 a 8,99 foram considerados como com IMC normal, entre 9 a 12,99 com sobrepeso e 13 ou maior com obesidade<sup>35</sup>.

Os testes propedêuticos coletados de prontuários, quando disponíveis, foram: cortisol salivar (no momento do diagnóstico e na DXA), cortisolúria (no momento do diagnóstico e na DXA), cortisol pós 1 mg de dexametasona (no momento do diagnóstico e na DXA), cálcio, fósforo, 25-OH-vitamina D, PTH, TSH, creatinina, fosfatase alcalina total, sódio e potássio, função gonadal, glicemia jejum, HbA1c, radiografia de coluna lombar e torácica para avaliação de fraturas vertebrais, além de outros exames necessários para o seguimento da Síndrome de Cushing.

O modelo FRAX foi calculado para todos os pacientes do estudo maiores de 40 anos, conforme calculadora disponibilizada online no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO), em parceria com a Universidade de Sheffield, integrante da National Osteoporosis Society do Reino Unido, (disponível em: <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/>). Os riscos de fratura de fêmur e de fratura osteoporótica maior foram calculados com a inserção do dado de T-score da DMO de colo de fêmur e foram classificados como de risco alto ou baixo. O cálculo do FRAX foi feito com e sem a inclusão do TBS.

Foi utilizado como parâmetro de Síndrome de Cushing descompensada a presença de pelo menos um exame alterado de cortisol (urinário ou salivar ou pós supressão com dexametasona) na avaliação laboratorial mais recente disponível antes da realização da absorciometria.

A análise dos dados foi realizada por meio de programa estatístico (*International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences* – IBM SPSS) versão 29.0.2. Para descrever o perfil da população foram elaboradas tabelas de frequência (absoluta e percentual) para análise descritiva das variáveis categóricas.

Foi realizada avaliação de normalidade por Kolmogorov-Smirnov para as variáveis contínuas.

Foram obtidas medidas de posição (média, mediana, desvio padrão, valor máximo e valor mínimo) das variáveis contínuas. Foram criadas tabelas de frequências para as variáveis categóricas.

Foi realizado o teste de Levene para avaliar a homogeneidade de variância e posteriormente o teste t de Student para avaliar a diferença de média entre os grupos para variáveis contínuas com distribuição normal. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram avaliadas através do teste U de Mann-Whitney.

As correlações entre as variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste  $\chi^2$ (qui-quadrado) de Pearson e teste exato de Fisher.

Foi adotado o nível de significância de 5% (valor de p bicaudal  $<0,05$ ) para os testes estatísticos empregados.

#### 4. RESULTADOS

No total, foram realizados 51 exames de DXA, sendo 25 em pacientes com Síndrome de Cushing (grupo de casos) e 26 em indivíduos do grupo controle. A coleta dos exames iniciais ocorreu entre junho e novembro de 2021. No entanto, houve uma pausa na realização dos exames devido ao vencimento da licença do software utilizado para a obtenção do escore de osso trabecular (TBS), com retorno à coleta em maio de 2023, após a renovação do contrato, prosseguindo até janeiro de 2024.

Durante o processo, surgiram problemas técnicos relacionados ao hardware do computador utilizado para avaliação, laudo e armazenamento dos exames, o que resultou na perda de dados de 7 exames (5 do grupo Cushing e 2 do grupo controle). Além disso, 4 exames do grupo controle foram excluídos devido ao atendimento a critérios de exclusão: os pacientes informaram, posteriormente à realização dos exames, a presença de doenças osteometabólicas prévias ou o uso de tratamentos para osteoporose nos dois anos anteriores à avaliação.

Após essas exclusões, a análise foi realizada com 20 pacientes no grupo Cushing e 20 no grupo controle. Os resultados descritivos e as comparações entre os grupos estão apresentados nas Tabelas 4 a 7 e sumarizados abaixo.

A população do estudo foi predominantemente do sexo feminino (85%), autodeclarada branca (75%), com uma idade média de 42 anos. Em relação aos hábitos de vida, apenas 2 participantes (5%) eram tabagistas.

Entre os grupos, foi observada uma diferença significativa na prevalência de diabetes mellitus tipo 2 ( $p = 0,001$ ) e no uso de corticoides ( $p = 0,013$ ), conforme detalhado na Tabela 4.

Tabela 4: Uso de corticóide (prednisona*)		
	Grupo Cushing (n = 20)	Grupo Controle (n = 20)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona em qualquer dose no momento do exame	10 / 20 (50%)	2 / 20 (10%)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona 2,5 mg por dia no momento do exame	3 / 20 (15%)	0 (0%)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona 5 mg por dia no momento do exame	7 / 20 (30%)	2 / 20 (10%)
* Nenhum participante do estudo utilizava, durante o exame, outro glicocorticoide além da prednisona na posologia de 2,5 mg ou 5 mg por dia.		

No grupo Controle, 1 indivíduo apresentava Diabetes mellitus tipo 2 (5%), enquanto 11 indivíduos o apresentavam no grupo Cushing (55%).

No grupo Controle, 2 indivíduos faziam uso de glicocorticoides (10%) com objetivo de suplementação em contexto de insuficiência adrenal, enquanto 10 indivíduos utilizavam corticóides no grupo Cushing (50%), no momento da avaliação. No grupo Cushing, os pacientes em uso de prednisona, utilizavam uma dose média diária de 4,25 mg (mediana = 5 mg), para tratamento de insuficiência adrenal secundária em decorrência do tratamento cirúrgico da Doença de Cushing.

Nenhum dos participantes do estudo apresentava histórico pessoal ou familiar de fraturas por fragilidade, nenhum tinha diagnóstico de outra doença reumatológica ou ortopédica conhecida. Além disso, não houve diferença significativa entre os grupos em relação a sexo, idade, status menopausal ou hipogonadismo, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Estatísticas descritivas populacionais e comorbidades			
	Grupo Controle (n=20)	Grupo Cushing (n=20)	Valor p
Estatísticas descritivas populacionais			
Sexo feminino	17 (85%)	17 (85%)	1
Cor da pele branca	17 (85%)	13 (65%)	0,357
Idade (anos)	42,7 ± 12,01	41,35 ± 10,10	0,703
Comorbidades			
Histórico pessoal de fratura (por trauma)	4 (20%)	5 (25%)	0,705
Histórico pessoal de fratura (por fragilidade)	0 (0%)	0 (0%)	Não avaliado
Histórico familiar de fratura (por fragilidade)	0 (0%)	0 (0%)	Não avaliado
Menopausa *	2 (10%)	3 (15%)	0,889
Tabagismo	1 (5%)	1 (5%)	1
Diabetes mellitus tipo 2	1 (5%)	11 (55%)	<b>0,001</b>
Uso de corticóide	2 (10%)	9 (45%)	<b>0,013</b>
Hipogonadismo	1 (5%)	4 (20%)	0,151
SC por Doença de Cushing		16 (80%)	
Diagnóstico de Cushing (meses)		117,2 ± 73,78	
Diagnóstico de Cushing há 10 anos ou mais		8 (40%)	
Cushing em atividade		8 (40%)	
Tratamento clínico para a SC		10 (50%)	
Tratamento cirúrgico para a SC		16 (80%)	
* No grupo controle: 15 mulheres não apresentaram menopausa (75%), 2 mulheres apresentaram menopausa (10%) e 3 homens (15%). No grupo Cushing: 14 mulheres não apresentaram menopausa (70%), 3 mulheres apresentaram menopausa (15%) e 3 homens (15%).			

A maioria dos pacientes do grupo Cushing apresentava Doença de Cushing (80%), e a totalidade (80%) havia se submetido a tratamento cirúrgico para controle da doença. Além disso, 60% dos pacientes apresentavam Síndrome de Cushing fora de atividade no momento da avaliação. O tempo médio entre o diagnóstico da doença e a realização da DXA foi de 117,2 meses.

Quanto às diferenças na composição corporal, os grupos apresentaram peso e IMC semelhantes quando avaliados os dados antropométricos (tabela 6). No entanto, o diagnóstico de obesidade realizado pelos parâmetros fornecidos pela DXA foi significativamente mais prevalente nos pacientes com Síndrome de Cushing do que em controles ( $p = 0,027$ ).

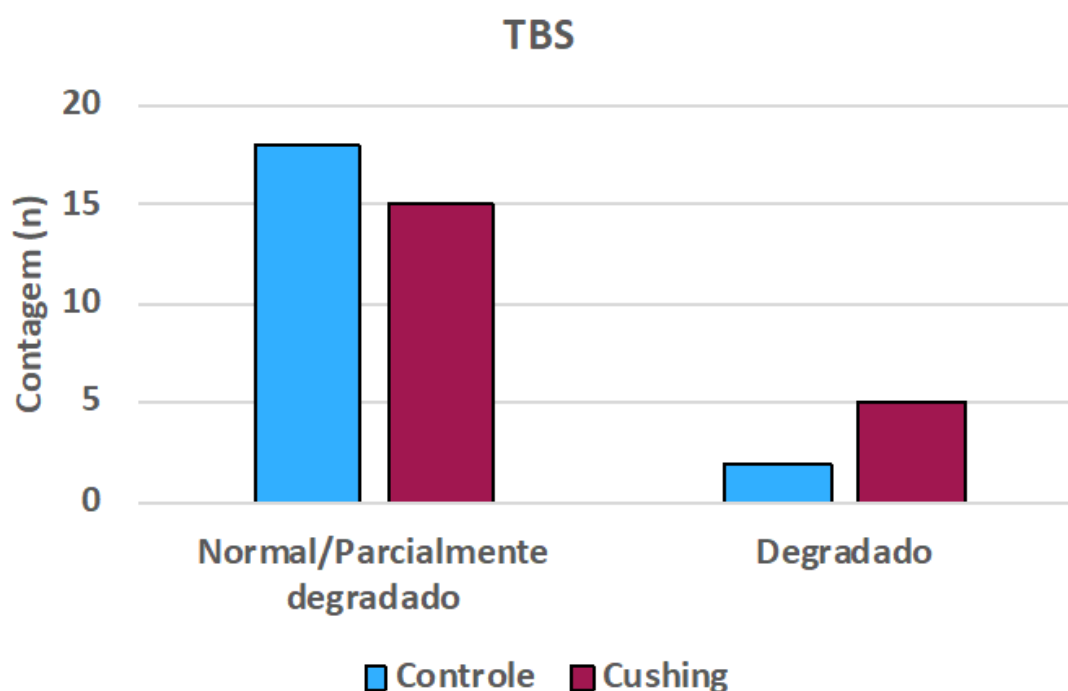
Tabela 6: Composição corporal			
	Grupo Controle (n=20)	Grupo Cushing (n=20)	Valor p
Composição corporal			
Peso (kg)	78,57 ± 18,01	77,62 ± 18,73	0,871
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,35 ± 5,75	30,47 ± 6,61	0,287
Obesidade pelo IMC	8 (40%)	12 (60%)	0,206
Obesidade pela DXA	6 (30%)	13 (65%)	<b>0,027</b>
Gordura (%)	40,7 ± 6,26	44,39 ± 7,24	0,093
Relação Massa Adiposa / Altura <sup>2</sup>	11,59 ± 3,73	13,56 ± 4,66	0,148
Relação Massa Magra / Altura <sup>2</sup>	16,43 ± 2,73	16,36 ± 2,56	0,934

Quando avaliada a média de TBS dos grupos estudados, houve uma tendência a um menor TBS nos pacientes com Síndrome de Cushing (1,285 ± 0,149) do que em Controles (1,362 ± 0,120;  $p = 0,081$ ) (tabela 7).

Tabela 7: Parâmetros de DMO, TBS e de risco de fratura pelo FRAX			
	Controle(n=20)	Cushing (n=20)	Valor p
Fêmur total			
DMO	1,001 ± 0,158	0,935 ± 0,114	0,138
T-score	0,3 ± 1,2	-0,1 ± 0,9	0,251
Z-score	0,7 ± 1,3	-0,1 ± 1,0	0,089
Colo do fêmur			
DMO	0,887 ± 0,155	0,812 ± 0,132	0,102
T-score	0,1 ± 1,3	-0,5 ± 1,0	0,127
Z-score	1,3 ± 1,3	-0,1 ± 1,1	0,049
Coluna lombar			
DMO	1,061 ± 0,158	0,907 ± 0,097	<b>0,001</b>
T-score	0,1 ± 1,3	-1,3 ± 0,9	<b>0,001</b>
Z-score	0,5 ± 1,5	-0,9 ± 1,0	<b>0,001</b>
Corpo total			
DMO	1,257 ± 0,108	1,153 ± 0,082	<b>0,001</b>
T-score	1,6 ± 1,1	0,4 ± 1,0	<b>0,001</b>
Z-score	1,4 ± 1,0	0,3 ± 0,9	<b>0,001</b>
DMO alterada <sup>1</sup>	1 (5%)	7 (35%)	<b>0,018</b>
Osteopenia	0 (0%)	3 (15%)	0,052
Baixa DMO ou Osteoporose	1 (5%)	4 (20%)	0,052
TBS	1,36 ± 0,11	1,28 ± 0,14	0,081
TBS alterado <sup>2</sup>	9 (45%)	10 (50%)	0,653
TBS degradado	2 (10%)	5 (25%)	0,025
FRAX <sup>3</sup> - Fratura Maior (%)	0,99 ± 0,6	1,24 ± 0,71	0,210
FRAX – Fratura de quadril (%)	0,09 ± 0,13	0,16 ± 0,24	0,383
FRAX - FM corrigido com TBS (%)	1,3 ± 0,88	1,69 ± 0,86	0,144
FRAX - FQ corrigido com TBS (%)	0,1 ± 0,12	0,16 ± 0,18	0,331
<sup>1</sup> DMO alterada = baixa DMO ou osteoporose ou menor do que o esperado para a idade			
<sup>2</sup> TBS alterado = parcialmente degradado ou degradado			
<sup>3</sup> n do grupo controle 13; n do grupo Cushing 11			

Observou-se uma maior frequência de TBS degradado em pacientes com Síndrome de Cushing (25%) em comparação com o grupo controle (10%). Quando os indivíduos com TBS normal e parcialmente degradado foram agrupados e comparados aos pacientes com TBS degradado, a frequência de TBS degradado foi estatisticamente maior nos pacientes com Síndrome de Cushing ( $p = 0,025$ ; Figura 3).

