



THAÍS GOMES DE MELO

**“ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE PACIENTES
PÓS-MENOPAUSA COM TERAPIA SUPRESSIVA DO TSH POR
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE”**

**CAMPINAS
2012**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

THAÍS GOMES DE MELO

**“ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE PACIENTES
PÓS-MENOPAUSA COM TERAPIA SUPRESSIVA DO TSH POR
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE”**

Orientadora: Profa. Dra. Lígia Vera Montalli da Assumpção

Co-Orientadora: Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA THAÍS GOMES
DE MELO E ORIENTADO PELO PROFA. DRA. LÍGIA VERA
MONTALLI DA ASSUNPÇÃO.**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M941a Melo, Thaís Gomes de, 1979-
Análise da densidade mineral óssea de pacientes pós-menopausa com terapia supressiva do TSH por carcinoma diferenciado da tireóide / Thaís Gomes de Melo. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Lígia Vera Montalli da Assumpção.
Coorientador : Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias da glândula tireóide. 2. Tireotropina. 3. Densidade óssea. I. Assumpção, Lígia Vera Montalli da, 1948-. II. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Analysis of bone mineral density of patients with postmenopa TSH suppressive therapy in differentiated thyroid carcinoma.

Palavras-chave em inglês:

Thyroid neoplasms

Thyrotropin

Bone density

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Clínica Médica

Banca examinadora:

Lígia Vera Montalli da Assumpção [Orientador]

Glaucia Mazeto

Marcos Antonio Tambascia

Data da defesa: 29-08-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Thaís Gomes de Melo

Orientador: Profa. Dra. Lígia Vera Montali da Assumpção

Membros:

1. Profa. Dra. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

gl. mazeto

2. Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia

M. Tambascia

3. Profa. Dra. Lígia Vera Montali da Assumpção

L. Montali

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 29/08/2012

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras Dra Lígia e Dra Denise, pela confiança, incentivo, suporte e oportunidade.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incansável por toda a minha jornada.

A todas as pacientes do ambulatório que aceitaram fazer parte desse estudo e cederam seu tempo para contribuir com a ciência.

Aos residentes e docentes da endocrinologia que me acompanharam no ambulatório e muito ajudaram no decorrer do estudo.

Ao setor de Medicina Nuclear, em especial, o Dr. Allan Santos, pelas contribuições essencial ao trabalho.

Ao Alexandre, pela paciência e atenção nos momentos em que precisei.

RESUMO

Introdução:

A supressão do hormônio tireoestimulante (TSH) com doses suprafsiológicas de levotiroxina é um dos pilares do tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide (CDT), levando os pacientes a um estado de tireotoxicose exógena subclínica (TES). Tal situação pode exercer uma influência negativa sobre a densidade mineral óssea (DMO), mas os resultados dos estudos que analisaram as implicações da supressão do TSH sobre a DMO em pacientes com CDT são conflitantes.

Objetivos:

Avaliar a relação entre terapia supressiva de TSH por CDT e DMO em mulheres pós-menopausa e investigar os fatores que afetam a DMO nessa população.

Métodos:

Estudo transversal envolvendo 109 mulheres pós-menopausa sob terapia supressiva de TSH devido a CDT seguidas em único centro terciário submetidas à análise de DMO durante seu seguimento. A DMO das pacientes foi comparada à de um grupo de controle composto por mulheres pós-menopausa, comprovadamente eutireoideanas, pareadas por idade, na proporção 1:1. Mulheres portadoras de condições que poderiam reduzir a DMO foram excluídas de ambos os grupos. A análise estatística foi realizada com teste de qui-quadrado de Pearson, teste de Mann-Whitney, coeficiente de correlação de Spearman, análises de regressão linear univariada e multivariada, conforme aplicável. A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi usada para obtenção de valores limiares de TSH que diferenciassem pacientes com DMO normal daquelas com osteopenia ou osteoporose. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados:

As pacientes apresentaram idade de $58,4 \pm 8,3$ anos, índice de massa corporal (IMC) de $27,9 \pm 4,5$ kg/m² e níveis médios de TSH no ano anterior à análise da DMO de $0,21 \pm 0,28$ µUI/ml. Os valores médios de T-scores das pacientes foram de $-1,09 \pm 1,43$ desvios-padrão (DP) na coluna lombar e $-0,12 \pm 1,18$ DP no fêmur total. Não observamos diferenças significativas entre a DMO lombar ou femoral entre os grupos. A análise de regressão multivariada identificou o IMC e o nível médio de TSH como fatores significativamente correlacionados à DMO lombar e femoral. O uso prévio de anticoncepcional oral também foi um fator correlacionado com maior DMO femoral. A análise da curva ROC para valores de TSH que diferenciassem pacientes com DMO normal daquelas com osteopenia ou osteoporose identificou o limiar significativo de TSH $< 0,185$ µUI/ml para DMO normal em relação à osteopenia, com uma área sob a curva (ASC) significativa (0,625; intervalo de confiança de 95% = 0,508 – 0,742; p = 0,043).

Conclusões:

Este estudo evidenciou um limiar de TSH que discrimina pacientes pós-menopausa com CDT sob terapia supressiva de TSH com DMO normal daquelas com osteopenia. A identificação de tal limiar é inédita na literatura. Nossos dados fornecem evidências favoráveis à manutenção de níveis de TSH menos suprimidos em pacientes de baixo risco de recorrência ou mortalidade pelo tumor, a fim de se preservar a DMO.

ABSTRACT

Background

Suppression of thyrostimulating hormone (TSH) with supraphysiological doses of levothyroxine is part of the treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC), leading the patient to a status of exogenous thyrotoxicosis state. This may exert a potential negative influence on bone mineral density (BMD), but the results of trials that analyzed the implications of TSH suppression on BMD of patients with DTC are conflicting.

Objectives

We aimed to evaluate the relationship between TSH suppressive therapy and BMD in postmenopausal women and investigate the factors that affect BMD in this population.

Methods

This was a cross-sectional study involving 109 postmenopausal women under TSH suppressive therapy for DTC in a single tertiary hospital, who underwent BMD measurement during follow-up. They were compared to a control group of 109 postmenopausal euthyroid women, matched by age. Women with conditions that could be related to bone loss were excluded from both groups. Statistical analysis was performed with Pearson's chi-square test, Mann-Whitney test, Spearman correlation coefficient, linear regression analysis with univariate and multivariate models and stepwise criteria for variable selection, as applicable. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to obtain the cutoff points for TSH values to differentiate patients with normal BMD from those with osteopenia and osteoporosis. Level of significance was 5% ($p < 0.05$).

Results

Patients were 58.4 ± 8.3 years-old, with body mass index (BMI) of $27.9 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$, mean TSH level of $0.21 \pm 0.28 \text{ } \mu\text{UI/ml}$. Average T-scores of patients were $-1.09 \pm 1.43 \text{ SD}$ in lumbar spine and $-0.12 \pm 1.18 \text{ SD}$ in total femur. No significant differences were found between lumbar ($p = 0.940$) or femoral ($p = 0.105$) T-scores between groups. Multivariate regression analysis evidenced BMI and mean TSH as significant factors correlated to lumbar BMD. For femoral BMD, significant correlation factors were BMI, TSH, and oral contraceptive use. ROC curve analysis for TSH values that differentiated patients with normal BMD from osteopenia and osteoporosis identified the significant cutoff of $\text{TSH} < 0.185 \text{ } \mu\text{UI/ml}$ for normal BMD versus osteopenia, with significant area under the curve (0.625; 95% confidence interval = 0.508 - 0.742; $p = 0.043$).

Conclusion

The TSH threshold that discriminates normal BMD from osteopenia in DTC patients treated with exogenous LT4 is unprecedented. Our data provide a rationale for maintaining TSH levels less suppressed in patients at low risk for tumor recurrence, aiming to preserve their BMD.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA:	<i>American Thyroid Association</i>
ASC:	Área sob a curva
CDT:	Carcinoma diferenciado de tireóide
CEP:	Comitê de ética em pesquisa em seres humanos
CFT:	Carcinoma folicular da tireóide
CPT:	Carcinoma papilífero de tireóide
DMO:	Densidade mineral óssea
DM2:	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DP:	Desvio-padrão
EIA:	eletroquimioluminescência
HC-Unicamp:	Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
¹³¹ I:	Iodo-131
IC 95%:	Intervalo de confiança de 95%
IMC:	Índice de massa corporal - peso (kg)/altura ² (m)
L1-L4:	Vértebras lombares 1 a 4
LATS:	Sociedade Latinoamericana de Tireóide
LT4:	Levotiroxina
NOF:	National Osteoporosis Foundation
NHANES III:	3º U.S. National Health and Nutrition Examination Survey
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PAAF:	Punção aspirativa por agulha fina
PCI-I:	Pesquisa de corpo inteiro com iodo
PTH:	Paratormônio
RANK-L:	Receptor ativador do fator nuclear ligante <i>kappa B</i>

RCBP:	Registro de câncer de base populacional
ROC:	<i>Receiver operating characteristic</i>
RR:	Risco Relativo
SIM:	Sistema de informações sobre mortalidade
T3:	Triiodotironina
T3L:	Triiodotironina livre
T4L:	Tiroxina livre
TES:	Tireotoxicose exógena subclínica
TG:	Tireoglobulina
TH:	Terapia hormonal
TNM:	Sistema de estadiamento tumoral (Tumor, Linfonodo, Metástase)
TSH:	Hormônio tireoestimulante
T-score	Índice T (diferença entre a massa óssea e a massa óssea da população de adultos jovens)
UNICAMP:	Universidade Estadual de Campinas
US:	ultrassonografia
Z-score	Índice Z (diferença entre a massa óssea e a massa óssea da população de mesmo sexo e idade)

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Classificação citológica pelo sistema de Bethesda e correlação com risco de malignidade em nódulos de tireóide	5
TABELA 2a – Parâmetros utilizados na classificação TNM para câncer de tireóide.....	7
TABELA 2b – Estadiamento do CDT de acordo com parâmetros do TNM.....	7
TABELA 3 – Estratificação de risco pós-operatório dos pacientes com CDT baseada na ressecção tumoral e nas características do tumor definidas pela classificação do TNM	8
TABELA 4 – Estratificação de risco de recorrência tumoral de acordo com a ATA.	8
TABELA 5 – Análise descritiva das variáveis numéricas das pacientes	30
TABELA 6 – Análise descritiva das variáveis categóricas das pacientes.....	31
TABELA 7 – Características das pacientes em comparação ao grupo de controle...	32
TABELA 8 – Comparação dos resultados da densitometria óssea	33
TABELA 9 – Comparação dos diagnósticos densitométricos	33
TABELA 10 – Comparação dos valores de densitometria óssea entre as variáveis categóricas.....	35
TABELA 11 – Análise de regressão linear univariada para T L1-L4 nas pacientes...	36
TABELA 12 – Análise de regressão linear multivariada para T L1-L4 nas pacientes..	37
TABELA 13 – Análise de regressão linear univariada para T-score fêmur inteiro nas pacientes.....	38
TABELA 14 – Análise de regressão linear multivariada para T-score fêmur inteiro nas pacientes.....	39

TABELA 15 – Análise de regressão linear univariada para T-score L1-L4 no grupo de controle.....	41
TABELA 16 – Análise de regressão linear multivariada para T-score L1-L4 no grupo de controle.....	41
TABELA 17 – Análise de regressão linear univariada para T-score fêmur inteiro no grupo de controle.....	42
TABELA 18 – Análise de regressão linear multivariada para T-score fêmur inteiro no grupo de controle.....	42
TABELA 19 – Comparação dos valores de DMO entre pacientes com TSH $\leq 0,1$ e $> 0,1\mu\text{UI/ml}$	43
TABELA 20 – Análise comparativa dos valores de TSH categorizados pela curva ROC com o resultado densitométrico das pacientes (normal x osteopenia).....	45
TABELA 21 – Análise comparativa dos valores de TSH categorizados pela curva ROC com o resultado densitométrico das pacientes (normal x osteoporose).....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sugestão de abordagem para pacientes com CDT, de acordo com a LATS.....	10
Figura 2 – Fatores significativamente correlacionados com T-score L1-L4 nas pacientes.....	39
Figura 3 – Fatores significativamente correlacionados com T-score fêmur inteiro nas pacientes.	40
Figura 4 – Análise da curva ROC para valores de TSH que diferenciam pacientes com DMO normal de pacientes com DMO demonstrando osteopenia.....	44
Figura 5 – Análise da curva ROC para valores de TSH que diferenciam pacientes com DMO normal de pacientes com DMO demonstrando osteoporose.....	44

	<i>Pág.</i>
RESUMO	vii
ABSTRACT	x
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – Carcinoma diferenciado de tireóide	2
1.1.1– Considerações gerais	2
1.1.2 – Diagnóstico	4
1.1.3 – Estratificação de risco	6
1.1.4 – Tratamento e seguimento	9
1.1.4.1 – Supressão do TSH no carcinoma diferenciado de tireóide	11
1.1.4.1.1– Indicações	11
1.1.4.1.2– Efeitos da supressão do TSH	13
2 - OBJETIVOS	16
2.1 – Geral	17
2.2 - Específicos	17
3 – METODOLOGIA	18
3.1 – Desenho do estudo	19
3.2 – Pacientes	20
3.2.1 – Critérios de inclusão	20
3.2.2 – Critérios de exclusão	20

3.2.3 – Variáveis clínico-laboratoriais.....	21
3.3 – Grupo de controle.....	23
3.4 – Avaliação da densidade mineral óssea.....	24
3.5 – Dosagens hormonais.....	25
3.6 – Análise estatística.....	26
3.6.1 – Cálculo amostral.....	26
3.6.2 – Análise dos dados.....	26
4 - RESULTADOS.....	28
4.1 – Análises descritivas.....	29
4.1.2 – Pacientes.....	29
4.1.2 – Grupo de controle.....	32
4.2 – Análises comparativas.....	32
4.2.1 – Comparação entre as características das pacientes e do grupo de controle..	32
4.2.2 – Comparação entre os resultados de densitometria óssea.....	33
4.2.3 – Análise comparativa entre os diagnósticos densitométricos das pacientes....	33
4.3 – Correlações.....	34
4.3.1 – Relação entre as variáveis das pacientes e resultados da densitometria óssea.....	34
4.3.2 – Análise de regressão logística.....	35
4.3.3 – Relação entre as variáveis do grupo de controle e resultados da densitometria óssea.....	40
4.4 – Análise da influência do TSH nos parâmetros de densitometria óssea.....	43
5 - DISCUSSÃO.....	46
6 - CONCLUSÕES.....	55

7 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	57
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
9 - ANEXOS.....	67
9.1 – Anexo 1: Parecer do CEP número 1045/09.....	68
9.2 – Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	70
9.3 – Anexo 3: Questionário para avaliação de fatores de risco potencialmente associados a menor DMO ou osteoporose.....	73

1- INTRODUÇÃO

1.1-Carcinoma diferenciado de tireóide

1.1.1- Considerações gerais

O carcinoma de tireóide é a neoplasia endocrinológica mais comum, ocorrendo em 5% a 15% dos pacientes com nódulo de tireóide (1, 2). As neoplasias malignas da tireóide podem se originar das células foliculares, parafoliculares ou extra-tireoideanas (3). O tumor maligno originado das células foliculares, chamado de carcinoma diferenciado de tireóide (CDT), representa a maior parte dos tumores malignos da glândula e se divide nos subtipos histológicos papilífero e folicular, responsáveis por 75% e 10% de todos os casos de carcinomas tireoideanos, respectivamente. Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos representam cerca de 5% dos casos, assim como o tumor derivado das células parafoliculares, o carcinoma medular de tireóide (3).

