

MARCADORES DE REMODELAÇÃO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE CALCITONINA

MARKERS OF BONE REMODELING AND BONE MINERAL DENSITY IN PATIENTS WITH CALCITONIN DEFICIENCY

PEDRO WESLEY SOUZA DO ROSÁRIO*, MICHELLE APARECIDA BORGES**, JANICE SEPÚLVEDA REIS**, FLÁVIO PALHANO JESUS VASCONCELOS***, SAULO PURISCH****

RESUMO

Objetivo: Este estudo avaliou marcadores de remodelação e densidade mineral óssea (DMO) em mulheres pré-menopausadas com deficiência de calcitonina. **Metodologia (pacientes e métodos):** Um total de 12 pacientes tireoidectomizadas por doença benigna, mantidas em terapia de reposição com levotiroxina e com calcitonina sérica indetectável foram comparadas a 15 pacientes controles (semelhantes em relação a: idade, IMC, níveis de TSH). Elas não apresentavam co-morbidades associadas. **Resultados:** Cálcio, PTH e 1,25(OH)₂ vitamina D não diferenciaram nos dois grupos. Houve tendência a mais baixos valores séricos de fosfatase alcalina óssea e osteocalcina naquelas com deficiência de calcitonina e o N-telopeptídeo urinário foi significativamente mais alto neste grupo. A densidade mineral óssea foi significativamente mais baixa nas pacientes tireoidectomizadas, tanto em coluna lombar quanto em colo de fêmur. **Conclusão:** A deficiência de calcitonina pode estar associada a aumento da reabsorção óssea e redução da DMO em mulheres antes da menopausa.

Palavras-chave: Densidade Óssea; Calcitonina; Pré-Menopausa; Marcadores Biológicos.

INTRODUÇÃO

A tireoidectomia total ou quase total, procedimento de escolha em pacientes com carcinoma diferenciado¹, também tem sido recomendada no tratamento de doenças benignas da tireóide.^{2,3,4} Diferentemente de pacientes com câncer - para os quais se recomenda a terapia supressiva com levotiroxina (L-T₄)¹ associada à redução da massa óssea em mulheres na pós-menopausa sem terapia anti-reabsortiva^{5,6} - indivíduos operados por doença benigna são mantidos apenas em terapia de reposição. Apesar disso, pacientes tireoidectomizados podem apresentar redução na densidade mineral óssea secundária à deficiência de calcitonina⁷⁻¹², hormônio sabidamente com atividade anti-reabsortiva.¹³

O objetivo deste estudo foi avaliar marcadores de remodelação e densidade mineral óssea em mulheres pré-menopausadas com deficiência de calcitonina por tireoidectomia total.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliadas 12 pacientes na pré-menopausa (ciclos regulares sem uso de anovulatórios e níveis séricos normais de FSH) submetidas à tireoidectomia total por doença nodular benigna bilateral^{2,3,4} e mantidas em terapia de reposição com L-T₄ há pelo menos cinco anos

(≥ 3 dosagens anuais de TSH, com valores próximos de 0,3-5 mUI/l em ≥ 90% das medidas, em nenhuma TSH < 0,1 mUI/l). Todas apresentavam níveis séricos basais indetectáveis de calcitonina, nenhuma apresentava hipoparatiroidismo e não houve reimplante das paratireóides na cirurgia. Foram estudadas 15 mulheres híginas como controle. Como a tireoidite de Hashimoto compromete a reserva de calcitonina¹⁴, todas estas tinham anticorpos anti-TPO negativo. Em todas se excluíram outras causas de doença óssea e nenhuma estava em uso de medicamentos que interferissem na avaliação proposta.

Avaliaram-se densidade mineral óssea (DMO), cálcio, 1,25(OH)₂ vitamina D, paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FA) óssea específica e osteocalcina séricas e N-telopeptídeo X (NTx) urinário.

As características das pacientes estão apresentadas na Tab. 1.

Tabela 1 – Características das pacientes dos dois grupos

Variável	Controle (média)	Tireoidectomizadas (média)
Idade	29-45 (36,5 anos)	34-46 (35,2 anos)
Peso	61-80 (70,6 Kg)	58-79 (65,4 Kg)
Altura	1,56-1,73 (1,61m)	1,57-1,7 (1,64m)
IMC	21,6-28,7 (25,6Kg/m ²)	22-29 (24,8Kg/m ²)
Tempo de tratamento com L-T ₄	-	6,2-8,6 (7,1 anos)
Dose de L-T ₄ na avaliação	-	1,4-2,2 (1,7 mcg/Kg/dia)
T ₄ livre	0,8-1,7 (1,27 mcg/dl)	0,9-1,93 (1,35 mcg/dl)
TSH	0,5-3,4 (2,3 mUI/l)	0,6-3,6 (2 mUI/l)
Calcitonina*	12-43 (19 pg/ml)	Indetectável
Albumina	3,8-5 (4,3 g%)	3,8-4,8 (4,1g%)
Creatinina	0,5-1,2 (0,9mg%)	0,6-1,3 (0,83mg%)

* (p < 0.001).