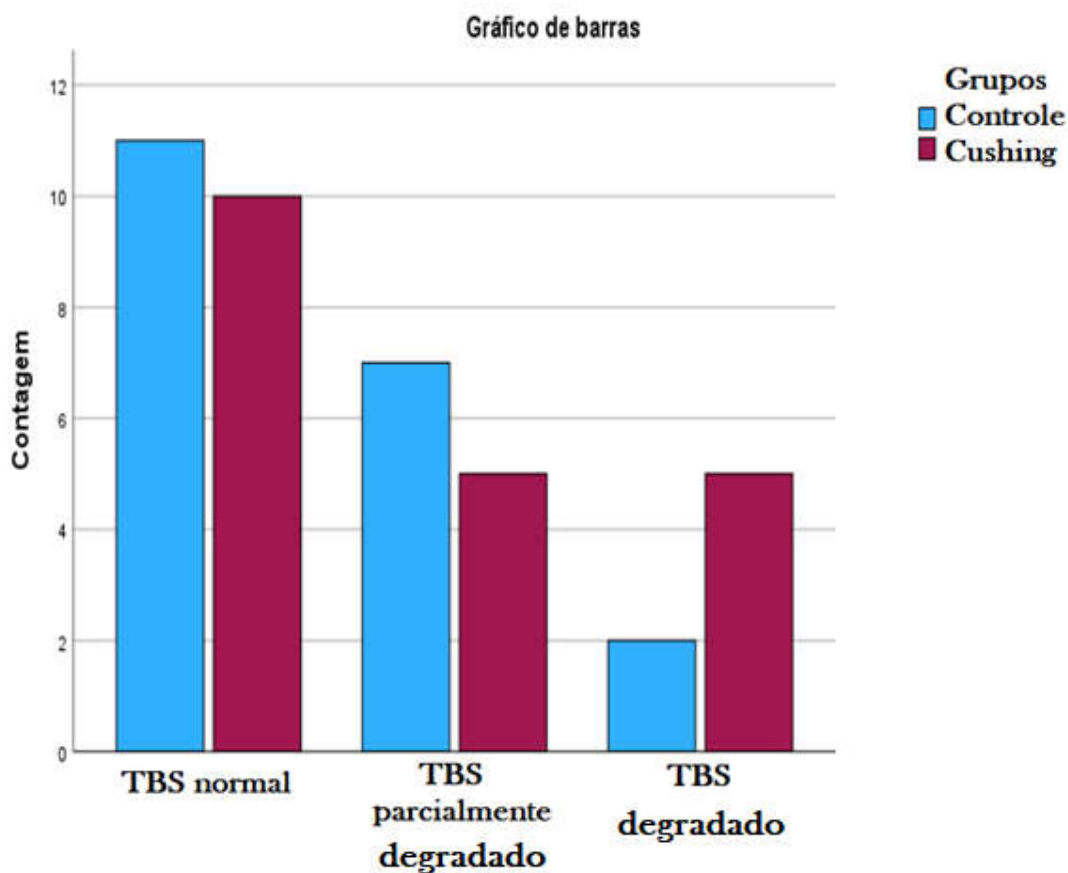
Figura 3: Distribuição das frequências de TBS normal associado a TBS parcialmente degradado ou TBS degradado em casos e controles ( $p=0,025$ ).



TBS normal ( $>1,31$ ), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado ( $<1,23$ ).

Quando avaliadas as três categorias de TBS, a distribuição entre os grupos foi semelhante, apesar de notar-se uma tendência a maior prevalência de TBS degradado na Síndrome de Cushing e maior frequência de TBS normal ou parcialmente degradado no grupo controle (p= 0,076; Figura 4). Essas análises se mantiveram consistentes mesmo quando feitas com a exclusão de homens ou de participantes com IMC maior que 37kg/m<sup>2</sup>.

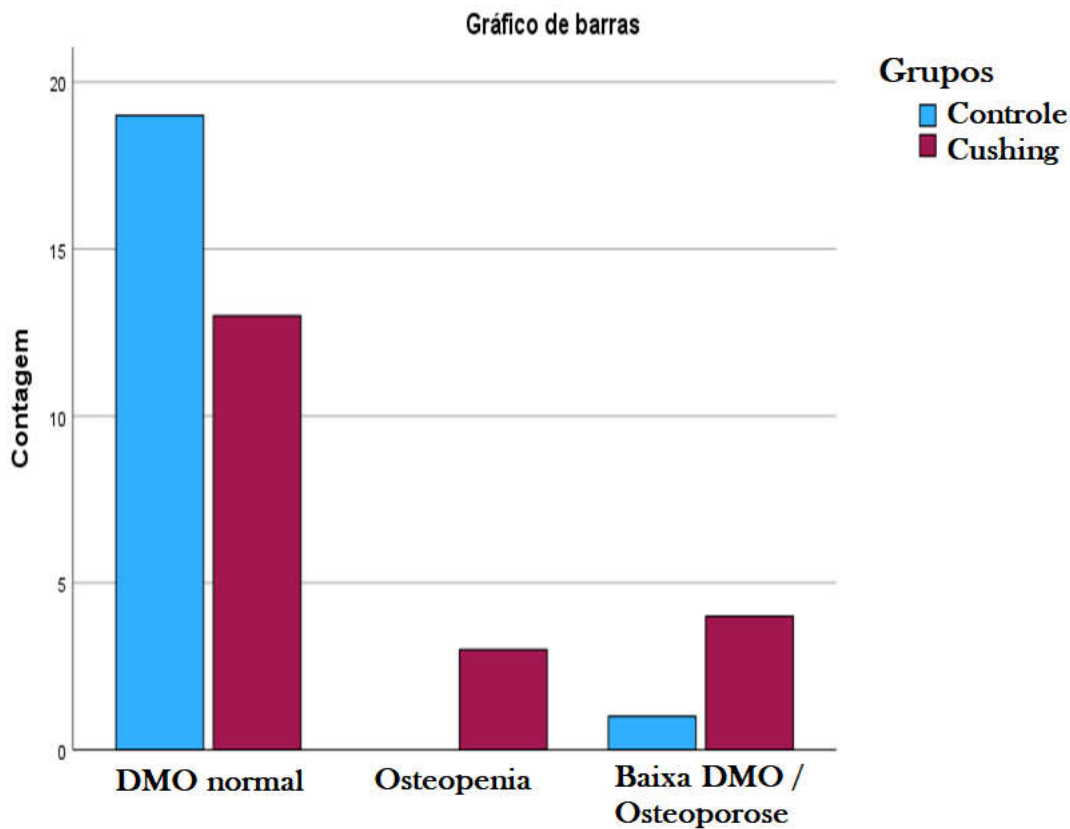
Figura 4 – Distribuição das frequências de TBS normal, parcialmente degradado ou degradado em casos e controles (p = 0,076).



TBS normal (>1,31), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado (<1,23).

Quanto aos resultados da DMO, os pacientes com Síndrome de Cushing apresentaram média de DMO, T-score e Z-score significativamente mais baixos na coluna lombar e no corpo total em comparação com os controles ( $p = 0,001$  para todas as comparações) (Tabela 6). Na avaliação de fêmur total e colo do fêmur, as médias de DMO e T-score foram semelhantes entre os dois grupos. No entanto, observou-se uma tendência para redução do Z-score nos pacientes com Síndrome de Cushing, em comparação com os controles, em ambos os sítios femorais (Tabela 6). Quando os pacientes foram classificados quanto à DMO, considerando o menor valor de T-score ou Z-score entre coluna lombar e sítios femorais, a depender da faixa etária e status menopausal, houve diferença significativa entre os grupos na distribuição das classificações ( $p=0,004$ ). Pacientes com Síndrome de Cushing tiveram maior frequência de osteoporose/baixa massa óssea esperada para idade e de osteopenia, enquanto pacientes do grupo Controle tiveram maior frequência de DMO normal (Figura 5).

Figura 5 – Distribuição das frequências de DMO normal, osteopenia, baixa DMO para idade e osteoporose entre casos e controles ( $p = 0,004$ ).



DMO normal (T-score maior do que -1 ou Z-score maior do que -2).

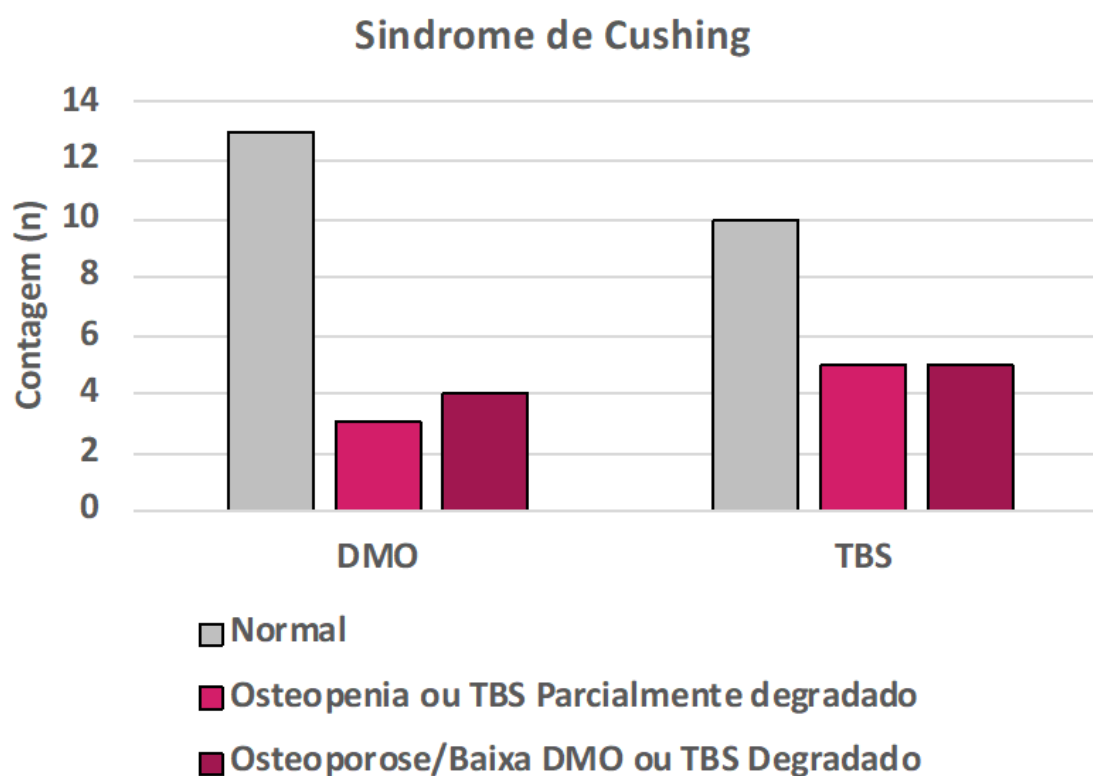
Osteopenia (T-score entre -1,0 e -2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Baixa DMO para idade ( Z-score menor ou igual a -2,0 em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos).

Osteoporose (T-score igual ou menor do que - 2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Foi então realizada a comparação entre a classificação por categorias de DMO e de TBS entre os pacientes com Síndrome de Cushing. Estes resultados demonstraram uma menor frequência de TBS normal do que DMO normal nesse grupo de pacientes. Da mesma forma, a prevalência de TBS degradado ou parcialmente degradado foi maior em pacientes com Cushing do que a prevalência de osteopenia ou osteoporose/baixa DMO para idade (figura 6).

Figura 6 – Distribuição de frequências de categorias de DMO e TBS no Grupo Cushing (p = 0,321).



DMO normal (T-score maior do que -1 ou Z-score maior do que -2).

Osteopenia (T-score entre -1,0 e -2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Baixa DMO para idade ( Z-score menor ou igual a -2,0 em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos).

Osteoporose (T-score igual ou menor do que - 2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

TBS normal (>1,31), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado (<1,23).