O CDT ocorre mais frequentemente no sexo feminino, com incidência ajustada por idade três vezes maior em mulheres que em homens (4). A média de idade ao diagnóstico do CDT é de 49 anos (5), com pico de incidência entre os 40 e 60 anos para o carcinoma papilífero de tireóide (CPT) e entre os 50 e 70 anos para o carcinoma folicular de tireóide (CFT) (6).

A incidência geral do CDT tem aumentado, em média, 4% a cada década nos últimos 30 anos (7). Nos Estados Unidos, houve aumento na incidência dessa neoplasia, passando de 6,4/100.000 habitantes para 14,9/100.000 habitantes em mulheres, e de 2,5 para 5,1/100.000 habitantes em homens, no período de 1998 a 2005 (4). Em 2009, foi estimada a incidência de 37.200 novos casos de CDT nos Estados Unidos (1).

No Brasil, os dados epidemiológicos são mais restritos, mas uma análise de sete Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), realizada com dados do período compreendido entre 1980 e 2001, mostrou incidência de câncer de tireóide em mulheres variando de 0,8/100.000 habitantes em Belém a 10,9/100.000 em São Paulo. Em homens, a incidência do CDT variou de 0,7/100.000 habitantes até 3,0/100.000, nas mesmas cidades (8). Outra análise recentemente publicada por Brito e cols.

estimou a incidência do câncer de tireóide no Brasil no ano de 2006, por meio de modelos polinomiais com base nos casos novos de câncer de tireóide incluídos em RCBP de nove cidades brasileiras. As taxas de incidência encontradas foram de 5,27 e 1,16 /100.000 habitantes em mulheres e em homens, respectivamente (9).

A elevação do número de casos de CDT foi atribuída, em sua maioria, ao aumento da incidência do CPT, que aumentou em 2,9 vezes entre 1988 e 2002 (10). Tal aumento acontece às custas de tumores pequenos, sendo que 49% do incremento da incidência consiste em tumores com tamanho de 1 cm ou menos e 87% consiste em tumores medindo até 2 cm de diâmetro (10).

A utilização em mais larga escala de procedimentos diagnósticos como a ultrassonografia (US) e a punção aspirativa por agulha fina explicariam em parte o aumento da incidência do CDT, mas causas ambientais e alterações moleculares que propiciam a gênese tumoral não podem ser descartadas como responsáveis pelo incremento do número de casos desta neoplasia (4). O uso mais frequente do US cervical igualmente oferece como consequência o diagnóstico e o tratamento mais precoces, induzindo a mudanças no tratamento inicial e seguimento dos pacientes com CDT (2).

Apesar do aumento da incidência, a mortalidade por CDT diminuiu significativamente nos últimos anos e as estimativas de sobrevida em cinco anos passaram de 93% no período de 1975 a 1977 para 97% no período de 1996 a 2004, nos Estados Unidos (1). Elevação da incidência com taxas de mortalidade decrescentes favorecem a hipótese de que o maior número de casos diagnosticados seja secundário ao uso frequente e generalizado de ferramentas diagnósticas (10).

1.1.2- Diagnóstico

O diagnóstico do CDT realiza-se geralmente a partir da investigação de um nódulo tireoideano. Os nódulos de tireóide palpáveis são detectados em 4% a 7% da população geral e os nódulos detectados por US cervical podem incidir em 19% até 67% da população (3). O primeiro passo após encontrar um nódulo tireoideano é a realização de história clínica e exame físico completos. Os achados sugestivos de malignidade do nódulo nessa etapa são: história familiar de carcinoma de tireóide, exposição à radiação durante a infância, rápido crescimento do nódulo, presença de rouquidão, glândula irregular e endurecida à palpação e linfonodomegalia cervical ipsilateral (11).

A US é o método de imagem mais acurado para a avaliação dos nódulos tireoideanos e deve ser realizada em todos os pacientes com presença ou suspeita de nódulos (2). Várias características ultrassonográficas associam-se a maior probabilidade de malignidade, como hipoeogenicidade, aumento da vascularização intranodular, margens irregulares, microcalcificações, ausência de halo e forma mais alta do que larga em medida transversal (2).

A dosagem sérica de hormônio tireoestimulante (TSH) deve ser obtida para verificar a possibilidade de nódulos autônomos funcionantes, que, em geral, não necessitam de avaliação citológica se não apresentarem sinais sugestivos de malignidade (2, 11). Os nódulos iso ou hipofuncionantes devem ser avaliados por citologia, levando-se em consideração características clínicas e ultrassonográficas (2). Na presença de TSH elevado, a análise citológica é especialmente necessária, pois a taxa de malignidade em nódulos de glândulas com tireoidite de Hashimoto pode ser tão alta quanto ou maior do que em nódulos na glândula tireóide normofuncionante (2, 12).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para avaliação citológica é o exame mais adequado, considerado “padrão-ouro” para o diagnóstico diferencial entre os nódulos de tireóide, e deve ser realizada em todos os nódulos medindo 1 cm ou mais de diâmetro e em nódulos menores quando houver sinais suspeitos para malignidade na história clínica, exame

físico ou US (2, 11, 13). A técnica apresenta elevada sensibilidade, que varia de 65% a 98%, e alta especificidade, variando de 72% a 100% (14, 15, 16).

A classificação de Bethesda vem sendo adotada para determinar o padrão de diagnóstico citológico. Consiste em um sistema com seis categorias associado ao risco de malignidade (17), baseado na concordância cito-histológica de 3207 punções aspirativas de 2468 pacientes. A tabela 1 demonstra as categorias de diagnóstico citológico pela classificação de Bethesda, bem como o risco de malignidade:

TABELA 1 - Classificação citológica pelo sistema de Bethesda e correlação com risco de malignidade em nódulos de tireóide (17)

Classificação de Bethesda	Risco de malignidade
I- NÃO DIAGNÓSTICA OU INSATISFATÓRIA - Somente fluido de cisto, ausência de representação de células foliculares	1%-4%
II- BENIGNA - Nódulo benigno- aspecto folicular (adenomatóide, colóide) - Tireoidite de Hashimoto- processo inflamatório - Tireoidite granulomatosa: processo subagudo, outros	0%-3%
III- ATIPIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO OU LESÃO FOLICULAR DE SIGNIFICADO INDETERMINADO - O que não puder classificar como benigno, suspeito e maligno	5%-15%
IV- NEOPLASIA FOLICULAR ou SUSPEITO	15%-30%
V- SUSPEITO PARA MALIGNIDADE - Suspeita de carcinoma papilífero - Suspeita de carcinoma medular - Suspeita de carcinoma com metástase - Suspeita de linfoma - Outros	60%-75%
VI- MALIGNA - Carcinoma papilífero de tireóide - Carcinoma pouco diferenciado de tireóide - Carcinoma medular de tireóide - Carcinoma indiferenciado - Outros	97%-99%

Esse sistema classificatório permite a uniformidade das informações compartilhadas por patologistas, clínicos e cirurgiões, proporcionando maior correlação entre risco de malignidade e resultado citológico, o que possibilita a definição da conduta mais adequada (17), conforme descrito a seguir.

Os pacientes com nódulos de Classe I necessitam de repunção e se novamente não se obtiver o diagnóstico, devem ser acompanhados ou submetidos à cirurgia, de acordo com as demais características (2). Citologia de Classe III pode ser compatível com neoplasia folicular, e os pacientes devem ser submetidos à cirurgia, caso os nódulos se mostrem não funcionantes em cintilografia de tireóide. Os casos suspeitos ou com diagnóstico de malignidade (Classes V e VI) e indeterminados compatíveis com neoplasia de células de Hurthle devem ser submetidos a cirurgia (2).

1.1.3- Estratificação de risco

É importante ressaltar que as etapas do tratamento do CDT baseiam-se na estratificação de risco do paciente para recorrência e/ou metástases à distância (19). Por isso, a necessidade de conhecer os sistemas de classificação e aplicá-los aos pacientes com CDT desde o seu diagnóstico (20).

Muitos fatores relacionados ao paciente e ao tumor são comuns como preditores de mortalidade específica pelo CDT, tais como: idade ao diagnóstico, tamanho do tumor, tipo histológico, invasão tumoral local, ressecção tumoral incompleta e presença de metástases à distância (20). Envolvimento linfonodal tem sido reportado em alguns estudos como fator de aumento de recorrência tumoral, sem impacto na sobrevida (21), enquanto que outros estudos demonstraram um aumento da mortalidade pela doença em pacientes com envolvimento linfonodal (22).

De acordo com o Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireóide e CDT, os fatores pré-operatórios associados ao baixo risco de progressão ou mortalidade do CDT são: idade abaixo de 45 anos de idade, sexo feminino, ausência de história familiar de câncer da tireóide ou irradiação cervical, tumores papilíferos menores de 2 cm de diâmetro, unifocais, distantes da cápsula da glândula e com ausência de infiltração linfonodal (13).

A estratificação de risco deve ser igualmente realizada após o tratamento inicial, quando se adquiriu mais informações sobre o comportamento do tumor. Neste contexto, o estadiamento

e a avaliação de risco pelo sistema TNM (tabela 2) é o mais aceito mundialmente, e tem a finalidade de auxiliar na determinação das etapas terapêuticas subsequentes (23):

TABELA 2a- Parâmetros utilizados na classificação TNM para câncer de tireóide

T (TUMOR)	N (METÁSTASES LINFONODAIS)	M (METÁSTASES À DISTÂNCIA)
T1: ≤ 2 cm (T1a ≤ 1 cm; T1b 1-2 cm)	N0: metástases ausentes	M0: metástases ausentes
T2: 2-4 cm	N1a: metástases no nível VI	M1: metástases à distância
T3: >4 cm limitado à tireóide ou com invasão extra-tireoideana mínima	N1b: metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior	
T4a: invasão de tecido subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou nervo recorrente laríngeo		
T4b: invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais		
Tx: tamanho desconhecido sem invasão extra-tireoideana	Nx: linfonodos não avaliados	Mx: não avaliado

TABELA 2b- Estadiamento do CDT de acordo com parâmetros do TNM

ESTADIO	PACIENTES COM IDADE <45 ANOS	PACIENTES COM IDADE ≥45 ANOS
I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0
III		T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
IVA		T4a, N0-N1a, M0 T1-3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
IVB		T4b, qualquer N, M0
IVC		Qualquer T, qualquer N, M1

Considerando os dados do TNM e outros fatores adicionais, o Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireóide e CDT recomenda a estratificação de risco pós-operatória nos pacientes com CDT, conforme a tabela 3 (13):

TABELA 3: Estratificação de risco pós-operatório dos pacientes com CDT baseada na ressecção tumoral e nas características do tumor definidas pela classificação do TNM (13)

RISCO/ FATOR PROGNÓSTICO	T	N	M	Ressecção tumoral
Muito baixo risco	T1a ou T1b, único	N0	M0	completa
Baixo risco	T1 multifocal ou T2	N0	M0	completa
Alto risco	T3 ou T4	N1	M1	incompleta

De maneira um pouco diferente, a ATA recomendou, em 2009, uma estratificação quanto ao risco de recorrência tumoral em pacientes com CDT que classifica os pacientes em três níveis: baixo risco, risco intermediário e alto risco, conforme a tabela 4, abaixo (2).

TABELA 4: Estratificação de risco de recorrência tumoral de acordo com a ATA (2)

RISCO	DESCRIÇÃO
Baixo risco	Sem metástases locais ou à distância, ressecção tumoral completa, sem invasão de tecidos peritireoideanos/ vasculares, ausência de padrão histológico agressivo
Risco intermediário	Metástases para linfonodos cervicais e/ou invasão microscópica de tecidos peritireoideanos e/ou tumor com histologia agressiva ou invasão vascular.
Alto risco	Metástases à distância ou valor de tireoglobulina sérica desproporcional à quantidade de captação visualizada em PCI-I após tratamento e/ou invasão tumoral macroscópica ou ressecção tumoral incompleta.

Todos os pacientes devem ser classificados quanto ao risco de recorrência, já que a estratificação norteia as etapas de seguimento nos diferentes consensos. Pontos importantes, como supressão de TSH e métodos de imagem a serem utilizados, são definidos a partir da classificação de risco dos pacientes com CDT (2, 13, 18).

1.1.4- Tratamento e seguimento

Existem diversas diretrizes para orientar o tratamento do CDT, sendo que a maioria delas converge em relação aos principais tópicos. O Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireóide e CDT foi publicado em 2007 (13) e o da *American Thyroid Association* (ATA) foi revisado em 2009, considerando as inúmeras publicações sobre o tema que surgiram após 2006 (2). Também em 2009, a Sociedade Latinoamericana de Tireóide (LATS) publicou suas recomendações sobre o diagnóstico e manejo do CDT (18).

A tireoidectomia total é a primeira abordagem no tratamento do CDT e tem como principais objetivos remover o tumor primário, permitir o estadiamento adequado da doença, facilitar o tratamento pós-operatório com iodo radioativo (^{131}I), quando apropriado, e permitir o seguimento de longo prazo com pesquisa de corpo inteiro com ^{131}I (PCI-I) e/ou dosagem de tireoglobulina (TG) sérica (2, 13). Além disso, a tireoidectomia minimiza o risco de recorrência e de doença metastática (2).

Após a tireoidectomia total, a terapia de ablação de remanescentes tireoideanos com ^{131}I tem também por objetivo facilitar a detecção de recorrência com dosagem sérica de TG e PCI-I, além de auxiliar o estadiamento inicial. É recomendada para todos os pacientes com metástases à distância conhecidas, com extensão extratireoideana do tumor ou com tumor de tamanho acima de 4 cm, de acordo com a ATA (2). A ablação também é recomendada para pacientes selecionados com tumores de 1 cm a 4 cm de diâmetro confinados à tireóide, que tenham metástases para linfonodos ou outras características associadas a maior risco de recorrência ou mortalidade, como a combinação de idade, tamanho do tumor, tipo histológico e história clínica. Segundo a ATA e o Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireóide e CDT, essa terapia não é indicada para pacientes com tumor unifocal < 1 cm de diâmetro, sem outros fatores associados a maior risco de recorrência ou mortalidade pelo tumor, nem a pacientes com tumor multifocal com todos os focos < 1 cm, na ausência de outros fatores de pior prognóstico (2, 13).