*Doutor em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte

**Pós-Graduada em Clínica Médica da Santa Casa de Belo Horizonte

***Médico Endocrinologista

****Professor Titular de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço para correspondência

Pedro Wesley Souza Rosário

Centro de Estudos e Pesquisa da Clínica de Endocrinologia e Metabologia (CEPCEM)

Av Francisco Sales, 1111, 5 andar Ala D, Sta. Efigênia, CEP 30150-221, Belo Horizonte, MG.

E-mail: pedrorosario@globo.com

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da instituição e as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo.

Dosagens laboratoriais

N-Telopeptídeo (NTx) foi dosado em urina de vinte e quatro horas coletada pela manhã por imunoensaio enzimático (referência para mulheres pré-menopausas: 5 a 65 nMBCE/mM creatinina). A osteocalcina sérica foi dosada por radioimunoensaio (referência para mulheres < 50 anos: 08 a 35 ng/ml); fosfatase alcalina (FA) óssea, por imunoensaio por captura (referência: 10 a 22 U/L); TSH e PTH por imunoensaio radiométrico (IRMA) (referências: 0,3 a 4 mUI/l e 10 a 53 pg/ml, respectivamente); T4 livre por radioimunoensaio (referência: 0,8 a 1,8 mcg/dl); 1,25(OH)2 vitamina D, por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (referência: 20 a 76 pg/ml); e calcitonina, por imunoensaio radiométrico (IRMA) (referência: até 50 pg/ml). O coeficiente de variabilidade interensaio, determinado previamente pelo laboratório em uma população semelhante de mulheres pré-menopausadas a partir do o mesmo método e com intervalo de três meses, apresentou limite de confiança de 97,5%.

Para minimizar as interferências nas medidas dos marcadores,¹⁶ padronizou-se que todas as amostras, exceto urina de 24h, fossem coletadas pela manhã. Todas as avaliações foram feitas durante a fase folicular do ciclo menstrual e as pacientes foram orientadas para não praticarem atividade física exaustiva e não modificarem a dieta na semana em que realizaram a propedêutica.

Calcitonina foi mensurada apenas em condições baixas, quando já houve nítida diferença entre os grupos, não sendo necessária a repetição da dosagem após estímulo.

Estudo densitométrico

Os estudos densitométricos foram realizados através da técnica “dual energy X-ray absorptiometry” (DEXA). A densidade mineral óssea (DMO) foi quantificada em colo do fêmur proximal direito e na coluna lombar, utilizando-se o valor médio da DMO das vértebras lombares (L2-L4).

Análise estatística

Para comparação entre os grupos, foi usada a ANOVA se a variável apresentasse distribuição normal e teste de Kruskal-Wallis se distribuição não normal. Correlação entre parâmetros foi determinada por análise de correlação de Pearson. O valor de p < 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Cálcio, PTH 1,25 (OH) 2 vitamina D, FA sérica e osteocalcina sérica, não diferenciaram significativamente nos dois grupos. Mas os marcadores de formação óssea, FA sérica e osteocalcina sérica, tenderam a serem mais baixos nas pacientes tireoidectomizadas. NTx urinário foi significativamente maior no grupo de pacientes (Tab. 2) mas não se correlacionou com dose de L-T4 ou tempo de tratamento, níveis séricos de T4 livre, TSH, idade ou IMC.

A DMO foi significativamente menor nas pacientes tireoidectomizadas, tanto em coluna lombar, quanto em colo de fêmur (Tab. 3) e não se correlacionou com os marcadores de remodelação óssea.

Tabela 2 – Marcadores de remodelação óssea nos dois grupos

Marcador	Controle (média +/- DP)	Pacientes (média +/- DP)	p-valor
FA óssea sérica	15,3 +/- 2,8 U/L	12,1 +/- 3,1 U/L	Ns
Osteocalcina sérica	20,3 +/- 3 ng/ml	16,2 +/- 2,9 ng/ml	Ns
NTx urinário	17,3 +/- 6,1 mMBCE/ mM creatinina	27,3 +/- 5,8 mMBCE/ mM creatinina	p < 0,05

Tabela 3 – Resultados da DMO nos dois grupos.