A avaliação de risco de fratura osteoporótica maior e de fratura de quadril pelo FRAX foi realizada nos 24 indivíduos com idade superior a 40 anos (13 do grupo controle e 11 do grupo Cushing), não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 6). Nenhum dos pacientes foi classificado como tendo alto risco de fratura maior ou fratura de quadril nos cálculos com a inserção do dado de T-score da DMO de colo de fêmur. Esse achado manteve-se após o ajuste para TBS, exceto para 1 paciente do grupo Cushing que cujo risco de fratura de quadril foi ajustado de baixo para alto após correção com TBS.

Nas análises de subgrupo, foram avaliados pacientes que convivem com e sem diabetes tipo 2 (DM2) dentro do grupo Cushing. Foram identificados 11 pacientes com DM2 e 9 sem a doença e não houve diferença significativa entre os subgrupos nos diversos parâmetros avaliados.

Quando se comparou pacientes com Síndrome de Cushing e DM2 com pacientes do grupo controle, os grupos também foram semelhantes quanto às características clínicas, antropométricas, parâmetros de composição corporal e de DMO de sítios femorais. No entanto, os parâmetros de DMO de coluna lombar e de corpo total foram significativamente menores em pacientes com Cushing e DM2 em comparação com o controle. Da mesma forma, o TBS foi significativamente menor em pacientes com Síndrome de Cushing e DM2 ( $1,240 \pm 0,179$ ;  $p = 0,014$ ) do que em controles ( $1,362 \pm 0,120$ ;  $p = 0,030$ ).

Quando avaliados pacientes com menos ou mais de 10 anos de diagnóstico de Síndrome de Cushing e aqueles com Cushing inativo ou em atividade, não houve diferença entre os parâmetros de DMO e de TBS entre os subgrupos. Da mesma forma, TBS e parâmetros de DMO foram semelhantes entre aqueles com mais de 10 anos de Cushing e grupo Controle, assim como entre pacientes com Cushing ativo e controles.

O participantes também foram divididos quanto à presença ou não de obesidade definida pelo IMC, tanto no grupo controle, como no grupo com Síndrome de Cushing. Os resultados clínicos e de parâmetros ósseos são apresentados na tabela 8. Como esperado, pacientes com Síndrome de Cushing tem médias mais baixas nos parâmetros de DMO e de TBS do que pacientes controles, dentro dos respectivos subgrupos com e sem obesidade.

Tabela 8: Parâmetros clínicos, de DMO e TBS em subgrupo de pacientes com e sem obesidade				
	Grupo controle sem obesidade (n = 12)	Grupo controle com obesidade (n = 8)	Grupo Cushing sem obesidade (n = 8)	Grupo Cushing com obesidade (n = 12)
Idade (anos)	41,83±10,78	44,00±14,36	39,88±8,68	42,33±11,21
Sexo feminino	12 (100%)	5 (62,5%)	8 (100%)	9 (75%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,45±2,76 *	34,23±3,54 *	24,19±3,49 *	34,66±4,47 *
Coluna lombar				
DMO	1,000±0,148 *	1,151±0,138 *#	0,890±0,101	0,919±0,096 #
T-score	-0,3±1,3 #	0,7±1,2 #	-1,5±0,9 #	-1,1±0,8 #
Z-score	0,0±1,4	1,2±1,4 #	-1,1±0,9	-0,8±1,1 #
Femur total				
DMO	0,929±0,145	1,110±0,109 #	0,873±0,104 *	0,977±0,104 #
T-score	-0,1±1,2	0,9±0,9	-0,4±1,0	0,1±0,8
Z-score	0,3±1,3	1,3±1,0 #	-0,3±0,9	0,4±0,9 #
Colo do fêmur				
DMO	0,808±0,121 *	1,007±0,123 *	0,752±0,110	0,853±0,134
T-score	-0,4±1,2 *	0,8±1,0 *	-1,1±0,8 *	-0,1±0,9 *
Z-score	0,1±1,2 *	1,6±1,1 #	-0,6±0,9	0,3±1,1 #
Corpo total				
DMO	1,215±0,100 *	1,321±0,096 *#	1,128±0,085	1,170±0,079 #
T-score	1,5±1,1 #	1,8±1,1 #	0,1±1,1 #	0,6±0,9 #
Z-score	1,1±1,0	1,8±1,0 #	0,2±1,0	0,4±0,9 #
TBS	1,358±0,123	1,368±0,124	1,353±0,093	1,241±0,168
* p < 0,05 na comparação com e sem obesidade, dentro do mesmo subgrupo				
# p < 0,05 na comparação com e sem Síndrome de Cushing, dentro do mesmo subgrupo de IMC				

Além disso, os parâmetros de DMO são maiores nos pacientes com obesidade do que naqueles sem obesidade, dentro do grupo Controle e dentro do grupo Cushing. Algumas dessas diferenças atingiram significância estatística (tabela 8). Em contraste com os resultados de DMO, a média de TBS foi menor em pacientes com obesidade e Síndrome de Cushing, do que naqueles com Cushing e sem obesidade.

Na avaliação do grupo com Síndrome de Cushing, conforme apresentada na Tabela 9 e sumarizada a seguir, pacientes com doença em atividade, quando comparados com pacientes doença controlada, apresentaram maior relação massa magra por altura ao quadrado ( $p = 0,024$ ) e tendência a maiores valores de IMC, relação massa adiposa por altura ao quadrado e da DMO e menores valores do TBS, embora essas diferenças não tenham atingido significância estatística.

Tabela 9: Outros achados			
<b>Diabetes mellitus</b>	p	Diferença média	IC
TBS	0,014	0,116	0,025 a 0,206
<b>Obesidade pela DXA</b>	p	Diferença média	IC
DMO de fêmur total	0,014	-0,107	-0,190 a -0,023
<b>Obesidade pelo IMC</b>	p	Diferença média	IC
DMO de fêmur total	0,004	-0,124	-0,205 a -0,042
<b>Realização de tratamento clínico</b>	p	Diferença média	IC
DMO da coluna lombar	0,04	-0,087	-0,171 a -0,004
<b>Realização de tratamento cirúrgico</b>	p	Diferença média	IC
TBS	0,001	-0,24	-0,377 a -0,109

Quando os pacientes do grupo com Síndrome de Cushing foram submetidos a tratamento cirúrgico, eles apresentaram maiores valores de TBS ( $p = 0,001$ ). Por outro lado, os pacientes que receberam tratamento farmacológico em algum momento apresentaram maiores valores de DMO lombar ( $p = 0,04$ ).

Pacientes que convivem com diabetes mellitus tipo 2 apresentaram TBS pior do que pacientes que não têm a doença ( $p = 0,014$ ). Já pacientes com obesidade (pelo IMC ou na avaliação com a DXA) apresentaram maior DMO em fêmur total ( $p = 0,004$  e  $p = 0,014$ , respectivamente).

## 5. DISCUSSÃO

Esse estudo utilizou dados da DXA para avaliar a qualidade óssea de pacientes com Síndrome de Cushing, comparados a um grupo Controle, com o achado de redução significativa de DMO por DXA, T-score e Z-score de coluna lombar e corpo total em pacientes com Síndrome de Cushing em relação a controles.

Encontrou-se ainda uma tendência à redução do TBS em pacientes com Síndrome de Cushing e uma frequência significativamente maior de TBS degradado em pacientes com Síndrome de Cushing e de valores de TBS normais e parcialmente degradados em pacientes do grupo Controle. Pacientes com Síndrome de Cushing também tiveram maior proporção de osteoporose ou baixa massa óssea para a idade quando comparados ao grupo controle.

Entre os pacientes com Síndrome de Cushing, houve um número maior de pacientes com TBS alterado (TBS degradado ou parcialmente degradado), do que o número de pacientes com alteração da DMO (osteoporose, baixa massa óssea para idade ou osteopenia). Apesar desta distribuição não ter sido estatisticamente diferente, esse dado sugere que, entre os pacientes com Cushing, o TBS pode ser uma ferramenta sensível para identificar redução da qualidade óssea.

Em análises de subgrupo, não houve diferença nos parâmetros ósseos entre os pacientes com Síndrome de Cushing ativa ou inativa ou naqueles com mais ou menos tempo de diagnóstico.

A presença de DM2 foi significativamente maior entre os pacientes com Síndrome de Cushing e esses pacientes tiveram uma redução do TBS e da DMO de coluna lombar e de corpo total em comparação ao grupo controle. Essa redução do TBS em pacientes com DM2 foi demonstrada anteriormente por vários estudos, mas em pacientes sem Síndrome de Cushing<sup>59,60</sup>. Por outro lado, estudos prévios observaram aumento da DMO em pacientes com DM2 em relação a pessoas sem DM2<sup>61</sup>. Neste estudo, encontrou-se o oposto em pacientes com Síndrome de Cushing e DM2, com redução da DMO nesta população, indicando que esse aumento da DMO em DM2 desaparece naqueles com hipercortisolismo associado.

Com relação à interação entre obesidade e Síndrome de Cushing, observou-se aumento da DMO em pacientes com obesidade, em comparação a indivíduos sem obesidade, tanto no grupo controle, como no grupo Cushing. De maneira oposta, os pacientes com obesidade e Síndrome de Cushing, tiveram menor TBS que aqueles com Síndrome de Cushing, mas sem

obesidade. Esse aumento de DMO em pessoas com obesidade foi previamente demonstrado em pacientes sem Síndrome de Cushing. Por outro lado, essa redução de TBS mais pronunciada em pacientes com Síndrome de Cushing e obesidade, e de maneira oposta ao achado de DMO, não havia sido observada previamente na literatura. Esses dados indicam que, em pacientes obesos com hipercortisolismo associado, o aumento da DMO não está relacionado com um aumento do TBS.

Apenas 6 artigos publicados foram encontrados em busca na biblioteca do Pubmed descrevendo avaliação de TBS em pacientes com Síndrome ou Doença de Cushing, a tabela 10 resume esses achados.

Tabela 10: Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 1 de 2)		
Ferrau, 2023 <sup>44</sup>	30 pacientes com SC em atividade	Sem grupo controle
	Pacientes com fraturas vertebrais (56,7%) apresentaram menor BMD T-score (p. 0,012) e TBS (p = 0,004)	
Vinolas, 2018 <sup>62</sup>	53 pacientes com SC em atividade; 39 pacientes com secreção de cortisol autônoma leve; 18 pacientes com incidentalomas adrenais não secretores	Sem grupo controle
	Pacientes com SC apresentaram osteoporose pela DMO e degradação da microarquitetura pelo TBS em 24% e 43%, respectivamente. Fraturas por fragilidades foram associadas a baixo TBS (p < 0,01).	
Batista, 2019 <sup>9</sup>	10 pacientes com DC, não especificados quanto a atividade da doença	2 grupos controles, um com 27 pacientes pareados por idade e altura e 16 controles pareados por idade, altura e IMC;
	Pacientes com DC apresentaram menor DMO lombar do que o grupo pareado para idade altura e IMC, mas não do que o grupo pareado apenas por idade e altura. Pacientes com DC apresentaram TBS menor do que os grupos controles.	
Legenda: SC = Síndrome de Cushing; DC = Doença de Cushing; IMC = índice de massa corporal.		

Tabela 10: Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 2 de 2)		
Belaya, 2015 <sup>63</sup>	182 pacientes com SC em atividade	Sem grupo controle
	Pacientes com SC apresentaram fraturas em 44,5% dos casos; O único preditor de fraturas identificado foi o nível de cortisol urinário livre em amostra de 24h.	
Boro, 2023 <sup>64</sup>	40 pacientes com DC em atividade	40 controles
	Pacientes com DC apresentaram menor TBS, DMO lombar, DMO femoral e DMO de quadril comparado aos controles ( $p < 0,001$ ).	
Stachowska, 2021 <sup>49</sup>	19 pacientes com SC	36 controles
	Pacientes com SC ativa apresentaram mais resultados de TBS degradado ( $p = 0,0002$ ) e maior risco de fratura osteoporótica avaliada pelo FRAX do que controles ( $p = 0,03$ para fratura de quadril; $p < 0,0001$ para fraturas osteoporóticas maiores).	
Legenda: SC = Síndrome de Cushing; DC = Doença de Cushing; IMC = índice de massa corporal.		

No estudo de Ferrau e colaboradores<sup>44</sup>, 30 pacientes admitidos entre 2015 e 2021 com Síndrome de Cushing endógena ativa foram avaliados quanto a fraturas vertebrais, DMO e TBS utilizando dados de DXA.

A presença de fratura vertebral foi encontrada em 17 pacientes (56,7%), sendo que 18 pacientes (60%) apresentavam alteração do TBS, comparado a 50% no presente estudo.

No estudo de Vinolas e colaboradores<sup>62</sup>, 53 pacientes com Síndrome de Cushing em atividade ou secreção de cortisol autônoma leve foram avaliados entre 2006 e 2017, sendo que 15,1% apresentava alteração de TBS e DMO, 28,3% apresentava alteração apenas no TBS e 9,4% apenas na DMO. Fraturas por fragilidade foram identificadas em 16,3% dos pacientes.

Diferente do estudo de Vinolas e colaboradores, o presente estudo encontrou prevalência maior de TBS degradado (25%) e de TBS alterado (50%), sem diferença entre os pacientes com e sem atividade da doença.