Na sequência da cirurgia e da ablação, as condutas determinadas incluem a supressão do TSH, acompanhamento da concentração sérica de TG sob supressão do TSH e US cervical

periodicamente, além de outros métodos como PCI-I, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons, conforme necessidade indicada nas diretrizes para tratamento. Procedimentos adicionais, como dose terapêutica de ^{131}I , cirurgia de ressecção de metástases cervicais ou à distância, bem como radioterapia externa ou quimioterapia, podem ser indicados de acordo com a evolução dos pacientes (2, 13, 18).

Abaixo, esquematizamos a abordagem geral de tratamento e seguimento iniciais de pacientes com CDT segundo consenso publicado pela LATS em 2009 (18).

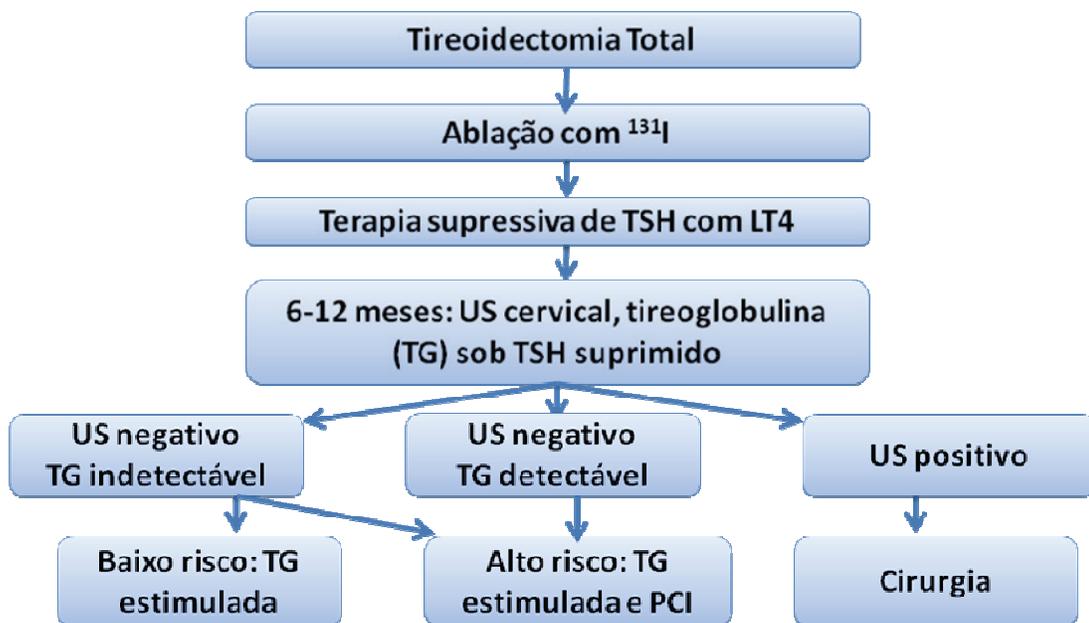


Figura 1: Abordagem para pacientes com CDT, de acordo com a LATS (18)

1.1.4.1- Supressão do TSH no tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide

1.1.4.1.1- Indicações

As células do CDT expressam receptores de TSH na membrana celular e respondem ao estímulo do hormônio com aumento da expressão de proteínas específicas da tireóide e aumento das taxas de crescimento celular (24). Por este motivo, a supressão do TSH com doses suprafsiológicas de levotiroxina (LT4) é preconizada no tratamento dos pacientes com CDT, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência (2). Com a administração de LT4 exógena, o objetivo é gerar a supressão do TSH, mantendo níveis normais dos hormônios tiroxina livre (T4L) e triiodotironina (T3), situação caracterizada como tireotoxicose exógena subclínica (TES) (25).

A eficácia da supressão do TSH em evitar progressão da doença, recorrência e morte foi avaliada em uma metanálise de 10 estudos clínicos, publicada em 2002, comprovando que a supressão do TSH reduziu recorrência e morte (25). Entretanto, o grau apropriado de supressão de TSH permanece desconhecido, especialmente em pacientes classificados como de alto risco e considerados livres de doença (2). Pujol e cols. demonstraram que o TSH mantido abaixo de 0,05 $\mu\text{UI/ml}$ se associou a maior sobrevida sem recorrências, em comparação a concentração de TSH igual a 1 $\mu\text{UI/ml}$ ou superior. Nesse estudo, o grau de supressão de TSH foi um fator preditor independente de recorrência (26). Similarmente, Hovens e cols, mais recentemente, demonstraram associação positiva entre o concentração de TSH e risco de recorrência do CDT ou morte pelo tumor, sendo que o limiar de TSH $< 2 \mu\text{UI/ml}$ foi o principal fator diferenciador entre pacientes que ficaram livres de doença e os que evoluíram com recorrência ou morte pelo tumor (27). Diferentemente, outro grande estudo publicado por Cooper e cols. mostrou que o estágio da doença, idade do paciente e terapia com ^{131}I foram fatores independentes para a progressão do CDT, mas não o grau de supressão do TSH (28).

Assim, como não há resultados uniformes a respeito do real efeito da supressão do TSH sobre o prognóstico do CDT e os diferentes consensos para o tratamento do CDT recomendam a

supressão de maneira ligeiramente diferente entre eles. Além disso, os recentes avanços no conhecimento sobre o tratamento e evolução do CDT, aliados à maior sensibilidade dos ensaios de TSH e melhor compreensão sobre a estratificação de risco, estão levando a modificações no grau e no tempo de supressão do TSH recomendados nos últimos anos (29).

Os consensos de tratamento mais antigos recomendavam a supressão do TSH para concentrações muito baixas, muitas vezes sem considerar outras variáveis clínicas dos pacientes (30). Atualmente, o Consenso Brasileiro sobre Nódulos de Tireóide e CDT recomenda a manutenção inicial do TSH entre 0,5 $\mu\text{UI/ml}$ e 2 $\mu\text{UI/ml}$ L para os pacientes de muito baixo risco e níveis iniciais $\leq 0,1 \mu\text{UI/ml}$ para os demais pacientes. No seguimento, 6 a 12 meses após a cirurgia e/ou ablação com ^{131}I , a concentração recomendada é de $\leq 0,1 \mu\text{UI/ml}$ nos casos em que há metástases à distância ou TG sérica elevada; entre 0,1 $\mu\text{UI/ml}$ e 0,5 $\mu\text{UI/ml}$ nos casos sem doença aparente, mas de alto risco; e de 0,5 $\mu\text{UI/ml}$ nos casos sem doença aparente e classificados inicialmente como de baixo risco (13).

O consenso da ATA recomenda a supressão inicial do TSH para menos de 0,1 $\mu\text{UI/ml}$ em pacientes de riscos alto e intermediário, enquanto que a manutenção de concentração entre 0,1–0,5 $\mu\text{UI/ml}$ é considerada apropriada para pacientes de baixo risco (2). Em pacientes com doença persistente, a recomendação é que o TSH seja mantido indefinidamente abaixo de 0,1 $\mu\text{UI/ml}$, na ausência de contraindicações específicas. Em pacientes considerados livres de doença, mas classificados como de alto risco, deve ser considerada a manutenção de concentração de TSH entre 0,1 $\mu\text{UI/ml}$ e 0,5 $\mu\text{UI/ml}$ por 5 a 10 anos. Em pacientes livres de doença, especialmente aqueles de baixo risco para recorrência, a concentração sérica de TSH recomendada é entre 0,3 $\mu\text{UI/ml}$ e 2 $\mu\text{UI/ml}$, mesmo que não tenham sido submetidos a ablação de remanescentes após a cirurgia. (2).

Dessa forma, apesar das diretrizes de tratamento de CDT recomendarem supressão de TSH, ainda não há ainda uniformidade sobre a concentração ideal de TSH requerida para o tratamento dos pacientes. Além disso, as recomendações não levam em conta a idade e as comorbidades do paciente, e nem orientam claramente quanto ao equilíbrio entre os benefícios da supressão do TSH e os possíveis riscos do estado de TES (7).

1.1.4.1.2- Efeitos da supressão do TSH

O estado de TES pode afetar adversamente o sistema cardiovascular, principalmente em idosos (7). Alguns importantes fatores de risco cardiovasculares, como aumento de frequência cardíaca, hipertrofia de ventrículo esquerdo, aumento da pressão arterial média e disfunção diastólica, podem se desenvolver em jovens e indivíduos de meia-idade que recebem terapia supressiva de TSH por longos períodos (29).

Flyn e cols. avaliaram a morbidade e a mortalidade cardiovascular em 17.684 pacientes de meia-idade em estado de TES (31). Os desfechos cardiovasculares fatais e não fatais foram avaliados em pacientes com média de idade de 61,6 anos, após seguimento médio de 4,5 anos. No estudo, pacientes com TSH suprimido ($< 0,03\mu\text{UI/ml}$) tiveram maior risco de eventos cardiovasculares e arritmia. Pacientes com TSH entre $0,04\mu\text{UI/ml}$ e $0,4\mu\text{UI/ml}$ não apresentaram esse aumento (31). Estes dados indicam que, para pacientes recebendo reposição suprafisiológica de LT_4 por longos períodos, a manutenção de um nível baixo de TSH pode ser segura, mas níveis muito baixos podem causar eventos adversos cardíacos (29).

Além de consequências deletérias bem estabelecidas no sistema cardiovascular (29, 31), a TES exerce provável influência negativa sobre o metabolismo ósseo, entretanto, permanecem pouco claras a magnitude do efeito tireotóxico e a definição de fatores adicionais que interferem na densidade mineral óssea (DMO) (7). Os dados a respeito das implicações da supressão do TSH na DMO em pacientes com CDT são conflitantes (7). Especificamente em mulheres pós-menopausa, alguns autores relataram que a administração de LT_4 em doses supressivas do TSH por tempo prolongado apresentou efeito negativo sobre a DMO de pacientes com CDT (32-37), enquanto que outros estudos não confirmaram esta informação (38-50).

Uma revisão sistemática da literatura sobre este tema foi publicada por Quan e cols. em 2002, incluindo 11 estudos apropriados para avaliar a DMO de homens, mulheres pré-menopausa e mulheres pós-menopausa sob terapia supressiva de TSH após tireoidectomia por CDT (51). Quatro dos estudos eram longitudinais e sete eram transversais, sendo que todos

avaliaram a DMO dos pacientes e a compararam a grupos de controle estratificados por idade, sexo e estado pré ou pós-menopausa (51). A DMO foi a principal variável avaliada, e as variáveis secundárias incluíram valor de TSH sérico, valor de T4L sérico, marcadores de remodelamento ósseo (fosfatase alcalina sérica, osteocalcina e telopeptídeo-N urinário), duração do tratamento com LT4 e dose diária de LT4 utilizada. Nove destes estudos analisaram dados de mulheres pós-menopausa, com 2 a 39 pacientes em cada um, sendo a duração média da terapia supressiva de TSH de 5,6 a 12,1 anos (51). Dentre estes, seis estudos (n=2 a n=32) não demonstraram associação da terapia de supressão do TSH com redução da DMO, enquanto que um estudo (n=10) verificou que houve redução na DMO lombar, de colo femoral e rádio (32); um estudo (n=34) mostrou redução da DMO lombar, de colo femoral e de quadril (33); e um estudo (n=39) mostrou redução na DMO distal (35) com a terapia supressiva de TSH. Os estudos incluídos nesta análise exibiram relevantes limitações por englobar um número pequeno de pacientes e diferentes níveis de controle para as variáveis que poderiam influenciar o resultado. No geral, os autores sugeriram que não houve sinais de alterações significativas na DMO de homens ou mulheres pré-menopausa, mas, para o grupo de mulheres pós-menopausa, concluíram que os achados permaneciam não elucidativos, pois muitos resultados foram conflitantes (51).

Outra metanálise sobre o assunto foi publicada em 2006, incluindo 21 estudos, envolvendo sete a 47 pacientes cada um (52), sendo vários estudos previamente incluídos na revisão de 2002. Quase todos os estudos excluíram pacientes que fizeram uso de glicocorticóides ou outros medicamentos conhecidos por afetar negativamente a massa óssea. Embora os autores planejassem realizar uma metanálise estruturada, a heterogeneidade dos dados disponíveis não permitiu tal análise (52). Considerando apenas mulheres pós-menopausa, foram incluídos 14 estudos transversais com número de pacientes variando de 10 a 44 e quatro estudos longitudinais com número de pacientes entre 10 e 46. Em três dos 14 estudos transversais houve associação entre terapia supressiva de TSH para CDT e redução de DMO, assim como em dois dos quatro estudos longitudinais (52). Não houve padrão em relação ao sítio de redução da DMO nestes estudos, sendo que cada um mostrou menor DMO em relação

aos controles pareados por idade em locais diferentes: rádio (35), coluna lombar (37) ou colo femoral, coluna lombar e antebraço (32).

Apesar de ainda haver controvérsias sobre os efeitos da supressão do TSH sobre a DMO, esse tema é de suma importância, já que a redução da DMO se correlaciona com o risco de fraturas em mulheres pós-menopausa. Até o momento, não encontramos estudos publicados com poder estatístico suficiente para relacionar terapia supressiva do TSH por CDT e risco de fraturas (53).

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Avaliar a densidade mineral óssea de pacientes pós-menopausa sob terapia supressiva do TSH com uso prolongado de levotiroxina, como parte do tratamento do carcinoma diferenciado de tireóide.

2.2- Objetivos específicos

1. Comparar a densidade mineral óssea das pacientes pós-menopausa portadoras de CDT sob terapia supressiva do TSH com a de um grupo de controle pareado por idade, composto por pacientes pós-menopausa eutireoideanas.
2. Determinar a influência de fatores clínico-laboratoriais das pacientes sobre a densidade mineral óssea.

3- METODOLOGIA

3.1- Desenho do estudo

Esse foi um estudo transversal envolvendo 109 pacientes do sexo feminino, pós-menopausa, acompanhadas no ambulatório de Neoplasia de Tireóide do Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP) por CDT sob terapia supressiva de TSH, em tratamento de acordo com diretrizes vigentes, e que realizaram avaliação da DMO durante seu seguimento no período de 2009 a 2011, como rotina. As pacientes foram comparadas a um grupo de controle pareado por idade à época da realização da densitometria óssea, na proporção 1 paciente : 1 controle. Avaliamos a DMO lombar e femoral das pacientes e do grupo de controle e as comparamos entre si. Além disso, analisamos a influência de diversas características clínicas e laboratoriais sobre a DMO.