	Controle (média +/- DP)	Pacientes (média +/- DP)	p-valor
DMO em coluna lombar (g/cm ²)	1,238 (0,089)	1,052 (0,103)	< 0,05
Z score em coluna lombar	0,34 (0,98)	0,28 (1,02)	< 0,05
DMO em colo de fêmur (g/cm ²)	0,945 (0,076)	0,752 (0,882)	< 0,05
Z score em colo de fêmur	0,25 (0,88)	0,19 (0,78)	< 0,05

DISCUSSÃO

A calcitonina é um hormônio sabidamente com ação anti-reabsortiva óssea,¹³ sendo inclusive usada no tratamento da osteoporose, reduzindo o “turn over” ósseo e resultando em ganho, ainda que leve, na massa óssea em coluna vertebral.¹⁵ Assim, pode-se inferir que a deficiência desse hormônio resulta aumento da atividade osteoclástica e redução da densidade mineral óssea.

A tireoidectomia total origina deficiência absoluta de calcitonina, mas sua associação com redução na massa óssea é dificultada pela terapia supressiva com L-T4, a

que muitos pacientes são submetidos após a tireoidectomia por apresentarem câncer diferenciado de tireóide,^{9,10,12} que também pode ter efeito na DMO.^{5,6} Assim, pacientes tireoidectomizados totais e mantidos apenas em reposição com L-T4 são ideais para avaliação do papel da deficiência de calcitonina na DMO.

Estudos anteriores em pacientes tireoidectomizados sem a interferência da terapia supressiva com L-T4 já haviam demonstrado que a tireoidectomia total é um fator associado à redução da massa óssea, sugerindo o papel da deficiência de calcitonina como responsável por essa associação.^{7,9,12} O presente estudo confirma essa relação e chama a atenção para o fato disto poder ocorrer mesmo em mulheres na pré-menopausa. O aumento dos marcadores de reabsorção óssea, também demonstrado anteriormente,⁷ indica aumento da atividade osteoclástica como mecanismo mais importante na diminuição da massa óssea nesses pacientes.

CONCLUSÕES

Concluiu-se que a deficiência de calcitonina secundária à tireoidectomia total pode estar associada ao aumento da atividade osteoclástica e redução da densidade mineral óssea mesmo antes da menopausa.

SUMMARY

This study evaluated bone remodeling markers and bone mineral density (BMD) in premenopausal women with calcitonin deficiency. Twelve patients thyroidectomized due to benign disease and maintained under replacement therapy with L-T4 with undetectable serum calcitonin were compared to 15 control patients (matched for age, BMI and TSH levels). The patients showed no associated co-morbidities. No difference in calcium, PTH or 1,25-dihydroxyvitamin D was observed between groups. Serum bone alkaline phosphatase and osteocalcin levels tended to be lower in patients with calcitonin deficiency, while urinary N-telopeptide was significantly higher in this group. Both lumbar spine and femoral neck BMD was significantly lower in thyroidectomized patients. Calcitonin deficiency might be associated with increased bone resorption and reduced BMD in women before menopause.

Key words: Bone Density; Calcitonin; Premenopause; Biological Markers.

REFERÊNCIAS

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447-63.
2. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg* 2004; 91:569-74.
3. Acun Z, Comert M, Cihan A, Ulukent SC, Ucan B, Cakmak GK. Near-total thyroidectomy could be the best treatment for thyroid disease in endemic regions. *Arch Surg* 2004; 139:444-7.
4. Friguglietti CUM, Lin C, kulcsar MAV. Total thyroidectomy for multinodular goiter. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47: 558-65.
5. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79:62-69.
6. Schneider R, Reiners C. The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2003; 111: 455-70.
7. Cappelli C, Cottarelli C, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Rizzoni D, Agabiti Rosei E. Bone density and mineral metabolism in calcitonin-deficiency patients. *Min Endocrinol* 2004; 29: 1-10.
8. Nguyen TT, Heath H 3rd, Bryant SC, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Fractures after thyroidectomy in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1092-9.
9. Schneider P, Berger P, Kruse K, Borner W. Effect of calcitonin deficiency on bone density and bone turnover in totally thyroidectomized patients. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:935-42.
10. Gonzalez DC, Mautalen CA, Correa PH, el Tamer E, el Tamer S. Bone mass in totally thyroidectomized patients. Role of calcitonin deficiency and exogenous thyroid treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 521-5.
11. Sianesi M, Cervellin GF, Palummeri E, De Lorenzis GF, Ghirarduzzi A, Chiampo L, Passeri M. Calcitonin deficit syndrome in thyroidectomized patients. *Ital J Surg Sci* 1985; 15: 145-8.
12. McDermott MT, Kidd GS, Blue P, Ghaed V, Hofeldt FD. Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 936-9.
13. Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: the other thyroid hormone. *Thyroid* 2002; 12: 791-8.
14. Borges MF, Abelin NM, Menezes FO, Dahia PL, Toledo SP. Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1998; 49: 69-75.
15. Rosario PW, Alves MF, Purisch S. Variabilidade inter-ensaio de marcadores de remodelação óssea em mulheres na pré-menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(5): S621.
16. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45:1359-68.
17. Silverman SL. Calcitonin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 273-84.