No estudo brasileiro realizado por Batista e colaboradores<sup>9</sup>, 10 indivíduos do sexo feminino com Doença de Cushing foram estudados juntamente com 45 indivíduos do sexo feminino no grupo controle (16 desses pareados por idade, altura, IMC e sexo).

Naquele estudo, o grupo com Doença de Cushing apresentou DMO em coluna lombar menor do que o do grupo pareado mas similar ao grupo controle geral. Não houve diferença significativa da DMO do colo femoral ou quadril, mas o TBS do grupo de pacientes com Cushing foi menor do que o dos grupos controles.

No estudo de Stachowska e colaboradores<sup>49</sup>, 19 pacientes com Síndrome de Cushing e 36 controles foram avaliados quanto a DMO, TBS e FRAX. Os pacientes com Síndrome de Cushing apresentaram menor TBS, maior risco de fratura em 10 anos para quadril e fratura osteoporótica maior.

No estudo de Belaya e colaboradores<sup>63</sup>, 182 pacientes com Síndrome de Cushing endógena em atividade foram avaliados com o objetivo de identificar fatores de risco para fraturas por fragilidade. Foram realizados DXA para avaliação de DMO e TBS, além da dosagem de cortisol urinário livre. Fraturas foram identificadas em 44,5% dos pacientes, mas apenas a dosagem de cortisol urinário livre foi estatisticamente relevante para a identificação deste risco.

No estudo de Boro e colaboradores<sup>64</sup>, 40 pacientes do sexo feminino com Síndrome de Cushing endógena ativa e 40 controles pareados por sexo e idade foram submetidos a DXA para avaliação de DMO e TBS. As pacientes do grupo com Síndrome de Cushing, apresentaram resultados estatisticamente significativos demonstrando menor DMO avaliada na coluna lombar mas não no rádio. Também apresentaram menor TBS do que as pacientes do grupo controle.

Além disso, na revisão sistemática de Radecka e Lubkowska<sup>35</sup> foi demonstrado que a Síndrome de Cushing é caracterizada por redução da massa magra associada a perda de massa muscular, características da sarcopenia, e obesidade central.

Como limitações desse estudo, temos a amostra pequena, ocorrida devido a raridade da doença e limitações logísticas do estudo. A ausência de diferença estatisticamente

significativa entre os grupos na análise de TBS (o que ocorreu em alguns dos trabalhos citados acima), mas com um valor p tendendo a ser significativo, indica que um aumento do número de participantes poderia resultar em diferença significativa entre os grupos. Os participantes relataram ausência de fratura prévia por fragilidade, mas não foram realizados exames de imagem de coluna que nos permitiriam identificar a prevalência de fraturas vertebrais morfológicas. Não foi possível correlacionar TBS ou DMO com fraturas clínicas, devido à ausência deste desfecho entre os pacientes incluídos. A presença de um grupo heterogêneo, com homens e mulheres, na pré e pós menopausa, poderia dificultar a análise dos dados. No entanto, os grupos Cushing e Controle foram semelhantes em idade, sexo e status menopausal, reduzindo essa limitação. Por fim, a inclusão de pacientes com IMC maior que 37 kg/m<sup>2</sup> pode ser considerada uma limitação, uma vez que não se recomenda a avaliação de TBS neste grupo de pacientes. No entanto, optou-se pela inclusão deste grupo, devido à alta prevalência de obesidade grave entre pacientes com Síndrome de Cushing, a inclusão de pacientes semelhantes no grupo Controle e, mais importante, os resultados de TBS foram semelhantes quando esse grupo foi excluído da análise.

Por outro lado, o estudo tem qualidades dignas de nota. Foi realizada avaliação densitométrica completa dos participantes, com avaliação de composição corporal, densidade mineral óssea e TBS, além de questionário amplo, permitindo a identificação de fatores clínicos que influenciam o risco de fratura e que permitem estimar esse risco através do FRAX. A inclusão de grupo controle pareado para os principais confundidores também é uma vantagem desse estudo. A inclusão de pacientes com e sem Síndrome de Cushing ativando o desenho do estudo, bem como pacientes com diferentes tempos de diagnóstico, permitiu a avaliação da influência da atividade e do tempo de doença nos parâmetros investigados.

## 6. CONCLUSÃO

A avaliação da saúde osteometabólica de pacientes com Síndrome de Cushing é fundamental para identificar aqueles com maior risco de fratura, que necessitam de intervenção farmacológica para prevenção deste desfecho que pode aumentar a morbimortalidade desses pacientes. Considerando que a avaliação isolada da saúde óssea pela DMO pode não ser suficiente para predição adequada de risco de fratura por fragilidade, a realização de métodos complementares, como o TBS, são importantes e podem aumentar a capacidade de predição fratura nesta população. Este estudo demonstrou que pacientes com Síndrome de Cushing têm redução de densidade mineral óssea em coluna lombar e corpo total, mas não encontrou maior risco de fratura pelo FRAX e maior prevalência de fraturas clínicas por fragilidade. O TBS, apesar de ter demonstrado uma tendência à redução em pacientes com Síndrome de Cushing, não se mostrou mais sensível, neste estudo, que a DMO. Apesar de ser um desafio, considerando a raridade e heterogeneidade da doença, é necessária a realização de mais estudos, com maior número de indivíduos, que investiguem a saúde óssea e outros parâmetros que permitam aumentar a predição de fratura nesses pacientes, permitindo o tratamento em tempo oportuno, evitando mais essa complicação em indivíduos com Síndrome de Cushing.

## REFERÊNCIAS

- 1 – Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913–27. Published Online May 22, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
- 2 – Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, et al. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2020, 105(3):1–11. doi:10.1210/clinem/dgz136
- 3 – Millar RP, Karavitaki N, Kastelan D. Cushing's syndrome update: 100 years after Minnie G. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13167. <https://doi.org/10.1111/jne.13167>
- 4 – Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 34 (2020) 101380. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101380>
- 5 – Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. *Lancet* 2023; 402: 2237–52. November 17, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01961-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01961-X)
- 6 – Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*. 2023;330(2):170-181. doi:10.1001/jama.2023.11305
- 7 – OpenStax College. Illustration from Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013. A utilização deste arquivo é regulada nos termos da licença Creative Commons Atribuição 3.0 Unported.
- 8 – Simon J, Theodoropoulou M. Genetics of Cushing's disease. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13148. <https://doi.org/10.1111/jne.13148>
- 9 – Batista SL, de Araújo IM, Carvalho AL, et al. Beyond the metabolic syndrome: Visceral and marrow adipose tissues impair bone quantity and quality in Cushing's disease. *PLoS ONE* 2019 14(10): e0223432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223432>
- 10 – Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: Data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13114. <https://doi.org/10.1111/jne.13114>
- 11 – Braun LT, Vogel F, Reincke M. Long-term morbidity and mortality in patients with Cushing's syndrome. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022;34:e13113. <https://doi.org/10.1111/jne.13113>

- 12 – Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin N Am* 47 (2018) 259–273. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.001>
- 13 – Webb SM, Valassi E. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary* (2022) 25:768–771. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01245-9>
- 14 – Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 34 (2020) 101381. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101381>
- 15 – Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* (2018) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>
- 16 – Castinetti F, Nieman LK, Reincke M, Newell-Price J. Approach to the Patient Treated with Steroidogenesis Inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jul; 106(7): 2114–2123. Published online 2021 Mar 2. doi: 10.1210/clinem/dgab122
- 17 – Niwczyk O, Grymowicz M, Szczesnowicz A, et al. Bones and Hormones: Interaction between Hormones of the Hypothalamus, Pituitary, Adipose Tissue and Bone. *Int. J. Mol. Sci.* 2023,24, 6840. <https://doi.org/10.3390/ijms24076840>
- 18 – Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2021. Chapter 76, Pituitary Hormones and Their Control by Hypothalamus; p. 929-940.
- 19 – Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev.* 2018 Aug 1;39(4):440-488. doi: 10.1210/er.2018-00005.
- 20 – Chiodini I, Falchetti A, Merlotti D, Eller CV, Gennari L. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* 2020. DOI: 10.1080/17446651.2020.1772051
- 21 – Amin U, McPartland A, O'Sullivan M, Silke C. An overview of the management of osteoporosis in the aging female population. *Women's Health.* 2023. Volume 19: 1–11. DOI: 10.1177/174550572311766
- 22 – Dovjak P, Föger-Samwald U, Konrad M, Bichler B, Pietschmann P. Secondary confounders of osteoporotic hip fractures in patients admitted to a geriatric acute care

department. *Z Gerontol Geriat* 2015 Oct;48(7):633-40. doi: 10.1007/s00391-014-0821-8. Epub 2014 Nov 25.

23 – Tarrant SM, Balogh ZJ. The Global Burden of Surgical Management of Osteoporotic Fractures. *World J Surg.* 11 Feb 2020. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05237-y>

24 – The International Society for Clinical Densitometry. Adult Official Positions. 2019. Disponível em <https://iscd.app.box.com/s/5r713cfzvf4gr28q7zdcg2i7169fv86>

25 – Uygur MM, Frara S, di Filippo L, Giustina, A. New tools for bone health assessment in secreting pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab.* 2023 Apr; 34(4):231-242. doi: 10.1016/j.tem.2023.01.006.

26 – Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):353-365. doi: 10.1038/s41574-022-00649-8.

27 – Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):519-548. doi: 10.1210/er.2018-00097.

28 – Frara S, Allora S, di Filippo L, et al. Osteopathy in mild adrenal Cushing's syndrome and Cushing disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar;35(2):101515. doi: 10.1016/j.beem.2021.101515.

29 – Hans D, Goertzen AL, Krieg M, Leslie WD. Bone Microarchitecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 11, November 2011. DOI: 10.1002/jbmr.499

30 – Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, et al. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2014. DOI 10.1007/s12020-014-0280-4.

31 – Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1404-9. doi: 10.1007/s00198-006-0135-9. Epub 2006 May 13.

32 – Leslie WD, Orwoll ES, Nielson CM, et al. Estimated lean mass and fat mass differentially affect femoral bone density and strength index but are not FRAX independent risk factors for fracture. *Clinical Trial J Bone Miner Res.* 2014 Nov;29(11):2511-9. doi: 10.1002/jbmr.2280.

- 33 – Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. 2004 Aug;35(2):375-82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024.
- 34 – Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res.* 1992 Feb;7(2):137-45. doi: 10.1002/jbmr.5650070204.
- 35 – Radecka A, Lubkowska A. The Significance of Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) Examination in Cushing’s Syndrome—A Systematic Review. *Diagnostics* 2023, 13, 1576. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091576>
- 36 – McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 31, No. 5, May 2016, pp 940–948 DOI: 10.1002/jbmr.2734.
- 37 – Carrone F, Ariano S, Piccini S, et al. Update on vertebral fractures in pituitary diseases: from research to clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2021 Sep;20(3):423-437. doi: 10.1007/s42000-021-00275-5.
- 38 – Szulc P. Biochemical bone turnover markers in hormonal disorders in adults: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2020 Oct;43(10):1409-1427. doi: 10.1007/s40618-020-01269-7.
- 39 – Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 29, No. 3, March 2014, pp 518–530 DOI: 10.1002/jbmr.2176.
- 40 – Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS)—a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):1963-70. doi: 10.1210/jc.2012-4255. Epub 2013 Mar 22.
- 41 – Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health*, vol. 18, no. 3, 309e330, 201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2015.06.008>
- 42 – Sandru F, Carsote M, Dumitrascu MC, et al. Glucocorticoids and Trabecular Bone Score. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):449-453. doi: 10.25122/jml-2019-0131.
- 43 – Eller-Vainicher C, Morelli V, Olivieri FM et al. Bone Quality, as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With Adrenal Incidentalomas With and Without

Subclinical Hypercortisolism. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 27, No. 10, October 2012, pp 2223–2230 DOI: 10.1002/jbmr.1648.

44 – Ferrau F, Giovinazzo S, Alessi Y, et al. Trabecular bone score, bone marrow fat and vertebral fractures in cushing syndrome. *Endocrine* (2023) 80:441–447. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03318-6>

45 – van Houten P, Netea-Maier R, Wagenmakers M, et al. Persistent improvement of bone mineral density up to 20 years after treatment of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2021 Jul 1;185(2):241-250. doi: 10.1530/EJE-21-0226.

46 – Frara S, di Filippo L, Doga M, et al. Novel approaches to bone comorbidity in Cushing's disease: an update. *Pituitary*. 2022 Oct;25(5):754-759. doi: 10.1007/s11102-022-01252-w.

47 – Chiodini I, Falchetti A, Merlotti D, et al. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2020 Jul;15(4):283-298. doi: 10.1080/17446651.2020.1772051.

48 – Takiguchi MK, Morimoto S, Watanabe D, et al. Urinary free cortisol excretion is associated with lumbar bone density in patients with adrenal Cushing's syndrome. *Hypertens Res*. 2022 Oct;45(10):1632-1642. doi: 10.1038/s41440-022-00939-8.

49 – Stachowska B, Halupczok-Żyła J, Kuliczowska-Płaksej J, et al. Decreased Trabecular Bone Score in Patients With Active Endogenous Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 21;11:593173. doi: 10.3389/fendo.2020.593173.