O estudo foi aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, sob processo número 1045/2009, homologado em 24/11/2009, conforme demonstrado no anexo 1.

3.2- Pacientes

3.2.1- Critérios de inclusão

Pacientes menopausadas em acompanhamento regular por CDT por no mínimo 12 meses, submetidas a tratamento com tireoidectomia total, ablação com radioiodoterapia e supressão do TSH com LT4 e que tenham realizado exame de densitometria óssea.

3.2.2- Critérios de exclusão:

Presença de fatores de risco para redução da densidade mineral óssea que poderiam interferir na análise dos resultados:

- ✓ diagnóstico de hipertireoidismo ou hiperprolactinemia em qualquer época da vida;
- ✓ hipoparatiroidismo pós-cirúrgico definitivo;
- ✓ malabsorção intestinal;
- ✓ doenças reumatológicas, como artrite reumatóide, osteoartrite e outras;
- ✓ uso de corticoesteróides em dose equivalente a 5 mg ou mais de prednisona por mais de 3 meses consecutivos em qualquer época da vida;
- ✓ uso de medicamentos anticonvulsivantes em qualquer época da vida;
- ✓ doença renal crônica;
- ✓ imobilização prolongada.

3.2.3- Variáveis clínico-laboratoriais avaliadas

As pacientes foram identificadas através de prontuários nas consultas do ambulatório e assinaram um termo de consentimento pós-informado específico para a participação no estudo (anexo 2). Após consentimento, foi realizada uma avaliação clínica com entrevista direcionada e preenchimento de questionário para avaliação de fatores de risco potencialmente associados a menor DMO ou osteoporose (anexo 3), conforme critérios da “National Osteoporosis Foundation” (NOF) (54) e Organização Mundial de Saúde (OMS) (55).

Os dados sócio-demográficos, clínicos, laboratoriais e antropométricos identificados através de anamnese, exame físico, questionário e análise de prontuário médico das pacientes foram:

- ✓ idade;
- ✓ etnia referida;
- ✓ peso, altura e índice de massa corporal (IMC);
- ✓ idade ao diagnóstico do CDT;
- ✓ tipo histológico do CDT;
- ✓ idade na época da realização da DMO;
- ✓ tempo de diagnóstico e tratamento do CDT até realização da DMO;
- ✓ idade à menarca e à menopausa;
- ✓ tempo de menacme;
- ✓ número de gestações e paridade;
- ✓ uso de anticoncepcional oral prévio (no período de menacme);
- ✓ uso de terapia hormonal pós-menopausa (TH) em qualquer época da vida;
- ✓ antecedente familiar de osteoporose;
- ✓ diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2;
- ✓ tabagismo;
- ✓ hipoparatiroidismo pós-cirúrgico transitório;

- ✓ prática de atividade física pelo menos 2 vezes por semana;
- ✓ exposição solar de ao menos 30 minutos diários;
- ✓ estimativa da ingestão diária de cálcio na alimentação, conforme tabela validada pela NOF (54);
- ✓ dosagens de TSH e T4L séricos obtidos no ano anterior à realização da DMO;
- ✓ tempo e proporção de tempo em relação ao período total de seguimento em que permaneceu com TSH < 0,1μUI/ml;
- ✓ tempo e proporção de tempo em relação ao período total de seguimento em que permaneceu com TSH entre 0,01 e 0,1μUI/ml;
- ✓ tempo e proporção de tempo em relação ao período total de seguimento em que permaneceu com TSH < 0,01 μUI/ml;
- ✓ dosagens de cálcio e paratormônio (PTH) séricos

Outras informações sobre fatores de risco que foram colhidas e que inviabilizaram a inclusão das pacientes no estudo estão descritas acima em “Critérios de exclusão”.

3.3- Grupo de controle

O grupo de controle foi obtido através do banco de dados do aparelho de densitometria óssea do Serviço de Medicina Nuclear do HC-UNICAMP. Foram pesquisadas e identificadas pacientes pós-menopausa que realizaram exame de DMO com a mesma idade das pacientes incluídas no estudo, no mesmo aparelho. Após identificação, a anamnese que faz parte da realização do exame foi avaliada com o objetivo de excluir os indivíduos sob os mesmos critérios de exclusão utilizados nas pacientes. Consideramos para o grupo de controle dados armazenados de mulheres pós-menopausa encaminhadas para avaliação rotineira da DMO devido ao estado pós-menopausa, oriundas do Ambulatório de Climatério da UNICAMP e também dos centros de saúde dos quais o HC-UNICAMP é referência. Pacientes do banco de dados que realizaram o exame de DMO devido a presença de outros fatores de risco para osteopenia e osteoporose, tais como uso crônico de corticoesteroides e presença de artrite reumatóide ou osteoartrite, não foram consideradas para o estudo. As variáveis obtidas na anamnese do exame de DMO consideradas nas análises do estudo foram:

- ✓ idade;
- ✓ etnia;
- ✓ IMC;
- ✓ idade à menopausa;
- ✓ tempo de menopausa até a realização da DMO;
- ✓ uso de TH em qualquer época da vida;
- ✓ diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2.

Adicionalmente, avaliamos um valor único de TSH sérico das pacientes do grupo de controle realizado em período de 12 meses antes ou após a DMO, obtidos por intermédio do sistema eletrônico de arquivo de exames bioquímicos do hospital, para certificação de que as integrantes do grupo de controle eram eutireoideanas e exclusão de mulheres que apresentassem valor de TSH fora da normalidade.

3.4- Avaliação da densidade mineral óssea

A DMO da coluna lombar (L1-L4) e do fêmur inteiro foram avaliadas por aparelho utilizado rotineiramente nos pacientes do HC-UNICAMP, densitômetro do modelo “DXA Hologic Discovery Wi”. Foram incluídos nas análises do estudo os valores de T-score da coluna lombar (L1-L4) e fêmur total, os valores de Z-score da coluna lombar (L1-L4) e fêmur total, além do diagnóstico densitométrico interpretado de acordo com os critérios da OMS para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia (54, 55):

- ✓ Normal: DMO dentro de 1 desvio-padrão (DP) do “adulto jovem” (T-score de – 1 DP ou acima)
- ✓ Osteopenia: DMO entre 1 e 2,5 DP do “adulto jovem” (T-score entre -1 e -2,5)
- ✓ Osteoporose: DMO 2,5 DP ou mais abaixo do “adulto jovem” (T-score menor ou igual a - 2,5)

3.5- Dosagens hormonais

As variáveis laboratoriais analisadas foram a concentração sérica de TSH das pacientes e indivíduos-controle e de T4L apenas das pacientes. As concentrações de TSH foram dosadas através de eletroquimioluminescência (EIA) – técnica sandwich, utilizado em analisador de imunoensaio Elecsys TSH (Roche), sendo considerado intervalo de normalidade de 0,4 a 4,5 μ UI/ml. As concentrações de T4L foram dosadas através de EIA – princípio de competição utilizado em analisador de imunoensaio Elecsys FT4 (Roche), sendo considerado intervalo de normalidade de 0,9 a 1,8 ng/ml.

Os valores de TSH e T4L das pacientes dosados no ano anterior à realização da densitometria óssea que constavam nos respectivos prontuários foram tabulados para análise. O número de dosagens por paciente variou entre três a quatro no período de um ano, e utilizamos a média desses valores para análise no estudo. Além disso, através da avaliação dos prontuários, quantificamos os tempos em que as pacientes permaneceram com TSH em diferentes níveis de supressão: TSH < 0,1 μ UI/ml, TSH entre 0,01 e 0,1 μ UI/ml e TSH < 0,01 μ UI/ml. Também estabelecemos as proporções de tempo em que as pacientes permaneceram com o TSH nesses intervalos, em relação ao período total de seguimento.

3.6- Análise estatística

3.6-1- Cálculo amostral

Realizamos a análise dos dados de uma amostra-piloto com 10 pacientes pós-menopausa e seus respectivos controles para determinar o tamanho adequado da amostra, avaliando os resultados da densitometria óssea e as variáveis acima descritas. A comparação de variáveis quantitativas entre os dois grupos foi realizada através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney e a associação entre duas variáveis qualitativas foi realizada através do teste exato de Fisher. Utilizamos o cálculo de tamanho amostral para a diferença entre médias, com nível de significância de 5% e poder estatístico de 80%, com erros α e β de 0,05 e 0,2, respectivamente. Os cálculos amostrais foram baseados no desvio-padrão do grupo formado pelos dez indivíduos-controle e na diferença entre as médias obtidas com as dez pessoas de cada grupo. O resultado obtido foi que, para se encontrar uma diferença significativa entre os grupos com relação à DMO lombar, o número adequado de pacientes seria de 90 pessoas em cada grupo e com relação à DMO femoral, seria de 100 pessoas em cada grupo.

3.6.2- Análise dos dados

Após a inclusão de 109 pacientes e seus respectivos indivíduos-controle, a descrição do perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foi feita através de tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta e percentual, além de análises descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo, mediana e quartis.

O teste Qui-Quadrado de Pearson foi utilizado para comparação das principais variáveis categóricas entre os grupos. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparação de variáveis

numéricas entre os dois grupos (indivíduos-controle e pacientes), devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Para analisar a relação entre as variáveis numéricas, foi usado o coeficiente de correlação de Spearman. Para comparação de variáveis entre mais de dois grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Para estudo dos fatores relacionados com os valores resultantes da densitometria óssea foi utilizada a análise de regressão linear, com modelos univariado e multivariado, e critério Stepwise de seleção de variáveis. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas em postos (*ranks*) nestas análises. A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) foi utilizada para a obtenção de pontos de corte para os valores de TSH que diferenciassem as pacientes com DMO normal das pacientes com osteopenia e com osteoporose.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em colaboração com a Câmara de Pesquisa e Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, através do programa SPSS, versão 13.0.

4- RESULTADOS

4.1- Análises descritivas

4.1.1- Pacientes

Foram avaliadas 128 pacientes do sexo feminino acompanhadas no ambulatório de Neoplasia de Tireóide do HC-UNICAMP por CDT e que haviam realizado exame para avaliação de DMO como rotina de seu seguimento, sendo selecionadas 109 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. O diagnóstico foi de CPT em 91 pacientes (83,49%), de CFT em 17 pacientes (15,6%) e carcinoma insular em uma paciente (0,92%).

Doze pacientes inicialmente avaliadas foram excluídas por apresentarem hipoparatiroidismo pós-cirúrgico definitivo, comprovado por valores repetidos de PTH abaixo da normalidade associados a hipocalcemia. Três pacientes referiram uso crônico de corticoesteróide oral e foram excluídas. Duas pacientes foram excluídas devido a diagnóstico prévio de Doença de Graves. As causas de exclusão das outras duas pacientes avaliadas foram diagnóstico de artrite reumatóide e osteoartrite.

As tabelas 5 e 6, a seguir, mostram a análise descritiva das variáveis numéricas e categóricas das pacientes. Para as variáveis PTH e cálcio séricos, há menos resultados do que o número total de pacientes, devido à ausência de dados no prontuário no momento de avaliação.

TABELA 5: Análise descritiva das variáveis numéricas das pacientes

Variável	n	média	DP	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo
Idade ao exame de DMO (anos)	109	58,43	8,37	46	52	56	62	80
Idade ao diagnóstico CDT (anos)	109	51,64	8,03	37	47	50	56	78
Tempo de seguimento até DMO(meses)	109	88,31	70,6	12	36	69	110	359
Menarca (anos)	109	13,16	1,79	8	12	13	14	17
Menopausa (anos)	109	47,19	5,12	30	45	48	50	57
Menacme (anos)	109	34,04	5,2	15	31	35	38	46
Peso (kg)	109	70,31	12,1	45	60	70,3	78,3	116
Altura (m)	109	1,59	0,06	1,38	1,55	1,58	1,63	1,74
IMC (kg/m²)	109	27,9	4,51	18,49	24,65	27,29	31,2	41,10
Ingesta de cálcio diária (mg)	109	470,18	346,69	0	200	400	600	1500
Gestação	109	4,1	3,11	0	2	3	6	13
Paridade	109	3,51	2,71	0	2	3	4	11
TSH no último ano (µUI/ml)	109	0,21	0,28	0,01	0,04	0,1	0,26	1,52
T4L no último ano (ng/dl)	109	1,84	0,21	1,23	1,71	1,83	1,95	2,34
Tempo com TSH ≤ 0,01 (meses)	109	10,5	14,44	0	0	5	12	89
Tempo com TSH 0,01-0,1 (meses)	109	18,41	15,24	0	7	15	23	83
Tempo com TSH < 0,1 (meses)	109	28,92	25,51	0	12	21	38	128
Tempo com TSH < 0,01/ tempo total	109	0,12	0,14	0	0	0,09	0,17	0,78
Tempo com TSH 0,01-0,1/ tempo total	109	0,27	0,18	0	0,14	0,22	0,35	0,92
Tempo com TSH < 0,1/ tempo total	109	0,39	0,22	0	0,21	0,36	0,52	1

Tempo de uso de anticoncepcional oral (anos)	54	5,87	4,85	1,0	2,0	5,0	10	20
PTH (pg/ml)	81	38,63	13,02	16,1	28,21	36,8	47,7	74,9
Cálcio sérico (mg/dl)	83	9,05	0,53	7,1	8,7	9	9,4	10,3
T-score L1-L4	109	-1,09	1,43	-3,9	-2,1	-1,1	-0,4	2,9
T-score fêmur inteiro	109	-0,12	1,18	-2,9	-0,9	-0,1	0,5	2,8
Z-score L1-L4	109	0,03	1,5	-2,7	-1	-0,16	1	4,1
Z-score fêmur inteiro	109	0,56	1,08	-2,3	-0,2	0,4	1,3	3,3

TABELA 6: Análise descritiva das variáveis categóricas das pacientes

Variável	Sim (%)	Não (%)
Tabagismo	31,19%	68,81%
Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico transitório	21,1%	78,9%
Diagnóstico de DM2	13,76%	86,24%
Antecedente familiar de osteoporose	31,19%	68,81%
Atividade física	47,71%	52,29%
Exposição solar	58,72%	41,28%
Uso de anticoncepcional oral	49,54%	50,46%
Uso de TH	19,27%	80,73%

Quanto ao tempo de tratamento do CDT e acompanhamento das pacientes até a data de realização do exame de avaliação da DMO, 24 (22,02%) estavam sendo tratadas pelo período de 12-35 meses, 20 (18,35%) estavam sendo tratadas há 36-59 meses, 39 (35,78%) estavam sendo tratadas há 60-119 meses e 26 (23,85%) estavam sendo tratadas há 120 meses ou mais.

4.1.2- Grupo de controle

As 109 mulheres incluídas no grupo de controle apresentaram média de idade de $58,43 \pm 8,40$ anos, e tiveram menopausa com $46,51$ anos, em média, tendo sua DMO avaliada após tempo médio de menopausa de $11,93 \pm 8,92$ anos. Assim como no grupo das pacientes, a maioria era de etnia referida branca (91,74%) e apresentava sobrepeso ($IMC=28,33 \pm 4,77$ kg/m^2). Todas as mulheres apresentaram valores de TSH dentro da normalidade, sendo a média de $2,27 \pm 1,02 \mu UI/ml$.

4.2- Análises comparativas

4.2.1- Comparação entre as características das pacientes e do grupo de controle

A análise comparativa entre o grupo das pacientes e o grupo de controle mostrou que as características avaliadas foram similares entre os grupos, conforme a tabela 7, abaixo. Verificase diferença significativa apenas para os valores de TSH, que foram significativamente menores nas pacientes, conforme esperado.

TABELA 7: Características das pacientes em comparação ao grupo de controle

Variável	Pacientes (n=109)	Grupo de Controle (n=109)	Valor de p*
Idade (anos)	$58,43 \pm 8,37$	$58,43 \pm 8,40$	0,968
Idade à menopausa (anos)	$47,19 \pm 5,12$	$46,51 \pm 5,33$	0,235
Tempo de menopausa (anos)	$11,24 \pm 9,54$	$11,93 \pm 8,92$	0,407
Etnia branca (%)	92,6	91,74	0,801
IMC (kg/m^2)	$27,90 \pm 4,51$	$28,33 \pm 4,77$	0,667
Uso de TH (%)	19,2	27,5	0,150
Diagnóstico de DM2(%)	13,76	10,09	0,403
TSH ($\mu UI/ml$)	$0,21 \pm 0,28$	$2,27 \pm 1,02$	$< 0,001$

*Valor de p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação dos valores entre os 2 grupos (variáveis numéricas) e teste de Qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas).

4.2.2- Análise comparativa entre os resultados de densitometria óssea

Na comparação dos valores de T-score e Z-score de L1-L4 e fêmur inteiro, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo das pacientes e o grupo de controle, conforme demonstrado da tabela 8. Avaliando-se o diagnóstico densitométrico das pacientes e do grupo de controle (normal, osteopenia ou osteoporose), também verificamos que não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma das variáveis, de acordo com a tabela 9.

TABELA 8: Comparação dos resultados da densitometria óssea

Variável	Pacientes (n=109)	Grupo de controle (n=109)	Valor de p*
T-score L1-L4 (DP)	-1,09 ± 1,43	-1,11 ± 1,3	0,940
T-score fêmur inteiro (DP)	0,03 ± 1,5	0,09 ± 1,28	0,608
Z-score L1-L4 (DP)	-0,12 ± 1,18	-0,37 ± 1,06	0,105
Z-score fêmur inteiro (DP)	0,56 ± 1,08	0,47 ± 1,0	0,578

*Valor de p referente ao teste de Mann-Whitney para comparação dos valores entre os 2 grupos

TABELA 9: Comparação dos diagnósticos densitométricos

Diagnóstico	Pacientes (%)	Grupo de controle (%)	Análise estatística
DMO normal	40,37	39,34	Teste Qui-quadrado: X ² =0,70; GL=2; p=0,704
Osteopenia	40,37	44,95	
Osteoporose	19,27	15,6	

4.2.3 – Comparação entre os diagnósticos densitométricos das pacientes

As comparações das variáveis analisadas nas pacientes e os três possíveis diagnósticos densitométricos (DMO normal, osteopenia ou osteoporose), pelo teste de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis entre os 3 grupos, mostraram diferença significativa entre os grupos para peso ($p < 0,001$ para normal *versus* osteopenia), IMC ($p < 0,001$ para normal *versus* osteoporose) e fração de tempo em que as pacientes se mantiveram com TSH entre 0,01 e

0,1 $\mu\text{UI/ml}$ ($p=0,049$ para osteopenia *versus* osteoporose). Não houve nenhuma diferença com relação às variáveis categóricas: diagnóstico de DM2, exposição solar, tabagismo, antecedente familiar de osteoporose, uso de anticoncepcional oral prévio, hipoparatiroidismo pós-cirúrgico transitório, atividade física, terapia hormonal e tipo de CDT.

4.3- Correlações

4.3.1- Relação entre as variáveis das pacientes e resultados da densitometria óssea

A análise de correlação das variáveis das pacientes com os valores observados no exame de densitometria óssea mostrou que, dentre as variáveis categóricas, apenas o uso prévio de anticoncepcional oral se associou a um maior valor de densidade mineral óssea no fêmur total (T-score de -0,37 em pacientes que não usaram anticoncepcional oral *versus* 0,13 em pacientes que usaram, $p=0,021$, teste de Mann-Whitney). Comparando-se as pacientes com diagnóstico de CPT *versus* CFT, não houve diferenças significativas entre os valores de T-score de L1-L4 ou fêmur inteiro ($p=0,458$ e $p=0,980$, respectivamente). A tabela 10, abaixo, mostra os resultados obtidos na análise comparativa entre o T-score lombar e femoral das pacientes segundo a presença ou não das características avaliadas (sim *versus* não).

TABELA 10: Comparação dos valores de densitometria óssea entre as variáveis categóricas

Variável	Valor de p para T-score L1-L4 SIM x NÃO*	Valor de p para T-score fêmur inteiro SIM x NÃO*
Tabagismo	0,821	0,801
Hipoparatiroidismo transitório	0,789	0,455
DM2	0,481	0,316
Antecedente familiar de osteoporose	0,626	0,082
Atividade física	0,764	0,872
Exposição solar	0,506	0,627
Anticoncepcional oral	0,304	0,021
Terapia hormonal	0,461	0,588

* Valor-P referente ao teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre 2 grupos.

Com relação ao tempo de tratamento do CDT e acompanhamento das pacientes até a data de realização do exame de avaliação da DMO, não houve diferença significativa entre os valores obtidos na densitometria óssea entre os quatro grupos avaliados: 12-35 meses, 36-59 meses, 60-119 meses e ≥ 120 meses de seguimento. Os valores de p calculados pelo teste de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis entre os 4 grupos foram de 0,105 para o T-score L1-L4 e de 0,621 para o T-score fêmur inteiro.

4.3.2- Análise de regressão logística

Na análise de regressão linear univariada para os valores de T-score L1-L4, houve relação significativa apenas entre IMC ($p < 0,001$ e $R^2 = 0,1372$) e valor médio de TSH no último ano ($p = 0,042$ e $R^2 = 0,038$). Os resultados de tal análise encontram-se na tabela 11. Na análise de regressão linear multivariada, verificou-se relação conjunta significativa de IMC e TSH no último ano com o valor de T-score L1-L4 no grupo de pacientes (tabela 12). Ou seja, as mulheres com menores valores de T-score L1-L4 são as com menor IMC e menor TSH no último ano.

TABELA 11: Análise de regressão linear univariada para T L1-L4 nas pacientes

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ²
IMC	Variável contínua (ranks)	0,370 (0,090)	< 0,001	0,1372
TSH no último ano	Variável contínua (ranks)	0,195 (0,095)	0,042	0,0380
Idade à densitometria óssea	Variável contínua (ranks)	-0,013 (0,097)	0,890	0,0002
Ingesta de cálcio	Variável contínua (ranks)	-0,119 (0,097)	0,221	0,0140
Atividade física	Não (referência) Sim	----- -1,820 (6,085)	0,765	0,0008
Exposição solar	Não (referência) Sim	----- 4,088 (6,163)	0,509	0,0041
Anticoncepcional oral	Não (referência) Sim	----- 6,221 (6,051)	0,306	0,0098
TH	Não (referência) Sim	----- -5,662 (7,690)	0,463	0,0050
Tipo de CDT	CPT (referência) CFT	----- -6,306 (8,350)	0,452	0,0054
PTH	Variável contínua (ranks)	-0,016 (0,144)	0,910	0,0002
Cálcio	Variável contínua (ranks)	0,028 (0,147)	0,0849	0,0005
Tempo com TSH < 0,01	Variável contínua (ranks)	0,022 (0,098)	0,821	0,0005
Tempo com TSH 0,01-0,1	Variável contínua (ranks)	0,145 (0,096)	0,132	0,0211
Tempo com TSH < 0,1	Variável contínua (ranks)	0,042 (0,097)	0,624	0,0023
Tempo com TSH < 0,01/ tempo total	Variável contínua (ranks)	0,013 (0,098)	0,896	0,0002
Tempo com TSH 0,01-0,1/ tempo total	Variável contínua (ranks)	0,060 (0,096)	0,538	0,0035
Tempo com TSH < 0,1/ tempo total	Variável contínua (ranks)	0,020 (0,097)	0,836	0,0004
T4L no último ano	Variável contínua (ranks)	0,048 (0,097)	0,624	0,0023
Tempo de anticoncepcional oral	Variável contínua (ranks)	0,065 (0,103)	0,533	0,0036

*Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R²: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (*ranks*).

TABELA 12: Análise de regressão linear multivariada para T L1-L4 nas pacientes

Variáveis selecionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ² parcial
IMC	Variável contínua (ranks)	0,400 (0,088)	<0,001	0,1514
TSH no último ano	Variável contínua (ranks)	0,206 (0,088)	0,021	0,0423

*Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (*slope*) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R²: coeficiente de determinação. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis. R² total: 0,1937. Intercepto (EP): 22,073 (7,527); p=0,004. Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (*ranks*).

A análise de regressão linear univariada para os valores de T-score do fêmur inteiro (tabela 13) mostrou relação significativa com IMC (p<0,001, R²=0,2599), uso de anticoncepcional oral (p=0,020, R²=0,0496) e TSH no último ano (p=0,010, R²=0,0605). Estas mesmas variáveis mostraram relação conjunta significativa com o valor de T-score do fêmur inteiro no grupo das pacientes na análise multivariada (tabela 14). Ou seja, as mulheres com menores valores de T-score do fêmur inteiro são as com menor IMC, menor TSH no último ano e que referiram não ter usado anticoncepcional oral em qualquer época da vida.

TABELA 13: Análise de regressão linear univariada para T-score fêmur inteiro nas pacientes

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ²
IMC	Variável contínua (ranks)	0,509 (0,083)	0,001	0,2599
TSH no último ano	Variável contínua (ranks)	0,256 (0,094)	0,010	0,0605
Anticoncepcional oral	Não (referência) Sim	----- 14,001 (5,926)	0,020	0,0496
Ingesta de cálcio	Variável contínua (ranks)	-0,101 (0,097)	0,301	0,0100
Atividade física	Não (referência) Sim	----- -0,975 (6,084)	0,873	0,0002
Exposição solar	Não (referência) Sim	----- 2,990 (6,166)	0,629	0,0022
TH	Não (referência) Sim	----- 4,158 (7,696)	0,590	0,0027
Tipo de CDT	CPT (referência) CFT	----- 0,289 (8,415)	0,973	0,000
PTH	Variável contínua (ranks)	-0,048 (0,150)	0,751	0,0013
Cálcio	Variável contínua (ranks)	0,073 (0,141)	0,604	0,0033
Tempo com TSH < 0,01	Variável contínua (ranks)	-0,072 (0,097)	0,465	0,0050
Tempo com TSH entre 0,01 e 0,1	Variável contínua (ranks)	0,094 (0,096)	0,329	0,0089
Tempo com TSH < 0,1	Variável contínua (ranks)	-0,022 (0,097)	0,821	0,0005
Tempo com TSH < 0,01/ tempo total	Variável contínua (ranks)	-0,030 (0,097)	0,762	0,0009
Tempo com TSH 0,01-0,1/ tempo total	Variável contínua (ranks)	0,092 (0,096)	0,343	0,0084
Tempo com TSH < 0,1/ tempo total	Variável contínua (ranks)	0,042 (0,097)	0,666	0,0017
T4L no último ano	Variável contínua (ranks)	-0,175 (0,095)	0,069	0,0306

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (ranks).

TABELA 14: Análise de regressão linear multivariada para T-score fêmur inteiro nas pacientes

Variáveis selecionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ² parcial
IMC	Variável contínua (ranks)	0,516 (0,078)	<0,001	0,2699
TSH no último ano	Variável contínua (ranks)	0,305 (0,078)	<0,001	0,0734
Anticoncepcional oral	Não (referência)	-----		
	Sim	13,478 (4,927)	0,007	0,0440

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação. Critério Stepwise de seleção de variáveis. R2 Total: 0.3873. Intercepto (EP): 3.311 (7.158); P=0.645. Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (ranks).