50 – Ferrau F, Giovinazzo S, Messina E, et al. High bone marrow fat in patients with Cushing's syndrome and vertebral fractures. *Endocrine*. 2020 Jan;67(1):172-179. doi: 10.1007/s12020-019-02034-4.

51 – Szulc P. Biochemical bone turnover markers in hormonal disorders in adults: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020 Oct;43(10):1409-1427. doi: 10.1007/s40618-020-01269-7.

52 – Dutta A, Bhadada SK, Walia R. Anabolic Window-Like Phenomenon After Biochemical Remission in Cushing's Syndrome: Does Surge in Bone Turnover Markers Correlate With Improved Bone Mineral Density? *J Bone Miner Res*. 2021 Nov;36(11):2279-2280. doi: 10.1002/jbmr.4337.

- 53 – Pugliese F, Salcuni AS, Battista C, et al. Prevalence of less severe hypercortisolism in fractured patients admitted in an outpatient clinic for metabolic bone diseases. *Endocrine*. 2021 Jul;73(1):203-208. doi: 10.1007/s12020-021-02616-1.
- 54 – Liu J, Chen Y, Luo Q. The Association of Serum Total Bile Acids With Bone Mineral Density in Chinese Adults Aged 20-59: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 19;13:817437. doi: 10.3389/fendo.2022.817437.
- 55 – Stratova SS, Mishevskaja SJ, Bitoska I, Kafedziska I. Diagnostic central obesity indexes cut-off point values determined with dual-energy X-ray absorptiometry in Cushing's and obese women. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020 Dec 8;41(3):13-21. doi: 10.2478/prilozi-2020-0041.
- 56 – Ceccato F, Boccato M, Zilio M, et al. Body Composition is Different After Surgical or Pharmacological Remission of Cushing's Syndrome: A Prospective DXA Study. *Horm Metab Res*. 2017 Sep;49(9):660-666. doi: 10.1055/s-0043-115008. Epub 2017 Jul 17.
- 57 – Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2021. Chapter 72, Dietary Balances; Regulation of Feeding; Obesity and Starvation; Vitamins and Minerals; p. 877-892.
- 58 – van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):795-804. doi: 10.1111/obr.12836. Epub 2019 Mar 1.
- 59 – Naseri A, Shojaeefard E, Bakhshayeshkaram M, et al. Hip structural analysis, trabecular bone score, and bone mineral density in post-menopausal women with type-2 diabetes mellitus: a multi-center cross-sectional study in the south of Iran. *Arch Osteoporos*. 2023 Jul 16;18(1):98. doi: 10.1007/s11657-023-01310-1.
- 60 – Ho-Pham LT, Nguyen TV. Association between trabecular bone score and type 2 diabetes: a quantitative update of evidence. *Osteoporos Int*. 2019 Oct;30(10):2079-2085. doi: 10.1007/s00198-019-05053-z. Epub 2019 Jun 18.
- 61 – Ho-Pham LT, Chau PMN, Do AT, Nguyen HC, Nguyen TV. Type 2 diabetes is associated with higher trabecular bone density but lower cortical bone density: the Vietnam Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2018 Sep;29(9):2059-2067. doi: 10.1007/s00198-018-4579-5. Epub 2018 Jul 2.

62 – Vinolas H, Grouthier V, Mehsen-Cetre N, et al. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Aug;89(2):148-154. doi: 10.1111/cen.13743

63 –Belaya Z, Hans D, Rozhinskaya LY, et al. The risk factors for fractures and trabecular bone-score value in patients with endogenous Cushing's syndrome. *Arch Osteoporos* (2015) 10: 44 DOI 10.1007/s11657-015-0244-1

64 – Boro H, Mannar V, Malhotra R, et al. Trabecular bone score and bone mineral density as indices of skeletal fragility in endogenous Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2023;99:253–261. DOI: 10.1111/cen.14944

## Apêndices

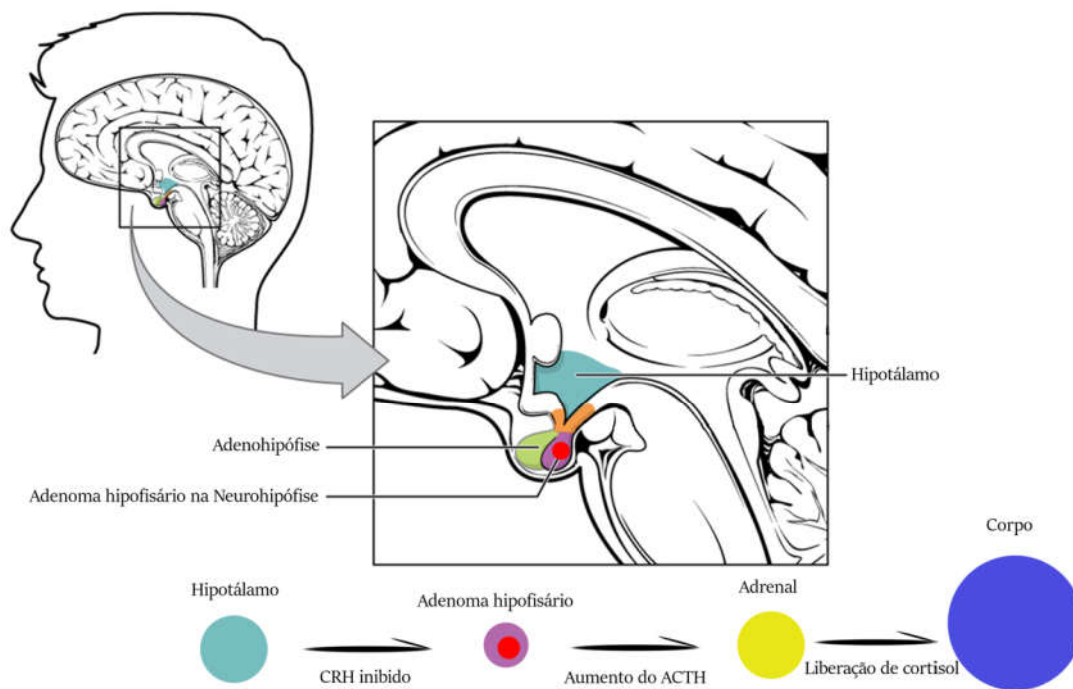
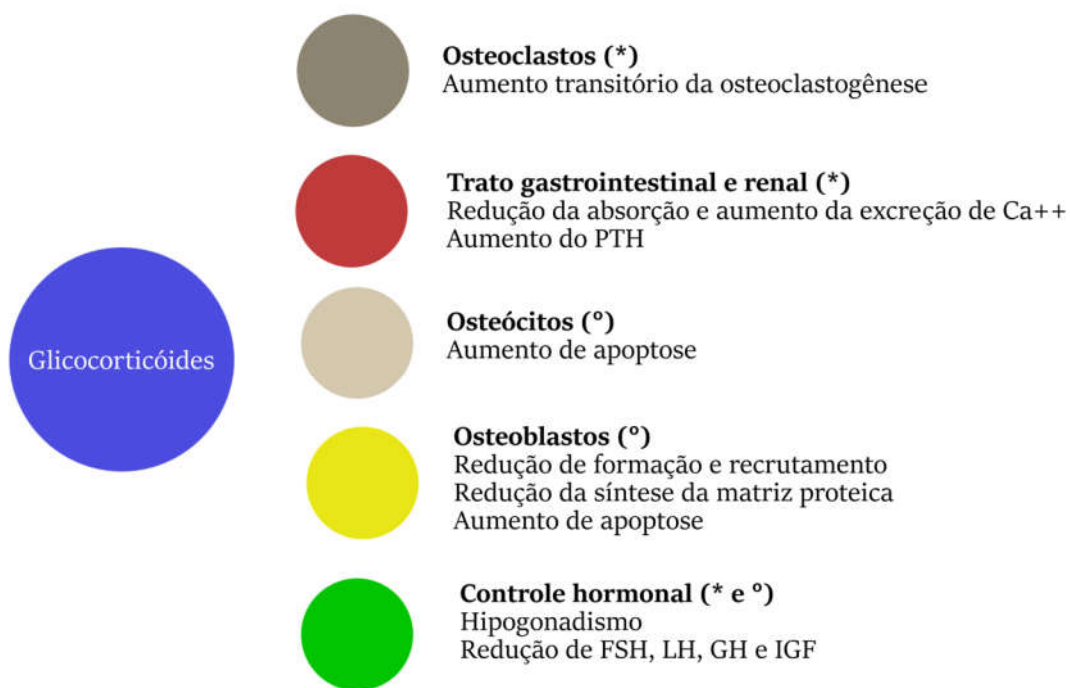
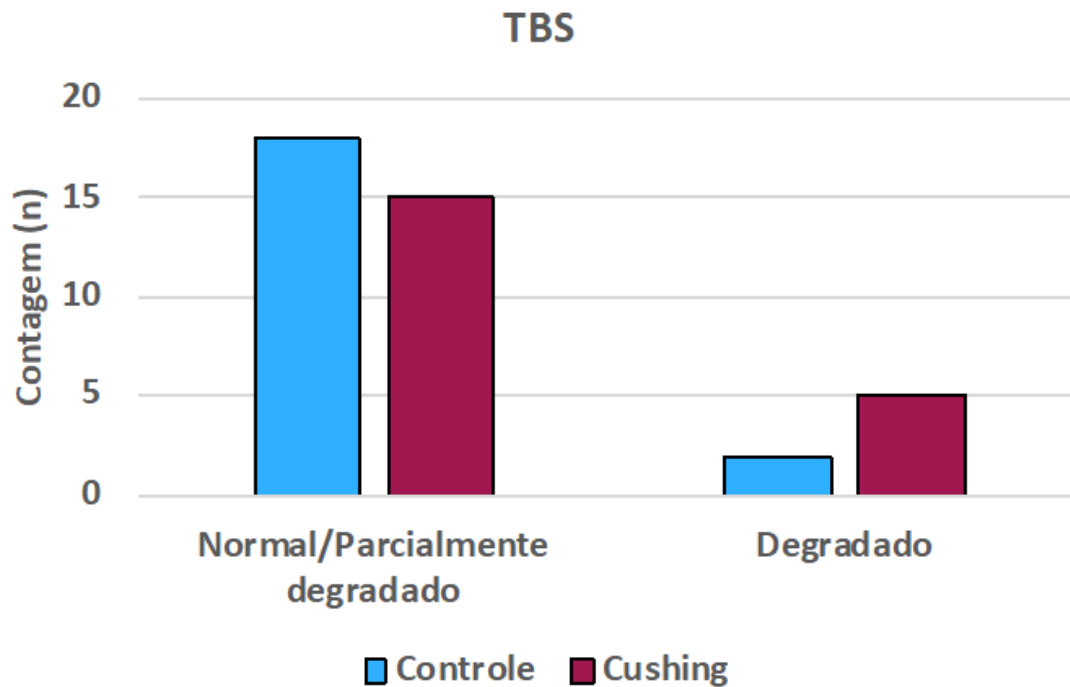
Figura 1: Representação do eixo hipotálamo, hipofisário e adrenal na Doença de Cushing<sup>7</sup>

Figura 2: Alterações ósseas induzidas por glicocorticóides<sup>20</sup>

\* Aumento da reabsorção óssea

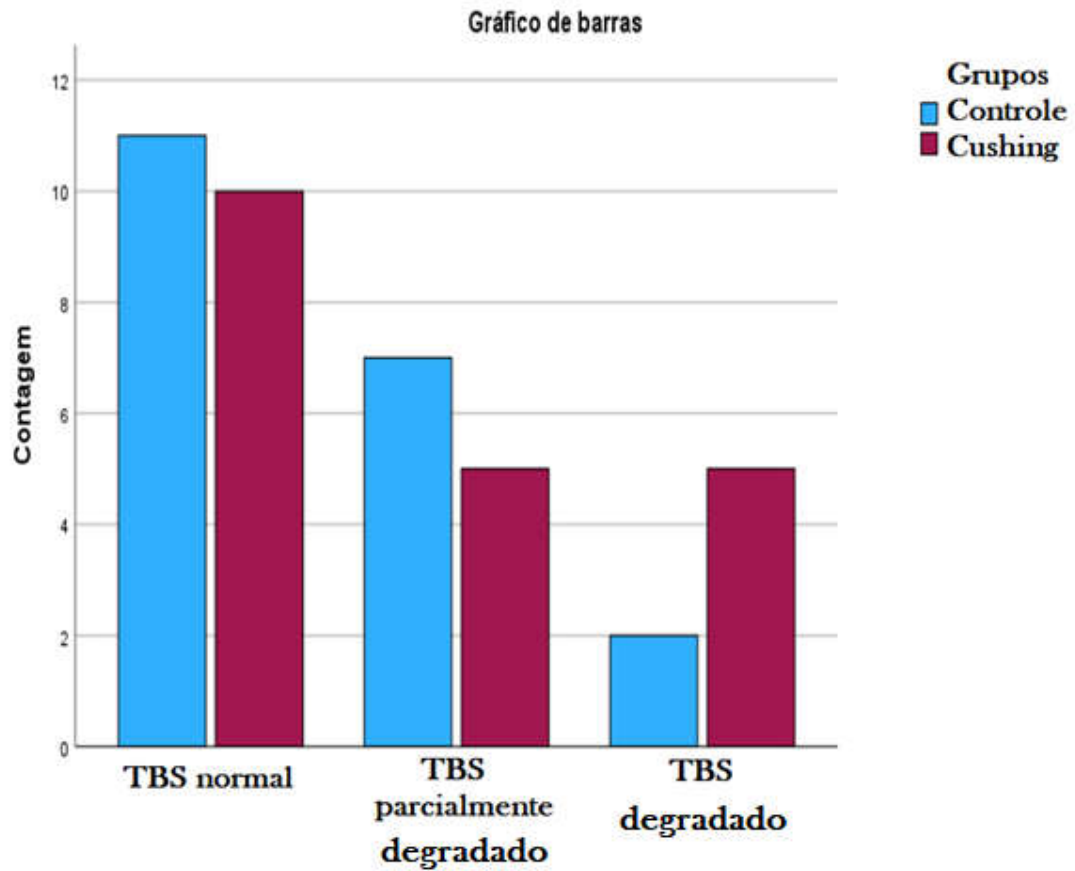
° Redução da formação óssea

Figura 3: Distribuição das frequências de TBS normal associado a TBS parcialmente degradado ou TBS degradado em casos e controles ( $p=0,025$ ).