As correlações significativas entre os valores de T-score L1-L4 e T-score fêmur inteiro estão demonstradas nas figuras 2 e 3, respectivamente:

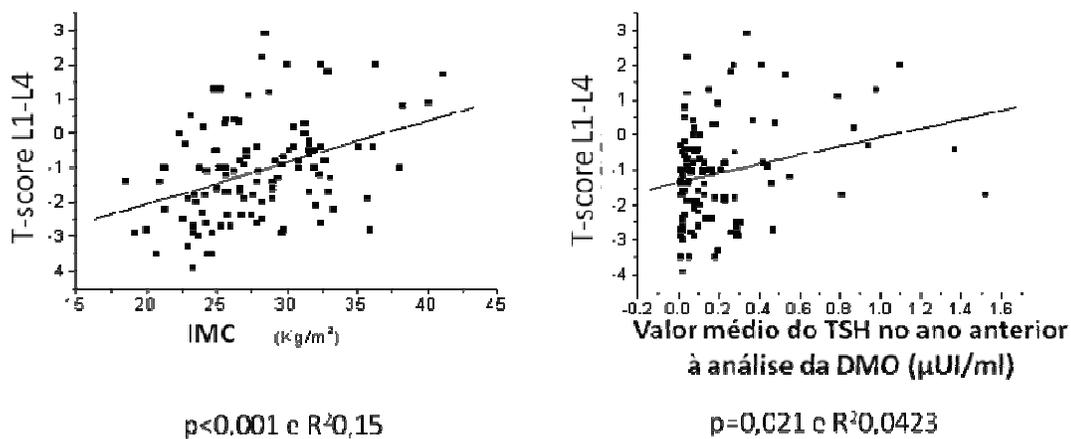


Figura 2: Fatores significativamente correlacionados com T-score L1-L4 nas pacientes

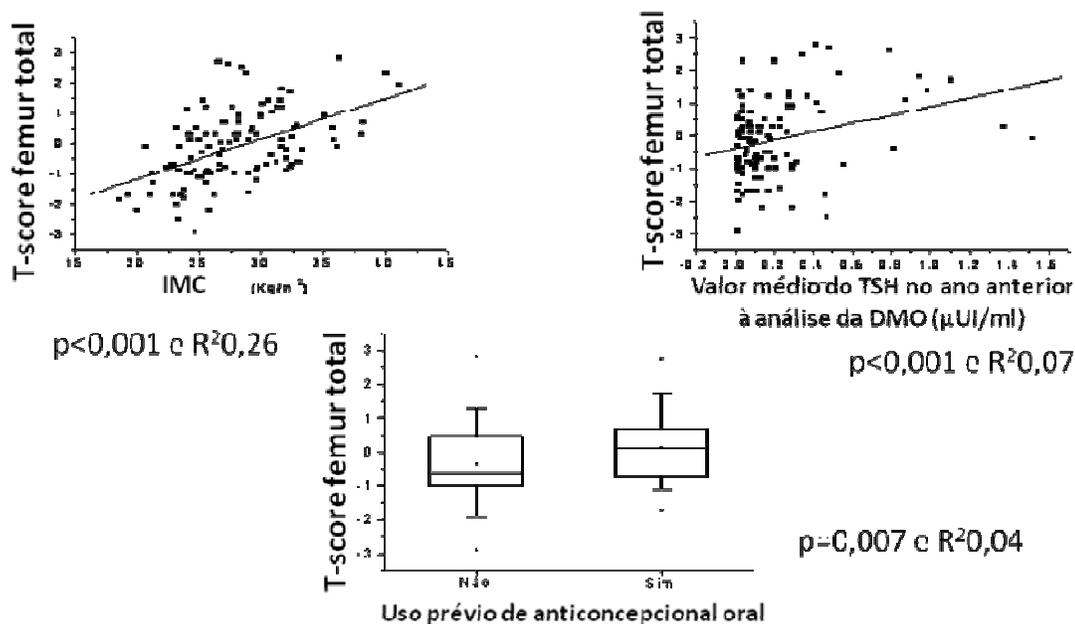


Figura 3: Fatores significativamente correlacionados com T-score fêmur inteiro nas pacientes

4.3.3 – Relação entre as variáveis do grupo de controle e resultados da densitometria óssea

As análises de regressão linear univariada para estudar a relação das variáveis com o T-score L1-L4 no grupo de controle mostrou correlação significativa com peso, altura e IMC (tabela 15). A análise multivariada mostrou relação significativa apenas do peso (tabela 16). Ou seja, as mulheres do grupo controle com menores valores de T-score L1-L4 são aquelas com menor peso.

TABELA 15: Análise de regressão linear univariada para T-score L1-L4 no grupo de controle

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ²
Etnia	Branca (referência)	----- 16,053 (11,554)	0,168	0,0177
	Negra			
TH	Não (referência)	-----		
	Sim	-8,049 (6,762)	0,237	0,0131
Diabetes mellitus tipo 2	Não (referência)	-----		
	Sim	9,505 (10,051)	0,347	0,0083
Idade à menopausa	Variável contínua (ranks)	-0,054 (0,097)	0,576	0,0029
Tempo de menopausa	Variável contínua (ranks)	-0,185 (0,096)	0,058	0,0335
Peso	Variável contínua (ranks)	0,283 (0,093)	0,003	0,0803
Altura	Variável contínua (ranks)	0,272 (0,093)	0,004	0,0738
IMC	Variável contínua (ranks)	0,189 (0,095)	0,049	0,0359
TSH	Variável contínua (ranks)	0,057 (0,096)	0,554	0,0033

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (ranks).

TABELA 16: Análise de regressão linear multivariada para T-score L1-L4 no grupo de controle

Variáveis selecionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ² parcial
Peso	Variável contínua (ranks)	0,276 (0,093)	0,004	0,0764

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação. Critério Stepwise de seleção de variáveis. R2 Total: 0,0764. Intercepto (EP): 39,580 (5,884); p<0,001. Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (ranks).

As tabelas 17 e 18, a seguir, apresentam os resultados das análises de regressão linear univariada e multivariada para estudar a relação das variáveis de interesse com o valor de T-score de fêmur inteiro no grupo de controle. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas em postos (*ranks*) nas análises. Pelos resultados, verifica-se relação conjunta significativa de peso e tempo de menopausa com o valor de T-score de fêmur inteiro no grupo

de controle. Ou seja, as mulheres com menores valores de T-score de fêmur inteiro são as com menor peso e com mais tempo de menopausa. Dentre as variáveis categóricas analisadas (etnia, uso referido de terapia hormonal pós-menopausa e diagnóstico referido de DM2), nenhum parâmetro mostrou relação significativa com os valores de T-score da coluna lombar ou do fêmur.

TABELA 17: Análise de regressão linear univariada para T-score fêmur inteiro no grupo de controle

Variável	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ²
Etnia	Branca (referência)	-----	0,077	0,0289
	Negra	20,505 (11,486)		
TH	Não (referência)	-----	0,840	0,0004
	Sim	-1,380 (6,804)		
DM 2	Não (referência)	-----	0,167	0,0177
	Sim	13,903 (10,001)		
Idade à menopausa	Variável contínua (ranks)	-0,044 (0,097)	0,651	0,0019
Tempo de menopausa	Variável contínua (ranks)	-0,316 (0,092)	<0,001	0,0994
Peso	Variável contínua (ranks)	0,436 (0,087)	<0,001	0,1906
Altura	Variável contínua (ranks)	0,221 (0,084)	0,021	0,0486
IMC	Variável contínua (ranks)	0,397 (0,089)	<0,001	0,1578
TSH	Variável contínua (ranks)	0,043 (0,097)	0,659	0,0018

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação (% de variabilidade da variável resposta explicada pela variável independente). Variáveis sem distribuição normal transformadas em postos (ranks).

TABELA 18: Análise de regressão linear multivariada para T-score fêmur inteiro no grupo de controle

Variáveis selecionadas	Categorias	Beta (EP)*	Valor de p	R ² parcial
Peso	Variável contínua (ranks)	0,417 (0,082)	<0,001	0,1842
Tempo de menopausa	Variável contínua (ranks)	-0,304 (0,083)	<0,001	0,0919

* Beta: valor da estimativa ou coeficiente angular (slope) na reta de regressão; EP: erro padrão de beta. R2: coeficiente de determinação. Critério Stepwise de seleção de variáveis. R2 Total: 0,2761. Intercepto (EP): 48,284 (6,987); p<0,001. Variáveis sem distribuição Normal transformadas em postos (ranks).

4.4 – Análise da influência do TSH nos parâmetros de densitometria óssea

Como o valor médio do TSH no último ano mostrou-se uma variável com correlação significativa com os valores de T-score de coluna lombar e fêmur inteiro nas pacientes, realizamos análises adicionais para melhor qualificar e definir tal influência.

Dividimos o grupo das pacientes com base no TSH $\leq 0,1 \mu\text{UI/ml}$ (n=56) e $> 0,1 \mu\text{UI/ml}$ (n=53) e comparamos os valores obtidos na densitometria óssea (T-score e Z-score de L1-L4 e fêmur inteiro), mas não observamos nenhuma diferença entre os grupos, conforme demonstrado na tabela 19:

TABELA 19: Comparação dos valores de DMO entre pacientes com TSH $\leq 0,1$ e $> 0,1 \mu\text{UI/ml}$

Parâmetro DMO	Subgrupo TSH $\leq 0,1 \mu\text{UI/ml}$ (n=56)	Subgrupo TSH $> 0,1 \mu\text{UI/ml}$ (n=53)	Valor de p*
T-score L1-L4	-1,32 \pm 1,23	-0,84 \pm 1,58	0,199
T-score fêmur inteiro	-0,33 \pm 0,97	0,10 \pm 1,35	0,088
Z-score L1-L4	-0,20 \pm 1,37	0,27 \pm 1,62	0,137
Z-score fêmur inteiro	0,32 \pm 0,93	0,81 \pm 1,18	0,063

* Valor-P referente ao teste de Mann-Whitney para comparação das variáveis entre 2 grupos.

A análise da curva ROC para os valores médios de TSH no último ano visando diferenciar as pacientes com DMO normal das com osteopenia e com osteoporose identificou o valor de corte de TSH $< 0,185 \mu\text{UI/ml}$ para DMO normal *versus* osteopenia, com área sob a curva (ASC) significativa (ASC=0,625; IC 95% 0,508-0,742; p=0,043). Foi também identificado o valor de corte da média de TSH no último ano $\leq 0,025 \mu\text{UI/ml}$ para DMO normal *versus* osteoporose, porém, sem resultado estatisticamente significativo (ASC=0,602; IC 95% 0,450-0,755; p=0,185). As figuras 4 e 5 abaixo mostram os resultados das curvas ROC e as tabelas 20 e 21 apresentam a comparação dos valores de TSH obtidos pela curva ROC com os diagnósticos densitométricos das pacientes.

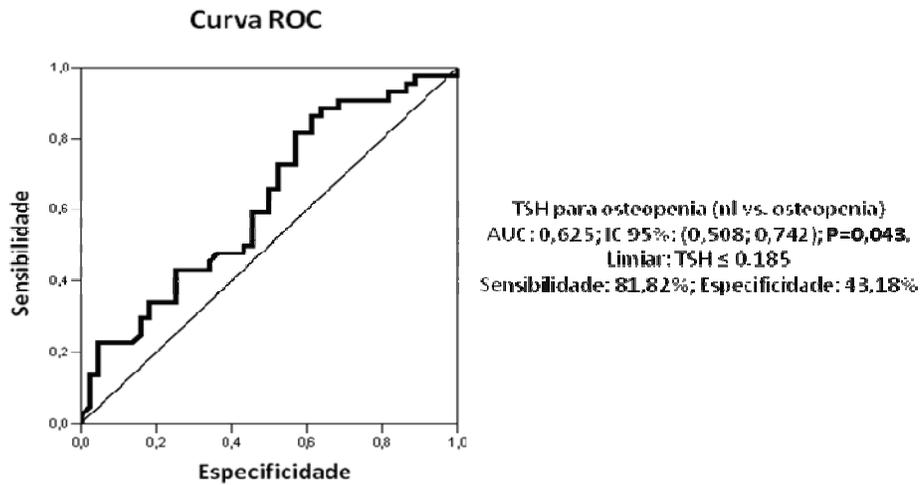


Figura 4: Análise da curva ROC para valores de TSH que diferenciam pacientes com DMO normal de pacientes com DMO demonstrando osteopenia

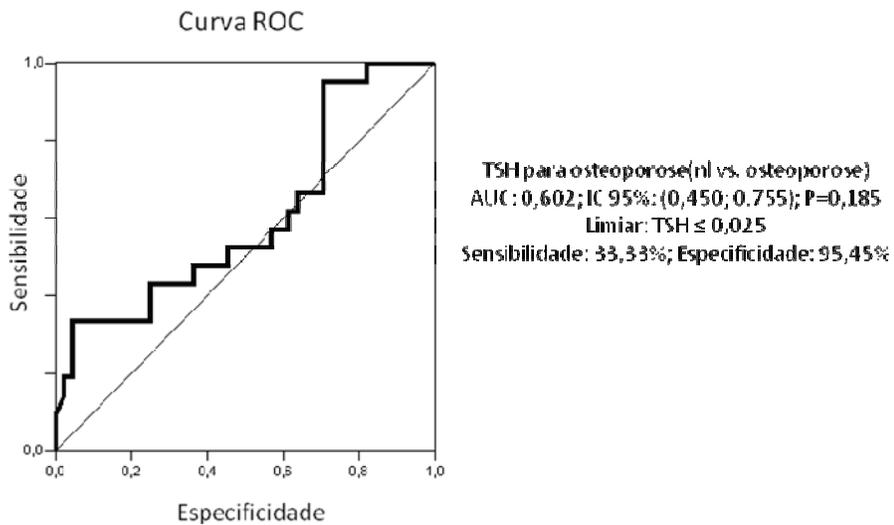


Figura 5: Análise da curva ROC para valores de TSH que diferenciam pacientes com DMO normal de pacientes com DMO demonstrando osteoporose

TABELA 20: Análise comparativa dos valores de TSH categorizados pela curva ROC com o resultado densitométrico das pacientes (normal x osteopenia)

TSH último ano	DMO normal	Osteopenia	Total	Análise estatística
≤0,185 µUI/ml	25 56,82%	36 81,82%	61	Teste do Qui-Quadrado: X ² =6,47; GL=1; p=0,011
>0,185 µUI/ml	19 43,18%	8 18,18%	27	
Total	44	44	88	

TABELA 21: Análise comparativa dos valores de TSH categorizados pela curva ROC com o resultado densitométrico das pacientes (normal x osteoporose)

TSH último ano	DMO normal	Osteoporose	Total	Análise estatística
≤0,025 µUI/ml	2 4,55%	7 33,33%	9	Teste exato de Fisher: P=0,004
>0,025 µUI/ml	42 95,45%	14 66,67%	56	
Total	44	21	65	

5- DISCUSSÃO

As pacientes pós-menopausa submetidas à terapia com LT4 exógeno por CDT avaliadas em nosso estudo não apresentaram menores valores de DMO do que as mulheres do grupo de controle com a mesma idade e características basais, em estado eutireoideano. Tal resultado é compatível com outras análises previamente publicadas, mas geralmente de menor casuística. Nossa análise baseou-se em cálculo de tamanho amostral com 80% de poder estatístico e incluiu um número de pacientes pós-menopausa maior do que a maioria dos estudos. A última metanálise sobre esse assunto foi publicada por Hamstra e cols. em 2006, com o objetivo de avaliar o risco de osteoporose em pacientes acompanhadas por CDT sob terapia supressiva de TSH. Foram incluídos 14 estudos transversais (n=10 a 44) e quatro estudos longitudinais (n= 10 a 46) envolvendo mulheres pós-menopausa (52). Em três dos 14 estudos transversais (32, 33, 37) e em dois dos quatro estudos longitudinais (35, 36) houve associação entre terapia supressiva de TSH para CDT e redução de DMO, sem padrão quanto ao sítio avaliado.

Posteriormente, em 2008, Eftkhari e cols. avaliaram a DMO de 33 mulheres pós-menopausa e a compararam a de um grupo de controle pareado por idade em estado eutireoideano, não encontrando relação significativa entre terapia supressiva de TSH e redução de DMO (38). Nesse estudo, a DMO foi avaliada após 15 meses de tratamento com LT4, em média, sendo que todas as pacientes apresentavam TSH < 0,3µUI/ml e valores de T4L dentro da normalidade (38).

Um estudo prospectivo publicado mais recentemente comparou 144 mulheres com CDT em terapia supressiva de TSH com 127 mulheres com CDT sem supressão do TSH e mostrou que houve redução da DMO após um ano de seguimento apenas nas pacientes que recebiam terapia supressiva de TSH com idade acima de 50 anos (34). Após 5 anos de seguimento com supressão de TSH, vinte pacientes apresentaram T-score abaixo de -2 DP. Tais pacientes eram mais velhas e apresentavam T-score inicial mais baixo do que as mulheres que não apresentaram T-score abaixo de -2 DP após 5 anos de seguimento (34).

Vários motivos podem explicar a discrepância entre os resultados, como diferenças nos valores médios de TSH, no tempo de seguimento e supressão de TSH, nas características dos grupos de controle, na ingestão de cálcio, na exposição solar e, possivelmente, também a

coexistência de outros fatores de risco para baixa DMO não avaliados sistematicamente, como tabagismo, alcoolismo e sedentarismo, por exemplo. As diferenças entre as populações dos estudos com relação a tais fatores se tornam mais relevantes à medida que a proteção óssea do estrógeno desaparece em mulheres pós-menopausa (56). Um exemplo da influência desses fatores é mostrado no estudo de Kung e cols., no qual foi encontrada associação da supressão do TSH com redução da DMO na vigência de baixa ingestão de cálcio (33). As diferenças metodológicas entre os estudos poderiam explicar os resultados diversos, entretanto todos os estudos utilizaram a medida da DMO por densitometria como principal parâmetro de avaliação.

Visando entender a influência dos principais fatores de risco para redução de DMO na população de estudo, avaliamos, adicionalmente, diversos fatores e características das pacientes que poderiam se relacionar com a DMO. O menor IMC foi identificado como fator que, associado aos menores valores de TSH, relacionou-se com menor DMO lombar e femoral nas pacientes. No grupo de controle, o IMC, em si, não se correlacionou com a DMO lombar e femoral, mas o peso, sim. Além disso, na análise das características das pacientes frente aos três possíveis diagnósticos densitométricos, DMO normal, osteopenia ou osteoporose, observamos que o peso das pacientes com osteopenia foi significativamente menor do que o peso das pacientes com DMO normal e o IMC das pacientes com osteoporose foi significativamente menor que o das pacientes com DMO normal. O baixo peso e o baixo IMC são tradicionais fatores de risco para redução da DMO em mulheres pós-menopausa (54, 55) e foram igualmente observados em nosso estudo.

Quanto ao TSH, identificamos que quanto menor o valor médio do TSH no ano anterior à análise da DMO, menor foi a DMO lombar e femoral no grupo das pacientes. No grupo de controle, composto por mulheres eutireoideanas, não encontramos essa relação.

A influência do TSH no metabolismo ósseo, independentemente da ação dos hormônios tireoideanos, tem sido estudada por diversos grupos nos últimos anos. Experimentalmente, foi demonstrada a existência de receptores de TSH em osteoblastos e em osteoclastos, sendo que o estímulo com TSH levou à inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos (57). Estudo mais aprofundado realizado por Abe e cols. mostrou que o TSH é capaz de inibir a osteoclastogênese

através de interferência na sinalização de RANK-L (receptor ativador do fator nuclear ligante *kappa B*), além de estimular a apoptose de osteoclastos maduros (58). Adicionalmente, o TSH também se mostrou capaz de inibir a diferenciação de osteoblastos por outras vias de sinalização, sugerindo que o receptor de TSH module a reabsorção e a formação ósseas de maneira independente (58). No remodelamento ósseo normal, a formação e a reabsorção ósseas devem ocorrer de maneira coordenada temporal e espacialmente, para que as cavidades reabsortivas sejam preenchidas por matriz óssea nova e a integridade dos ossos seja mantida. Nos estudos de Abe e cols., camundongos mutantes que não expressam receptores de TSH apresentaram esclerose óssea focal em associação a osteoporose de alta taxa de remodelamento ósseo, sugerindo que nessa situação a atividade osteoblástica esteja aumentada autonomamente e descoordenada da reabsorção óssea, assim como ocorre na doença de Paget (58). O mesmo grupo demonstrou, ainda, que a redução em 50% do número de receptores de TSH em camundongos foi suficiente para levar à osteoporose. Estes camundongos, mesmo tratados com hormônios tireoideanos para manter a concentração sérica normal, apresentaram alta taxa de remodelamento ósseo e DMO reduzida, o que foi provavelmente decorrente de deficiente ação do TSH sobre osteoblastos e osteoclastos (58). Outro estudo em camundongas fêmeas ooforectomizadas evidenciou que a administração intermitente de TSH exógeno, em níveis insuficientes para causar alterações na concentração de T3 e T4L endógenos circulantes, resultou em redução dos níveis de marcadores de reabsorção e aumento dos níveis de marcadores de formação óssea, além de aumento na DMO (59). Os efeitos tiveram relação direta com a dose de TSH administrada. Estudos em humanos também evidenciaram que uma única administração de TSH exógeno foi capaz de inibir a reabsorção óssea, comprovando a relevância do TSH para o metabolismo ósseo, a despeito dos níveis séricos de hormônios tireoideanos (57).

Essa hipótese da influência direta do TSH na DMO foi validada numa grande coorte de mulheres pós-menopausa do 3º U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) analisada por Morris e cols., sendo demonstrada relação significativa de maior TSH com maior DMO, mesmo com os os valores de TSH dentro da faixa de normalidade (60).

Nesse estudo, mulheres pós-menopausa com TSH entre 0,39 e 1,8 μ UI/ml apresentaram risco relativo de osteopenia e de osteoporose de 2,2 e de 3,4, respectivamente, em relação às mulheres com TSH entre 1,8 e 4,5 μ UI/ml. Baqi et al também demonstraram num grupo de 114 mulheres pós-menopausa que, independentemente dos níveis de T4L, aquelas com níveis de TSH normais apresentavam DMO maior do que aquelas com níveis de TSH abaixo da normalidade (61). Isso é consistente com a hipótese de que o próprio TSH exerceria influência favorável direta na DMO de mulheres pós-menopausa.

Similarmente, os dados de nosso estudo mostraram que houve uma relação direta entre os níveis de TSH e a DMO no grupo das pacientes, confirmando que em mulheres com TSH abaixo da normalidade, menores valores de TSH estariam possivelmente associados a menor ação do TSH em osteoblastos e osteoclastos nas mulheres pós-menopausa com CDT em TES. Porém, não encontramos essa relação no grupo de controle, composto por indivíduos com níveis normais de TSH. Isso pode ser explicado pelo fato de que o TSH médio no grupo de controle ter sido mais alto do que o limiar identificado no estudo de Morris como associado a maior risco de osteopenia ou osteoporose, de 1,8 μ UI/ml.

Outro fator que, associado ao menor valor de TSH, relacionou-se com a redução da DMO femoral foi o relato de nunca ter usado anticoncepcional oral durante o período de menacme. Vários estudos demonstraram a diminuição nos níveis de marcadores de formação e também de reabsorção óssea em mulheres pré-menopausa em uso de anticoncepcionais orais, especificamente osteocalcina, fosfatase alcalina e hidroxiprolina, o que sugere lentificação do remodelamento ósseo com o uso de anticoncepcionais orais (62-66). Em concordância com esses achados, há estudos que sugerem que o uso de anticoncepcional oral pode estar relacionado com menor DMO em mulheres durante seu uso, em comparação com controles que não usam (67, 68). Em contrapartida, há alguns estudos que demonstraram que a DMO de mulheres em uso de anticoncepcional oral é similar a (69-71) ou até maior do que a DMO de mulheres que não usam anticoncepcional oral (72). Essas variações nos resultados podem ser devidas a diferenças no tipo e na dose dos hormônios administrados, mas também na idade de início e tempo de uso do anticoncepcional oral (67, 68). Em geral, os estudos que avaliaram

mulheres em uso de doses mais baixas de hormônios, como 20µg a 35µg de etinilestradiol, mostraram redução da DMO em usuárias em comparação a não usuárias (67, 68). Já os estudos que analisaram mulheres que usavam doses mais altas de etinilestradiol, de cerca de 50µg, não mostraram redução de DMO em usuárias, ou mostraram aumento da DMO, o que pode ser explicado pelo possível efeito ósseo mais intenso de doses mais altas do hormônio sintético (69, 71). A idade mais avançada de início do uso do anticoncepcional oral associou-se a efeitos benéficos na DMO (72). Uma análise realizada em mulheres no estado pós-menopausa de 50 a 80 anos de idade mostrou que o uso de anticoncepcional oral prévio em qualquer época da vida associou-se significativamente com maior DMO em corpo total e coluna lombar (73). Nossa casuística corrobora a informação desse estudo: mulheres avaliadas no estado pós-menopausa que referiram uso prévio de anticoncepcional oral no período de menacme apresentaram maior DMO femoral do que mulheres que referiram nunca ter usado anticoncepcional oral. Não analisamos a dose do hormônio ou idade de início de uso, mas podemos sugerir que há grande probabilidade de que as dosagens mais altas, compatíveis com os anticoncepcionais orais dispensados gratuitamente em centros de saúde do país dez a vinte anos atrás, tenham sido as mais frequentemente utilizadas por nossas pacientes e poderiam explicar em parte a maior DMO nas pacientes que referiram seu uso.

Apesar de o valor médio de TSH durante o ano anterior à análise correlacionar-se com a DMO femoral e lombar, o tempo total em que as pacientes permaneceram com valores de TSH muito baixos não influenciou a DMO. Apenas na análise da relação entre as variáveis das pacientes com os diagnósticos densitométricos foi demonstrado que as pacientes com osteoporose apresentaram maior fração de tempo em relação ao período total de seguimento com TSH entre 0,01 e 0,1µUI/ml do que as pacientes com osteopenia, mas não houve diferenças em relação às pacientes com DMO normal.

Como os valores de TSH considerados foram apenas os obtidos no ano anterior ao da realização da DMO e as pacientes permaneceram cerca 50% do tempo total de seguimento com o TSH acima de 0,1µUI/ml podemos discutir se em vigência de TSH mais baixo haveria redução da DMO, mas com possível recuperação após elevação dos níveis séricos do hormônio.

A recuperação da DMO lombar e femoral em pacientes com hipertireoidismo corrigido após um ano de tratamento com carbimazol foi demonstrada (74), bem como recuperação parcial da DMO após 7,5 meses de tratamento com metimazol, inclusive em mulheres pós-menopausa (75). Novamente, em mulheres pós-menopausa com hipertireoidismo subclínico endógeno tratado com radioiodoterapia, um estudo prospectivo mostrou aumento da DMO lombar e femoral, em cerca de 100%, um ano após a normalização dos níveis de TSH, sendo que a recuperação foi contínua por até dois anos de seguimento subsequente (76). Outro estudo prospectivo com 16 mulheres pós-menopausa em hipertireoidismo subclínico comprovou haver aumento da DMO em antebraço dois anos após a normalização do TSH com uso de metimazol (77).

Com base nessas evidências de recuperação da DMO após aumento nos níveis de TSH previamente suprimidos, podemos inferir que haveria redução da DMO de nossas pacientes nos períodos em que o TSH ficou mais suprimido e depois, a recuperação da DMO com o aumento da concentração sérica do hormônio durante seu seguimento. Assim, a concentração de TSH no momento da avaliação da DMO seria a maior influenciadora do metabolismo ósseo, e não o tempo total de supressão do TSH e estado de TES.

A concentração de TSH sérico recomendada para pacientes com CDT varia de acordo com a estratificação de risco, estado clínico e tempo de seguimento da doença. Dessa forma, durante o acompanhamento, quando há necessidade de maior supressão de TSH pode ocorrer a redução da DMO. Porém, como o CDT é um tumor que apresenta, em geral, bom prognóstico e boa evolução, a concentração de TSH pode ser mantida menos suprimida posteriormente em pacientes que apresentem boa resposta ao tratamento e se mantenham livres de doença (2, 13, 18). Com a elevação do TSH, mesmo que ainda para níveis subnormais, pode haver recuperação da DMO dos pacientes.

Com relação a valores de corte de TSH relacionados à menor DMO, há poucos dados disponíveis na literatura. Conforme descrito acima, na coorte do NHANES III de mulheres pós-menopausa eutireoideanas, identificou-se valor de TSH de 1,8 μ UI/ml para discriminação de maior risco de redução na DMO (60). Especificamente em pacientes com CDT sob tratamento

com LT4 em estado de TES, Chen e cols. analisaram faixas de TSH que pudessem se relacionar com menor DMO. Nessa análise, não foram encontradas diferenças significativas entre a DMO de dezessete pacientes pós-menopausa com TSH indetectável e a DMO de 8 pacientes com TSH subnormal, porém, o tamanho da amostra foi muito pequeno para se tirar conclusões definitivas (40).

Identificamos a concentração de TSH $< 0,185\mu\text{UI/ml}$ como preditora de risco de osteopenia nessa população de pacientes pós-menopausa seguidas por CDT em estado de TES. Assim, as mulheres com TSH abaixo desse limiar teriam um maior risco de osteopenia em relação a mulheres com TSH acima do limiar. Quanto ao limiar preditor de risco de osteoporose, nossa análise não evidenciou valores significativos, o que pode ter ocorrido devido ao tamanho da amostra.

Uma explicação para o fato de não termos encontrado diferenças significativas entre os T-scores das pacientes e do grupo de controle pode ser o valor médio de TSH sérico do ano anterior ao da análise da DMO das pacientes ($0,21\pm 0,28\mu\text{UI/ml}$), que foi maior do que o limiar identificado como preditor de risco para osteopenia. Diferentemente de nossos resultados, o estudo de Sugitani e cols., publicado em 2011, demonstrou relação significativa entre a terapia supressiva de TSH e redução da DMO em mulheres pós-menopausa com CDT, em comparação a mulheres com CDT sem supressão de TSH (34). Nesse estudo, o grupo das pacientes em terapia supressiva apresentou o valor médio de TSH de $0,07\mu\text{UI/ml}$, menor do que o limiar encontrado no nosso estudo.

Outro estudo mais antigo e de menor casuística levantou a hipótese de que a concentração de TSH seria a principal determinante da redução da DMO associada à terapia supressiva de TSH em pacientes com CDT (50). Muller e cols avaliaram longitudinalmente 10 pacientes pós-menopausa com CDT sob terapia supressiva de TSH, tratadas por 10 anos, em média, com LT4. Após a avaliação inicial da DMO, foram feitas avaliações subsequentes a cada 18 meses e os resultados foram comparados a um grupo de controle pareado por idade e IMC. Apesar de as pacientes terem apresentado pequena redução na DMO do rádio distal, a diferença não foi significativa em relação ao grupo de controle. Os autores discutem que o fato de apenas

50% das pacientes terem apresentado valores de TSH $< 0,1\mu\text{UI/ml}$ tenha sido o motivo de não terem encontrado diferenças entre a DMO das pacientes e dos indivíduos-controle (50).