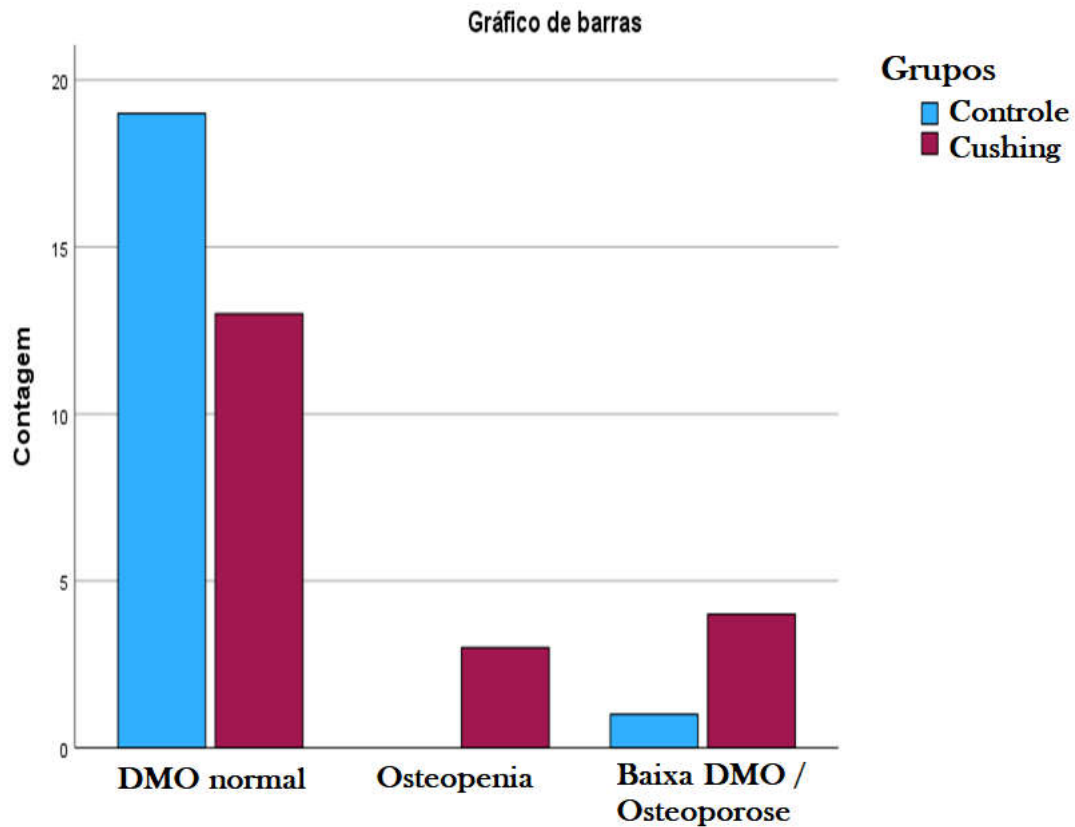
TBS normal ( $>1,31$ ), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado ( $<1,23$ ).

Figura 4 – Distribuição das frequências de TBS normal, parcialmente degradado ou degradado em casos e controles ( $p = 0,076$ ).



TBS normal ( $>1,31$ ), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado ( $<1,23$ ).

Figura 5 – Distribuição das frequências de DMO normal, osteopenia, baixa DMO para idade / osteoporose entre casos e controles ( $p = 0,004$ ).



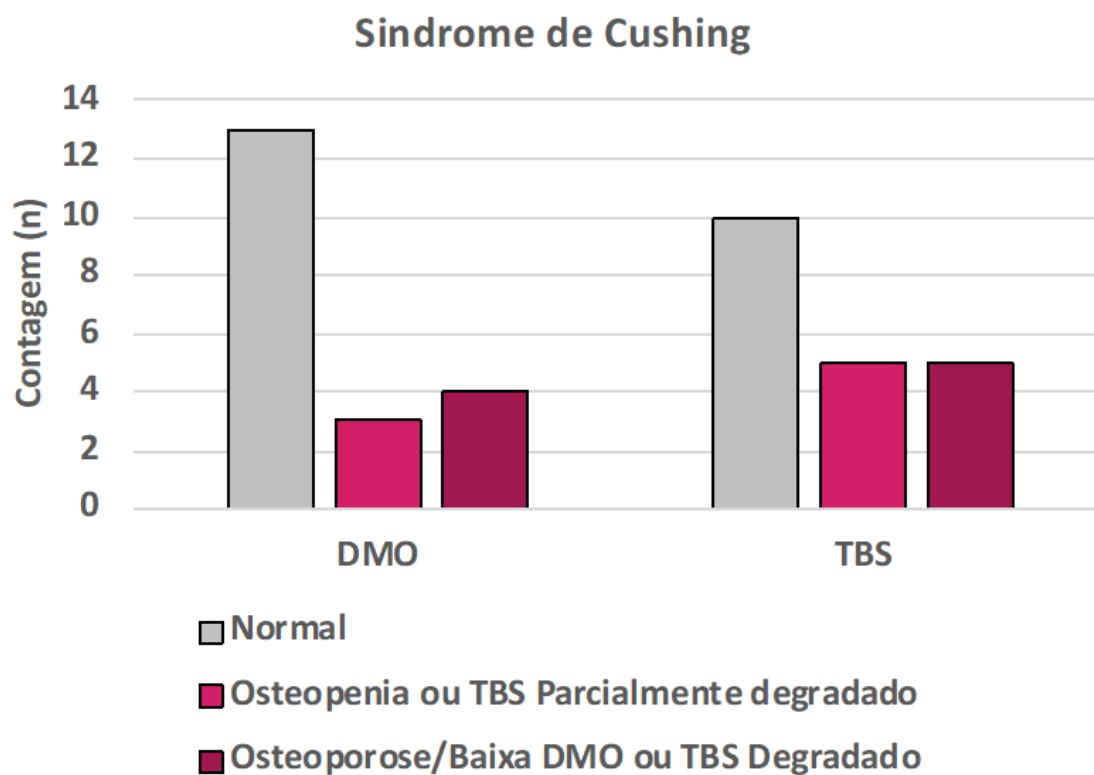
DMO normal (T-score maior do que -1 ou Z-score maior do que -2).

Osteopenia (T-score entre -1,0 e -2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Baixa DMO para idade ( Z-score menor ou igual a -2,0 em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos).

Osteoporose (T-score igual ou menor do que - 2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Figura 6 – Distribuição de frequências de categorias de DMO e TBS no Grupo Cushing ( $p = 0,321$ ).



DMO normal (T-score maior do que -1 ou Z-score maior do que -2).

Osteopenia (T-score entre -1,0 e -2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

Baixa DMO para idade ( Z-score menor ou igual a -2,0 em mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos).

Osteoporose (T-score igual ou menor do que - 2,5 em mulheres no período perimenopausal ou após a menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos).

TBS normal ( $>1,31$ ), parcialmente degradado (1,23 a 1,31) ou degradado ( $<1,23$ ).

Tabela 1

Tabela 1 – Indicação de propedêutica para diagnóstico de Síndrome de Cushing <sup>1</sup>	
Sintomas* não típicos para faixa etária	Sintomas* com intensidade atípica
Presença de ganho de peso com padrão centrípeto, fraqueza muscular, estrias púrpuras, giba, preenchimento clavicular, fragilidade capilar	
Incidentalomas adrenais	Crianças com redução das curvas de crescimento e ganho de peso
* Como hipertensão ou osteoporose	

Tabela 2

Tabela 2: Avaliação da composição corporal pela DXA <sup>34</sup>				
Tecido	Indicador	Fórmula	Unidade	Aplicação clínica
Massa magra	LMI	$LM \text{ total} / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	Diagnóstico de baixa massa muscular na sarcopenia e indicador de desnutrição
	ALM	$LM \text{ braços} + LM \text{ das pernas}$	kg	
	ALMI	$ALM / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	
Massa adiposa	FMI	$FM \text{ total} / \text{altura}^2$	$kg/m^2$	Diagnóstico de obesidade
	AG	$\text{Android ROI} / \text{ginecoid ROI}$	x	Avaliação de riscos cardiovasculares
	VAT	x	$cm^2; cm^3; g$	Avaliação de riscos metabólicos e cardiovasculares
Legenda: LMI – <i>lean mass index</i> (índice de massa magra); ALM – <i>appendicular lean mass</i> (massa magra apendicular); ALMI – <i>appendicular lean mass index</i> (índice de massa magra apendicular); FMI – <i>fat mass index</i> (índice de massa adiposa); AG – <i>android-gynoid ratio</i> (razão androide-ginecóide); VAT – <i>visceral fat</i> (gordura visceral).				

Tabela 3

<b>Tabela 3: Propedêutica na avaliação da qualidade óssea<sup>25</sup>.</b>	
<b>Derivada de dados obtidos por absorciometria de dupla energia de raios X</b>	
Escore de osso trabecular	3D Shaper
<b>Baseada em tomografia computadorizada</b>	
TC quantitativa periférica de alta resolução	TC de raios em cone de alta resolução
<b>Baseada em ultrassonografia</b>	
Ultrassonografia quantitativa	
<b>Testes laboratoriais</b>	
<p>Formação óssea: Osteocalcina, Fosfatase alcalina óssea, N-terminal propeptides of type I procollagen (PINP) e C-terminal propeptides of type I procollagen (PICP)</p> <p>Reabsorção óssea: C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX-I), N-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (NTX-I), C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases (CTX-MMP, ICTP), helical peptide 620-633 of the alpha1 chain, deoxypyridinoline (DPD) and isoform 5b of tartrate resistance acid phosphatase (TRACP5b)</p> <p>Outros: Wnt signaling pathway, Sclerostin (SOST), Dickkopf-1 (DKK-1), miRNAs (miR-103a-3p and miR-660-5p)</p>	
<b>Métodos invasivos</b>	
Microindentação óssea	

Tabela 4

Tabela 4: Uso de corticóide (prednisona*)		
	Grupo Cushing (n = 20)	Grupo Controle (n = 20)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona em qualquer dose no momento do exame	10 / 20 (50%)	2 / 20 (10%)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona 2,5 mg por dia no momento do exame	3 / 20 (15%)	0 (0%)
Número de indivíduos que utilizavam prednisona 5 mg por dia no momento do exame	7 / 20 (30%)	2 / 20 (10%)
* Nenhum participante do estudo utilizava, durante o exame, outro glicocorticoide além da prednisona na posologia de 2,5 mg ou 5 mg por dia.		

Tabela 5

Tabela 5: Estatísticas descritivas populacionais e comorbidades			
	Grupo Controle (n=20)	Grupo Cushing (n=20)	Valor p
Estatísticas descritivas populacionais			
Sexo feminino	17 (85%)	17 (85%)	1
Cor da pele branca	17 (85%)	13 (65%)	0,357
Idade (anos)	42,7 ± 12,01	41,35 ± 10,10	0,703
Comorbidades			
Histórico pessoal de fratura (por trauma)	4 (20%)	5 (25%)	0,705
Histórico pessoal de fratura (por fragilidade)	0 (0%)	0 (0%)	Não avaliado
Histórico familiar de fratura (por fragilidade)	0 (0%)	0 (0%)	Não avaliado
Menopausa *	2 (10%)	3 (15%)	0,889
Tabagismo	1 (5%)	1 (5%)	1
Diabetes mellitus tipo 2	1 (5%)	11 (55%)	<b>0,001</b>
Uso de corticóide	2 (10%)	9 (45%)	<b>0,013</b>
Hipogonadismo	1 (5%)	4 (20%)	0,151
SC por Doença de Cushing		16 (80%)	
Diagnóstico de Cushing (meses)		117,2 ± 73,78	
Diagnóstico de Cushing há 10 anos ou mais		8 (40%)	
Cushing em atividade		8 (40%)	
Tratamento clínico para a SC		10 (50%)	
Tratamento cirúrgico para a SC		16 (80%)	
* No grupo controle: 15 mulheres não apresentaram menopausa (75%), 2 mulheres apresentaram menopausa (10%) e 3 homens (15%). No grupo Cushing: 14 mulheres não apresentaram menopausa (70%), 3 mulheres apresentaram menopausa (15%) e 3 homens (15%).			