Assim, podemos sugerir que a concentração de TSH no momento da avaliação da DMO é o principal fator determinante da redução da DMO. Por isso, as recomendações de supressão do TSH devem ser seguidas a fim de realizar a supressão do TSH para níveis mais baixos nas pacientes que realmente apresentam benefício com essa estratégia, evitando-se a redução da DMO. O limiar encontrado em nosso estudo pode auxiliar na definição dos valores de TSH nas diretrizes de tratamento do CDT.

6- CONCLUSÕES

- Na comparação entre pacientes pós-menopausa com CDT sob terapia com LT4, em estado de TES e um grupo de controle composto de mulheres eutireoideanas, não observamos diferenças significativas na DMO femoral ou lombar.
- Identificamos IMC e o valor médio de TSH no ano anterior à análise da DMO como fatores relacionados à DMO femoral e lombar de mulheres pós-menopausa com CDT em TES.
- Identificamos que o valor de TSH $< 0,185\mu\text{UI/ml}$ em mulheres pós-menopausa com CDT em estado de TES determina maior risco para osteopenia.

7- CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Levando em consideração os resultados do estudo, sugerimos tentar manter o nível de TSH acima de $0,185\mu\text{UI/ml}$ em pacientes com fatores de risco para menor DMO, exceto nas pacientes de alto risco para recorrência e mortalidade por CDT durante o tratamento inicial e enquanto houver evidências de doença persistente, situações nas quais a supressão de TSH mostrou benefícios mais claramente.
- As pacientes pós-menopausa com CDT que necessitam de supressão mais acentuada do TSH devem ser avaliadas quanto à DMO para possibilitar diagnóstico e tratamento precoces de osteopenia e osteoporose.
- Nossos dados mostram uma razão para manutenção dos níveis de TSH menos suprimidos em pacientes de baixo risco de recorrência ou mortalidade pelo tumor, a fim de se preservar a DMO.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(4): 225-249.
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(11):1167-214.
3. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2003; 67(3): 559-566.
4. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing Incidence of Differentiated Thyroid Cancer in the United States, 1988–2005. *Cancer.* 2009; 115(16):3801-3807.
5. Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review 1975-2008, in http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/results_merged/topic_topfifteen.pdf (acessado em 02/06/2012)
6. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid Cancer Incidence Patterns in the United States by Histologic Type, 1992–2006. *Thyroid.* 2011; 21(2): 125-134.
7. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010; 20(2): 135-146.
8. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, et al. Incidência e Mortalidade por câncer de tireóide no Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(4): 503-509.
9. Brito AS, Coeli CM, Barbosa FS, et al. Estimates of thyroid cancer incidence in Brazil: an approach using polynomial models. *Cad Saude Publica.* 2011; 27(7): 1441-1444.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006; 295(18): 2164-2167.
11. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 787-803.

12. Replinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res.* 2008; 150(1): 49-52.
13. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(5): 867-893.
14. Gupta M, Gupta S, Gupta VB. Correlation of Fine Needle Aspiration Cytology with Histopathology in the Diagnosis of Solitary Thyroid Nodule. *J Thyroid Res.* 2010; 2010: 379051.
15. Gabalec F, Cáp J, Ryska A, Vasátko T, Ceeová V. Benign fine-needle aspiration cytology of thyroid nodule: to repeat or not to repeat? *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: 933-937.
16. Li WB, Zhu QL, Zhang B, Jiang YX, Yang D. Ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid nodule. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010; 32: 76-80.
17. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid.* 2009; 19: 1215-1223.
18. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo, R, Vaisman M, Harach R, Munizaga F, Corigliano S, Pretell E, Niepomniszcze H. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53(7): 884-897.
19. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up Approaches in Thyroid Cancer: A Risk Adapted Paradigm. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37: 419-435.
20. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36(3):753-778.
21. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996; 5(1):43-63.
22. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447-1463.

23. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002; 94(9):2511-2516.
24. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:1167–1169.
25. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002; 34:554–564.
26. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:4318–4323.
27. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2610–2615.
28. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid*. 1998; 8:737–744.
29. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A, Lombardi G. Cardiac effects of long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:334–338.
30. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med*. 1996; 156(19):2165-2172.
31. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1):186-193.
32. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and

- postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(6):1184-1188.
33. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 39(5):535-540.
34. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery.* 2011; 150(6):1250-1257.
35. Jódar E, Begoña López M, García L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bonechanges in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.* 1998; 8(4):311-316.
36. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medscape Womens Health.* 2001; 6:3.
37. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner.* 1992; 17:377-388.
38. Eftekhari M, Asadollahi A, Beiki D, Izadyar S, Gholamrezanezhad A, Assadi M, Fard-Esfahani A, Fallahi B, Takavar A, Saghari M. The long term effect of levothyroxine on bone mineral density in patients with well differentiated thyroid carcinoma after treatment. *Hell J Nucl Med.* 2008; 11(3):160-163.
39. Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P, de Vries J, Menheere PPCA, Wolffenbuttel BHR. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153:23-29.
40. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SH, Chien WY, Lu YC, Kuo MC, Hsieh CJ, Wang PW. Bone mineral density in women receiving suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004; 103:412-417.
41. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P, Ciuffreda M, Gemo G, Pelizzo MR, D'Angelo , Crepaldi G. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. *Clin Sci (Lond).* 1994; 87:593-597.

42. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J.* 1993; 106:443–444.
43. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmarti A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12: 973–981.
44. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L- thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54:16– 19.
45. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV, Lilley J, Heath DA, Sheppard MC. Long- term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet.* 1992; 340: 9–13.
46. Toivonen J, Tahtela R, Laitinen K, Risteli J, Valimaki MJ. Markers of bone turnover in patients with differentiated thyroid cancer with and following withdrawal of thyroxine suppressive therapy. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138:667–673.
47. Goerres G, Theiler R, Muller-Brand J. Interfemur variation of bone mineral density in patients receiving high- dose thyroxin therapy. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63:98–101.
48. Fujiyama K, Kiriyaama T, Ito M, Kimura H, Ashizawa K, Tsuruta M, Nagayama Y, Villadolid MC, Yokoyama N, Nagataki S. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid.* 1995; 5:13–17.
49. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Bukovic D, Klobucar A, Usadel KH, Fassbender WJ. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res.* 2005; 10:480–488.
50. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid.* 1995; 5:81–87.
51. Quan ML, Pasioka JL, Rorstad O. Bone Mineral Density in Well-Differentiated ThyroidCancer Patients Treated With Suppressive Thyroxine: A Systematic Overview of the Literature. *J. Surg. Oncol.* 2002; 79: 62–70.

52. Heemstra KA, Hamdy NAT, Romijn JA, Smit JWA. The effects of thyrotropin suppressive therapy on bone metabolism in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16(6):583-591.
53. Gogakos AI, Bassett JHD, Williams GR. Review: Thyroid and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010; 503:129–136.
54. National Osteoporosis Foundation, 2008. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis.
55. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010; 17(1):25-54.
56. Rapuri PB, Gallagher JC, Haynatzki G 2004 Endogenous levels of serum estradiol and sex hormone binding globulin determine bone mineral density, bone remodeling, the rate of bone loss, and response to treatment with estrogen in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4954–4962.
57. Sun L, Davies TF, Blair HC, Abe E, Zaidi M. TSH and bone loss. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1068:309-318.
58. Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003; 115: 151–162.
59. T.K. Sampath, P. Simic, R. Sendak, N. Draca, A.E. Bowe, S. O'Brien, S.C. Schiavi, J.M. McPherson, S. Vukicevic, J. *Bone Miner. Res.* 22 (2007) 849–859.
60. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone*. 2007; 40(4):1128-1134.
61. Baqi L, Payer J, Killinger Z, Susienkova K, Jackuliak P, Cierny D, Langer P. The level of TSH appeared favourable in maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *Endocr Regul*. 2010; 44(1):9-15.
62. Weaver CM, Teegarden D, Lyle RM, McCabe GP, McCabe LD, Proulx W, Kern M, Sedlock D, Anderson DD, Hillberry BM, Peacock M, Johnston CC. Impact of exercise on

- bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33:873–880.
63. Burr DB, Yoshikawa T, Teegarden D, Lyle R, McCabe G, McCabe LD, Weaver CM. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age. *Bone.* 2000; 27:855–863.
64. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G, Bifulco G, Tommaselli GA, Guida M, Di Carlo C. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception.* 2003; 67:355–359
65. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Decreased bone turnover in oral contraceptive users. *Bone.* 1995; 16:499–503
66. Mais V, Fruzzetti F, Ajossa S, Paoletti AM, Guerriero S, Melis GB. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mcg ethinylestradiol: a prospective study. *Contraception.* 1993; 48:445–452.
67. Shoepe HA, Snow CM. Oral contraceptive use in young women is associated with lower bone mineral density than that of controls. *Osteoporos Int.* 2005; 16:1538–1544.
68. Prior JC, Kirkland SA, Joseph L, Kreiger N, Murray TM, Hanley DA, Adachi JD, Vigna YM, Berger C, Blondeau L, Jackson SA, Tenenhouse A. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2001; 165:1023–1029.
69. Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, Matthews AE, Egli DF, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril.* 2000; 74:734–738.
70. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception.* 2003; 68:177–182.

71. Lloyd T, Buchanan JR, Ursino GR, Myers C, Woodward G, Halbert DR. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160:402–404.
72. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Panahi S, Seeman E, Nicholson GC. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:265–269
73. Wei S, Venn A, Ding C, Foley S, Laslett L, Jones G. The association between oral contraceptive use, bone mineral density and fractures in women aged 50-80 years. *Contraception.* 2011; 84(4):357-362.
74. Dhanwal DK, Gupta N. Bone mineral density trends in Indian patients with hyperthyroidism-effect of antithyroid therapy. *J Assoc Physicians India.* 2011; 59:561- 567.
75. Jódar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47(3):279-285.
76. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(3):285-290.
77. Mudde AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41(4):421-424.

9- ANEXOS

9.1- Anexo 1- Parecer do CEP número 1045/09



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 09/02/10.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 1045/2009 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0786.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE PACIENTES COM TERAPIA SUPRESSORA DO TSH POR CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREÓIDE, SEGUIDOS EM SERVIÇO TERCIÁRIO ESPECIALIZADO”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Lígia V. Montali de Assumpção

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 27/11/2009

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 09/02/11 (O formulário encontra-se no site acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar se a terapia supressiva do hormônio tireotrófico com levotiroxina tem efeitos deletérios sobre a densidade mineral óssea de pacientes em tratamento por carcinoma diferenciado de tireóide do HC da UNICAMP.

III - SUMÁRIO

Serão analisados 100 pacientes, de ambos os sexos, faixa etária de 18-80 anos, com pelo menos 5 anos de terapia supressiva de LT4 no caso de homens e mulheres pré-menopausa e 2 anos no caso de mulheres pós-menopausa. Esse grupo será comparado a dois grupos controle: um composto por indivíduos saudáveis (n=100) e outro por pacientes hipotireoídicos sob terapia de reposição com levotiroxina (n=50), ambos pareados por sexo e idade. Os critérios de inclusão/exclusão são claros e adequados bem como as metodologias a serem empregadas (medida de densitometria óssea, determinação dos níveis séricos de TSH e T4, e quantidade estimada de ingesta diária de cálcio e presença de fatores de risco avaliados em questionário).

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Embora o chefe da disciplina e a chefe do ambulatório sejam as mesmas pessoas listadas como orientadoras, situação que poderia configurar conflito de interesse, o projeto conta com a anuência do superintendente do Hospital das Clínicas.

V - PARECER DO CEP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- | -



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

9.2- Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *Página 1 de 3*

Título do projeto: **Análise da densidade mineral óssea de pacientes com terapia supressora do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide seguidos em serviço terciário especializado.**

Investigador principal: Dr. Ligia V. M. Assumpção e Dra. Thaís G. Melo

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes em seguimento com neoplasia de tireóide em uso de levotiroxina. O objetivo geral do estudo é o de determinar a relação entre o uso da levotiroxina e a densidade mineral óssea, avaliada por exame de densitometria óssea. O conhecimento dessa informação pode ajudar a melhorar o tratamento e seguimento dos pacientes com neoplasia de tireóide. O sigilo será mantido durante todo o estudo, com a utilização um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

Os dados serão extraídos do exame de densitometria óssea que você realizou rotineiramente como parte de seu seguimento no ambulatório de neoplasia da tireóide, e o exame não foi feito apenas para esta pesquisa. Além disso você responderá a um questionário que visa a avaliar diversos aspectos que podem influir na densidade mineral óssea.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família.

O procedimento de densitometria óssea já foi realizado.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com neoplasia de tireóide e terapia supressiva do TSH, possibilitando um tratamento mais adequado.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Título do projeto: **Análise da densidade mineral óssea de pacientes com terapia supressora do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide seguidos em serviço terciário especializado.**

Investigador principal: Dr. Lígia V. M. Assumpção e Dra. Thaís G. Melo

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Thaís Melo, tel (019) 3521-7775 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contactar a secretaria da Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (019) 3521-7232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

Título do projeto: **Análise da densidade mineral óssea de pacientes com terapia supressora do TSH por carcinoma diferenciado de tireóide seguidos em serviço terciário especializado.**

Investigador principal: Dr. Lígia V. M. Assumpção e Dra. Thaís G. Melo

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____
me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

9.3- Anexo 3: Questionário para avaliação fatores de risco potencialmente associados a menor DMO ou osteoporose

Nome				Data	/	/
Data de nascimento:	/	/	HC:			
peso	Altura		Sexo () F () M			
Endereço						
Telefone						
Neoplasia de tireóide: () CPT () CFT () variante:						
Data da cirurgia:	Menarca:	Menopausa:	G	P	A	C
Início da supressão TSH:						
Valores de TSH durante acompanhamento:						
() hipopara transit						
Ca:						
() hipopara defin						
Pi:						
PTH:						
Fatores de risco para osteoporose						
() Tabagismo						
() Etilismo (ingestão de 3 ou mais doses por dia)						
() Hiperparatireoidismo						
() Outra doença endocrinológica – especificar _____						
() Malabsorção intestinal – especificar _____						
() Artrite reumatóide						
() Outra doença reumatológica – especificar _____						
() Uso crônico de corticoesteróides – quanto tempo _____						
() Doença renal crônica						
() Uso de anticonvulsivantes – quanto tempo _____						
() Imobilização prolongada						
() Antecedente familiar de osteoporose						
() Antecedente pessoal de fratura prévia						
Estimativa da ingestão diária de cálcio:						
Produto	Porções por dia	Quantidade de cálcio por porção	Quantidade total de cálcio em mg			
Leite		300 mg				
Iogurte		400 mg				
Queijo		200 mg				
Alimentos enriquecidos		80-1000 mg				
() Ativ Física						
() Exp Sol						