Tabela 6

Tabela 6: Composição corporal			
	Grupo Controle (n=20)	Grupo Cushing (n=20)	Valor p
Composição corporal			
Peso (kg)	78,57 ± 18,01	77,62 ± 18,73	0,871
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,35 ± 5,75	30,47 ± 6,61	0,287
Obesidade pelo IMC	8 (40%)	12 (60%)	0,206
Obesidade pela DXA	6 (30%)	13 (65%)	<b>0,027</b>
Gordura (%)	40,7 ± 6,26	44,39 ± 7,24	0,093
Relação Massa Adiposa / Altura <sup>2</sup>	11,59 ± 3,73	13,56 ± 4,66	0,148
Relação Massa Magra / Altura <sup>2</sup>	16,43 ± 2,73	16,36 ± 2,56	0,934

Tabela 7

Tabela 7: Parâmetros de DMO, TBS e de risco de fratura pelo FRAX			
	Controle(n=20)	Cushing (n=20)	Valor p
Fêmur total			
DMO	1,001 ± 0,158	0,935 ± 0,114	0,138
T-score	0,3 ± 1,2	-0,1 ± 0,9	0,251
Z-score	0,7 ± 1,3	-0,1 ± 1,0	0,089
Colo do fêmur			
DMO	0,887 ± 0,155	0,812 ± 0,132	0,102
T-score	0,1 ± 1,3	-0,5 ± 1,0	0,127
Z-score	1,3 ± 1,3	-0,1 ± 1,1	0,049
Coluna lombar			
DMO	1,061 ± 0,158	0,907 ± 0,097	<b>0,001</b>
T-score	0,1 ± 1,3	-1,3 ± 0,9	<b>0,001</b>
Z-score	0,5 ± 1,5	-0,9 ± 1,0	<b>0,001</b>
Corpo total			
DMO	1,257 ± 0,108	1,153 ± 0,082	<b>0,001</b>
T-score	1,6 ± 1,1	0,4 ± 1,0	<b>0,001</b>
Z-score	1,4 ± 1,0	0,3 ± 0,9	<b>0,001</b>
DMO alterada <sup>1</sup>	1 (5%)	7 (35%)	<b>0,018</b>
Osteopenia	0 (0%)	3 (15%)	0,052
Baixa DMO ou Osteoporose	1 (5%)	4 (20%)	0,052
TBS	1,36 ± 0,11	1,28 ± 0,14	0,081
TBS alterado <sup>2</sup>	9 (45%)	10 (50%)	0,653
TBS degradado	2 (10%)	5 (25%)	0,025
FRAX <sup>3</sup> - Fratura Maior (%)	0,99 ± 0,6	1,24 ± 0,71	0,210
FRAX – Fratura de quadril (%)	0,09 ± 0,13	0,16 ± 0,24	0,383
FRAX - FM corrigido com TBS (%)	1,3 ± 0,88	1,69 ± 0,86	0,144
FRAX - FQ corrigido com TBS (%)	0,1 ± 0,12	0,16 ± 0,18	0,331
<sup>1</sup> DMO alterada = baixa DMO ou osteoporose ou menor do que o esperado para a idade			
<sup>2</sup> TBS alterado = parcialmente degradado ou degradado			
<sup>3</sup> n do grupo controle 13; n do grupo Cushing 11			

Tabela 8

Tabela 8: Parâmetros clínicos, de DMO e TBS em subgrupo de pacientes com e sem obesidade				
	Grupo controle sem obesidade (n = 12)	Grupo controle com obesidade (n = 8)	Grupo Cushing sem obesidade (n = 8)	Grupo Cushing com obesidade (n = 12)
Idade (anos)	41,83±10,78	44,00±14,36	39,88±8,68	42,33±11,21
Sexo feminino	12 (100%)	5 (62,5%)	8 (100%)	9 (75%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,45±2,76 *	34,23±3,54 *	24,19±3,49 *	34,66±4,47 *
Coluna lombar				
DMO	1,000±0,148 *	1,151±0,138 *#	0,890±0,101	0,919±0,096 #
T-score	-0,3±1,3 #	0,7±1,2 #	-1,5±0,9 #	-1,1±0,8 #
Z-score	0,0±1,4	1,2±1,4 #	-1,1±0,9	-0,8±1,1 #
Femur total				
DMO	0,929±0,145	1,110±0,109 #	0,873±0,104 *	0,977±0,104 #
T-score	-0,1±1,2	0,9±0,9	-0,4±1,0	0,1±0,8
Z-score	0,3±1,3	1,3±1,0 #	-0,3±0,9	0,4±0,9 #
Colo do fêmur				
DMO	0,808±0,121 *	1,007±0,123 *	0,752±0,110	0,853±0,134
T-score	-0,4±1,2 *	0,8±1,0 *	-1,1±0,8 *	-0,1±0,9 *
Z-score	0,1±1,2 *	1,6±1,1 #	-0,6±0,9	0,3±1,1 #
Corpo total				
DMO	1,215±0,100 *	1,321±0,096 *#	1,128±0,085	1,170±0,079 #
T-score	1,5±1,1 #	1,8±1,1 #	0,1±1,1 #	0,6±0,9 #
Z-score	1,1±1,0	1,8±1,0 #	0,2±1,0	0,4±0,9 #
TBS	1,358±0,123	1,368±0,124	1,353±0,093	1,241±0,168
* p < 0,05 na comparação com e sem obesidade, dentro do mesmo subgrupo				
# p < 0,05 na comparação com e sem Síndrome de Cushing, dentro do mesmo subgrupo de IMC				

Tabela 9

Tabela 9: Outros achados			
<b>Diabetes mellitus</b>	p	Diferença média	IC
TBS	0,014	0,116	0,025 a 0,206
<b>Obesidade pela DXA</b>	p	Diferença média	IC
DMO de fêmur total	0,014	-0,107	-0,190 a -0,023
<b>Obesidade pelo IMC</b>	p	Diferença média	IC
DMO de fêmur total	0,004	-0,124	-0,205 a -0,042
<b>Realização de tratamento clínico</b>	p	Diferença média	IC
DMO da coluna lombar	0,04	-0,087	-0,171 a -0,004
<b>Realização de tratamento cirúrgico</b>	p	Diferença média	IC
TBS	0,001	-0,24	-0,377 a -0,109

Tabela 10

Tabela 10: Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 1 de 2)		
Ferrau, 2023 <sup>44</sup>	30 pacientes com SC em atividade	Sem grupo controle
	Pacientes com fraturas vertebrais (56,7%) apresentaram menor BMD T-score (p. 0,012) e TBS (p = 0,004)	
Vinolas, 2018 <sup>62</sup>	53 pacientes com SC em atividade; 39 pacientes com secreção de cortisol autônoma leve; 18 pacientes com incidentalomas adrenais não secretores	Sem grupo controle
	Pacientes com SC apresentaram osteoporose pela DMO e degradação da microarquitetura pelo TBS em 24% e 43%, respectivamente. Fraturas por fragilidades foram associadas a baixo TBS (p < 0,01).	
Batista, 2019 <sup>9</sup>	10 pacientes com DC, não especificados quanto a atividade da doença	2 grupos controles, um com 27 pacientes pareados por idade e altura e 16 controles pareados por idade, altura e IMC;
	Pacientes com DC apresentaram menor DMO lombar do que o grupo pareado para idade altura e IMC, mas não do que o grupo pareado apenas por idade e altura. Pacientes com DC apresentaram TBS menor do que os grupos controles.	
Legenda: SC = Síndrome de Cushing; DC = Doença de Cushing; IMC = índice de massa corporal.		

Tabela 10

Tabela 10: Estudos descrevendo avaliação de TBS em pacientes com síndrome ou doença de Cushing (parte 2 de 2)		
Belaya, 2015 <sup>63</sup>	182 pacientes com SC em atividade	Sem grupo controle
	Pacientes com SC apresentaram fraturas em 44,5% dos casos; O único preditor de fraturas identificado foi o nível de cortisol urinário livre em amostra de 24h.	
Boro, 2023 <sup>64</sup>	40 pacientes com DC em atividade	40 controles
	Pacientes com DC apresentaram menor TBS, DMO lombar, DMO femoral e DMO de quadril comparado aos controles ( $p < 0,001$ ).	
Stachowska, 2021 <sup>49</sup>	19 pacientes com SC	36 controles
	Pacientes com SC ativa apresentaram mais resultados de TBS degradado ( $p = 0,0002$ ) e maior risco de fratura osteoporótica avaliada pelo FRAX do que controles ( $p = 0,03$ para fratura de quadril; $p < 0,0001$ para fraturas osteoporóticas maiores).	
Legenda: SC = Síndrome de Cushing; DC = Doença de Cushing; IMC = índice de massa corporal.		

Anexo I – Termo de consentimento livre e esclarecido (grupo Cushing)

Carta de informação ao participante da pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Avaliação da qualidade óssea em pacientes com Síndrome de Cushing através do escore de osso trabecular.

Nº Registro COEP:

Pesquisadores responsáveis:

Beatriz Santana Soares Rocha

Leonardo Peres Vivas

Bárbara Campolina Carvalho Silva

Este é um convite para participar, como voluntário(a) de um estudo de pesquisa científica. Este documento contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir.

Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Antes de aceitar participar deste estudo de pesquisa, é importante que você entenda a explicação abaixo sobre o estudo. Em caso de dúvidas em relação ao estudo ou aos seus direitos como sujeito de pesquisa, tire suas dúvidas antes de concordar em participar.

Objetivo do estudo:

Sabe-se que os pacientes com Síndrome de Cushing têm maior risco de fraturas ósseas do que a população de uma maneira geral. Esse risco de fraturas ocorre devido a alterações ósseas relacionadas à síndrome, que podem não ser adequadamente avaliadas utilizando apenas tecnologias tradicionais.

O objetivo deste estudo é avaliar, através de uma técnica moderna chamada TBS, a qualidade óssea de pacientes com Síndrome de Cushing. Este conhecimento poderá não trazer nenhum ganho imediato para a sua saúde, mas poderá proporcionar informações importantes que poderão auxiliar no tratamento e na prevenção de fraturas de muitos outros pacientes.

A participação nesse estudo não tem como objetivo submeter você a novo tratamento, bem como não lhe acarretará qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos efetuados.

Procedimentos do estudo:

Serão convidados a participar do estudo, aproximadamente 20 pacientes com Síndrome de Cushing e o mesmo número de pacientes sem Síndrome de Cushing.

Os indivíduos que aceitarem participar do estudo serão submetidos a um questionário e a densitometria óssea (para o cálculo do TBS).

O questionário estruturado traz questões sobre sua doença e de quadros relacionados, com duração aproximado de 10 minutos, no momento da realização da densitometria óssea.

---

Rubrica pesquisador

---

Rubrica participante

Não será administrado qualquer medicamento aos pacientes. A densitometria é um exame que se assemelha a uma radiografia simples (“chapa”). O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina e é realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas.

O sangue colhido será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para o paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamento de qualquer espécie.

Esse trabalho de pesquisa não possui fins lucrativos. A pesquisa receberá suporte financeiro de entidades de educação e pesquisa.

Este termo documento apresenta duas vias de igual teor, sendo uma destinada ao participante e outra destinada aos pesquisadores. Ambas as partes devem assinar as duas vias e rubricar as demais folhas.

#### Pesquisadores:

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Beatriz Santana Soares Rocha, Leonardo Peres Vivas e Bárbara Campolina Carvalho Silva, Juliana Beaudette Drummond e Olivio Brito Malheiros.

#### Confidencialidade:

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão analisados em conjunto com os de outros participantes e está prevista sua publicação em revista médica científica. Seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os exames alterados serão comunicados diretamente com cada participante do estudo e, mesmo que os exames sejam normais, caso você queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

Se você desejar, poderá tomar conhecimento dos resultados ao final da pesquisa.

#### Benefícios e riscos:

Os possíveis riscos oferecidos são aqueles relacionados à realização dos exames.

Os riscos associados à coleta de sangue com agulha e seringa são dor, equimoses ou sangramento no local da punção e, em raras ocasiões, tonturas, desmaios e infecção.

Os riscos da densitometria são a exposição à radiação, porém esta radiação é mínima, menor do que de uma radiografia simples.

Os benefícios do estudo se baseiam no fato de que ele pode ajudar a esclarecer o motivo de pacientes com Síndrome de Cushing terem maior propensão a fraturas, o que pode ajudar outros pacientes no futuro no tratamento e na prevenção destas fraturas.

Esse estudo lhe trará como benefício direto a utilização dos resultados dos exames pelo seu médico assistente, o que poderá permitir que este tenha mais informações para a avaliação do seu diagnóstico e do controle do seu tratamento, quando pertinente. Você não terá qualquer tipo de despesa para a realização dos exames necessários para o estudo.

Sua participação é voluntária, portanto, não receberá nenhuma forma de remuneração por sua participação.

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência que recebe normalmente.

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

Ao assinar esse termo de consentimento você não está abrindo mão de seus direitos legais.

---

Rubrica pesquisador

---

Rubrica participante

Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração nesse estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem.

É garantida, ao participante da pesquisa, assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo.

Em caso de danos decorrentes do estudo, o participante da pesquisa tem garantia à indenização.

Dúvidas e contatos:

Se no transcorrer da pesquisa você tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores, Leonardo Peres Vivas, (31) 9-9697-6830, leonardovivasmd@gmail.com.

Caso você queira se informar sobre o projeto independentemente da equipe você pode entrar em contato com o Comitê de Ética (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado na avenida Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2º Andar, sala 2005 ou pelo telefone (31) 3409-4592 ou ainda pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br. O COEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. O COEP tem como prioridades a defesa dos interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade, assim como contribuir no desenvolvimento da pesquisa, dentro de padrões éticos.

CONSENTIMENTO (DECLARAÇÃO DO INDIVÍDUO):

Eu,

\_\_\_\_\_

(idade: \_\_\_\_\_ anos), residente no endereço

\_\_\_\_\_

---

\_\_\_, nascido em \_\_\_\_\_ abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “Avaliação da qualidade óssea em pacientes com Síndrome de Cushing através do escore de osso trabecular”.

Autorizo a consulta dos meus dados de prontuário. Recebi informações sobre os possíveis riscos e sobre quais são os procedimentos aos quais irei me expor. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper minha participação a qualquer momento, sem precisar me justificar, estando livre de sofrer qualquer penalidade ou dano. Concordo que os dados coletados para o estudo serão usados para os fins descritos acima, e que serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Ao assinar este termo não abro mão de nenhum dos meus direitos legais. Li e entendi as informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive a chance de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome por extenso do paciente, data (dd/mm/aaaa) e assinatura(a ser preenchido pelo paciente).

Nome por extenso do pesquisador que obteve o consentimento, data (dd/mm/aaaa) e assinatura.

Anexo II – Termo de consentimento livre e esclarecido (grupo controle)

Carta de informação ao participante da pesquisa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Avaliação da qualidade óssea em pacientes com síndrome de Cushing através do escore de osso trabecular.

Nº Registro COEP:

Pesquisadores responsáveis:

Beatriz Santana Soares Rocha

Leonardo Peres Vivas

Bárbara Campolina Carvalho Silva

Este é um convite para participar, como voluntário(a) de um estudo de pesquisa científica. Este documento contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo é muito importante, mas a decisão de participar deve ser sua. Para tanto, leia atentamente as informações abaixo e não se apresse em decidir.

Se você não concordar em participar ou quiser desistir em qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você.

Antes de aceitar participar deste estudo de pesquisa, é importante que você entenda a explicação abaixo sobre o estudo. Em caso de dúvidas em relação ao estudo ou aos seus direitos como sujeito de pesquisa, tire suas dúvidas antes de concordar em participar.

#### Objetivo do estudo:

Sabe-se que os pacientes com Síndrome de Cushing têm maior risco de fraturas ósseas do que a população de uma maneira geral. Esse risco de fraturas ocorre devido a alterações ósseas relacionadas à síndrome, que podem não ser adequadamente avaliadas utilizando apenas tecnologias tradicionais.

O objetivo deste estudo é avaliar, através de uma técnica moderna chamada TBS, a qualidade óssea de pacientes com Síndrome de Cushing. Este conhecimento poderá não trazer nenhum ganho imediato para a sua saúde, mas poderá proporcionar informações importantes que poderão auxiliar no tratamento e na prevenção de fraturas de muitos outros pacientes.

A participação nesse estudo não tem como objetivo submeter você a novo tratamento, bem como não lhe acarretará qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos efetuados.

#### Procedimentos do estudo:

Serão convidados a participar do estudo, aproximadamente 20 pacientes com Síndrome de Cushing e o mesmo número de pacientes sem Síndrome de Cushing.

Os indivíduos que aceitarem participar do estudo serão submetidos a um questionário e a densitometria óssea (para o cálculo do TBS).

O questionário estruturado traz questões sobre a Síndrome de Cushing e de quadros relacionados, com duração aproximado de 10 minutos, no momento da realização da densitometria óssea.

---

Rubrica pesquisador

---

Rubrica participante

Não será administrado qualquer medicamento aos pacientes. A densitometria é um exame que se assemelha a uma radiografia simples (“chapa”). O desconforto da coleta de sangue é o habitual de um exame de sangue de rotina e é realizada com material estéril, descartável e por pessoas treinadas.

O sangue colhido será devidamente etiquetado e utilizado somente para os propósitos dessa pesquisa, não havendo quaisquer custos para o paciente. As informações obtidas serão objeto de estrita confidencialidade e não envolvem custos ou pagamento de qualquer espécie.

Esse trabalho de pesquisa não possui fins lucrativos. A pesquisa receberá suporte financeiro de entidades de educação e pesquisa.

Este termo documento apresenta duas vias de igual teor, sendo uma destinada ao participante e outra destinada aos pesquisadores. Ambas as partes devem assinar as duas vias e rubricar as demais folhas.

#### Pesquisadores:

A equipe de pesquisadores é composta pelos seguintes profissionais: Beatriz Santana Soares Rocha, Leonardo Peres Vivas e Bárbara Campolina Carvalho Silva, Juliana Beaudette Drummond e Olivio Brito Malheiros.

#### Confidencialidade:

Todos os dados gerados nessa pesquisa serão analisados em conjunto com os de outros participantes e está prevista sua publicação em revista médica científica. Seu nome e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo durante toda a pesquisa e apenas a equipe de pesquisadores terá acesso a eles. Os exames alterados serão comunicados diretamente com cada participante do estudo e, mesmo que os exames sejam normais, caso você queira, poderá ter acesso aos resultados individuais.

Se você desejar, poderá tomar conhecimento dos resultados ao final da pesquisa.

#### Benefícios e riscos:

Os possíveis riscos oferecidos são aqueles relacionados à realização dos exames.

Os riscos associados à coleta de sangue com agulha e seringa são dor, equimoses ou sangramento no local da punção e, em raras ocasiões, tonturas, desmaios e infecção.

Os riscos da densitometria são a exposição à radiação, porém esta radiação é mínima, menor do que de uma radiografia simples.

Os benefícios do estudo se baseiam no fato de que ele pode ajudar a esclarecer o motivo de pacientes com Síndrome de Cushing terem maior propensão a fraturas, o que pode ajudar outros pacientes no futuro no tratamento e na prevenção destas fraturas.

Esse estudo lhe trará como benefício direto a utilização dos resultados dos exames pelo seu médico assistente, o que poderá permitir que este tenha mais informações para a avaliação do seu diagnóstico e do controle do seu tratamento, quando pertinente. Você não terá qualquer tipo de despesa para a realização dos exames necessários para o estudo.

Sua participação é voluntária, portanto, não receberá nenhuma forma de remuneração por sua participação.

Ao assinar esse termo de consentimento você não está abrindo mão de seus direitos legais.

---

Rubrica pesquisador

---

Rubrica participante

Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração nesse estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação. A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem.

É garantida, ao participante da pesquisa, assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da participação no estudo.

Em caso de danos decorrentes do estudo, o participante da pesquisa tem garantia à indenização.

Dúvidas e contatos:

Se no transcorrer da pesquisa você tiver alguma dúvida, ou por qualquer outro motivo necessitar de orientações, poderá procurar um dos pesquisadores, Leonardo Peres Vivas, (31) 9-9697-6830, leonardovivasmd@gmail.com.

Caso você queira se informar sobre o projeto independentemente da equipe você pode entrar em contato com o Comitê de Ética (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais, localizado na avenida Presidente Antonio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, CEP 31270-901, Unidade Administrativa II, 2º Andar, sala 2005 ou pelo telefone (31) 3409-4592 ou ainda pelo e-mail coep@prpq.ufmg.br. O COEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. O COEP tem como prioridades a defesa dos interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade, assim como contribuir no desenvolvimento da pesquisa, dentro de padrões éticos.

CONSENTIMENTO (DECLARAÇÃO DO INDIVÍDUO):

Eu,

\_\_\_\_\_

(idade: \_\_\_\_\_ anos), residente no endereço

\_\_\_\_\_

---

\_\_\_, nascido em \_\_\_\_\_ abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar como voluntário(a) do estudo “Avaliação da qualidade óssea em pacientes com Síndrome de Cushing através do escore de osso trabecular”.

Recebi informações sobre os possíveis riscos e sobre quais são os procedimentos aos quais irei me expor. Entendo que sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper minha participação a qualquer momento, sem precisar me justificar, estando livre de sofrer qualquer penalidade ou dano. Concordo que os dados coletados para o estudo serão usados para os fins descritos acima, e que serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Ao assinar este termo não abro mão de nenhum dos meus direitos legais. Li e entendi as informações apresentadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive a chance de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Receberei uma cópia assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome por extenso do indivíduo do grupo controle, data (dd/mm/aaaa) e assinatura (a ser preenchido pelo mesmo).

Nome por extenso do pesquisador que obteve o consentimento, data (dd/mm/aaaa) e assinatura.

## Anexo III – Questionário para coleta de dados

Questionário da pesquisa: o uso do Trabecular Bone Score (TBS) na avaliação de risco de fratura em pacientes com síndrome de Cushing						
Dados epidemiológicos						
Nome:						
Data de nascimento:		Idade:	anos			
Sexo:	1: Masculino; 2: Feminino					
Cor da pele:	1: Branca; 2: Preta; 3: Parda; 4: Amarela; 5: Indígena; 6: Outra					
Peso:	kg	Altura:	m	IMC:	1: <= 16,9; 2: <=18,4; 3: <=24,9; 4: <=29,9; 5: <=34,9; 6: <=40; 7: > 40	
Síndrome de Cushing						
Data do diagnóstico:		Tempo de diagnóstico:	meses		1: controlado; 2: descontrolado	
Tratamentos realizados:	1: Não tratado; 2: Tratamento clínico; 3: Tratamento cirúrgico; 4: Tratamento clínico e cirúrgico					
Medicamentos utilizados previamente:						
Medicamentos em uso:						
Procedimentos cirúrgicos realizados (com data):						
Procedimentos cirúrgicos programados:						
Histórico de saúde						
Menopausa	1: Não; 2: Sim		Tempo:	meses	Prematura:	1: Sim; 2: Não
Tabagismo	1: Não; 2: Sim					
Uso de álcool	1: Não; 2: Sim > de 3 doses/dia 1: Não; 2: Sim					
Diabetes	1: Não; 2: Sim, tipo 1; 3: Sim, tipo 2; 4: Sim, outro padrão					1: controlado; 2: descontrolado
Hipertireoidismo	1: Não; 2: Sim, tratado; 3: Sim, não tratado					1: controlado; 2: descontrolado
Hipogonadismo	1: Não; 2: Sim					
Má nutrição crônica	1: Não; 2: Sim					
Má absorção crônica	1: Não; 2: Sim					
Hepatopatia crônica	1: Não; 2: Sim					1: compensado; 2: descompensado
Nefropatia crônica	1: Não; 2: Sim					1: compensado; 2: descompensado
Artrite reumatóide	1: Não; 2: Sim					1: compensado; 2: descompensado
Osteogênese imperfecta	1: Não; 2: Sim					
HFAM de fratura	1: Não; 2: Pai ou mãe; 3: Outro parente de 1°					
Outras	1: Não; 2: Sim Quais:					
Tratamento hormonal	1: Não; 2: Sim Quais:					
Usa medicamentos	1: Não; 2: Sim Quais:					
Avaliação de fraturas						
Fraturas prévias conhecidas:	1: Não; 2: Sim		Quais (com data):			
Dor/deformidade óssea:	1: Não; 2: Sim		Quais (com data e local):			
DXA (coluna lombar):						
DXA (fêmur):						
Composição corporal:						
TBS:						
Rx de coluna torácica:						
Rx de coluna lombar:						
FRAX:						
Propedêutica complementar						
Cortisol salivar (no momento do diagnóstico):			mcg/mL		1: controlado; 2: descontrolado	
Cortisolúria (no momento do diagnóstico):			mcg/d		1: controlado; 2: descontrolado	
Cortisol pós 1mg de dexametasona (no momento do diagnóstico):			mcg/dL		1: controlado; 2: descontrolado	
Cortisol salivar (no momento da DXA):			mcg/mL		1: controlado; 2: descontrolado	
Cortisolúria (no momento da DXA):			mcg/d		1: controlado; 2: descontrolado	
Cortisol pós 1mg de dexametasona (no momento da DXA):			mcg/d		1: controlado; 2: descontrolado	
Cr:	Na:	K:	Ca:	P:	Testosterona:	Observações relevantes:
TSH:	PTH:	CTX:	Albumina:	GLI:	HbA1c:	
FSH:	LH:	Estradiol:	FA total:	FA óssea:	25-OH-Vitamina D:	