

ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO

**Fraturas morfométricas assintomáticas no
hipoparatiroidismo pós-cirúrgico**

Brasília, 2022

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

ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO

**Fraturas morfométricas assintomáticas no
hipoparatiroidismo pós-cirúrgico**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre em Ciências
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Angélica Amorim Amato

Brasília

2022

*Dedico o presente trabalho a todos aqueles que fazem pesquisa com
seriedade no Brasil.*

AGRADECIMENTO

Eterna gratidão:

À minha mãe pelo exemplo de “mulher guerreira”, que com muita dedicação e esforço me proporcionou todas as oportunidades para as minhas conquistas. Ao meu pai pelo carinho, amor genuíno e exemplo de recomeço. Vocês são minha essência!

Ao meu esposo Bruno por toda cumplicidade e amor. Agradeço por estar ao meu lado sempre, principalmente nos momentos de angústia. “Não há você sem mim e eu não existo sem você!”

Aos meus filhos pela paciência nas horas de ausência, pelos sorrisos e abraços apertados que me fazem tão feliz! É uma honra ser mãe de vocês!

Às minhas queridas tias, primas e toda a minha família, em especial a Francis, pelo exemplo, apoio e torcida de sempre. Amo vocês!

Aos meus amigos, colegas de trabalho e residentes da UENDO-HRT com quem aprendo e compartilho os meus dias. Vocês são muito especiais!

Aos meus mestres, em especial minha orientadora Angélica Amorim Amato, que com muito incentivo e excelência me conduziram nessa jornada de aprendizado. Vocês são inspiradores!

A todos do IMEB, em especial ao Dr. Alaor por acreditar no meu trabalho e ao Daniel pela parceria. Agradecimento especial a Leonardo Prado pela gentileza e cordialidade.

Aos pacientes pela disponibilidade e confiança. Sem vocês esse trabalho não seria possível!

E a todos que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: O hipoparatiroidismo é uma enfermidade rara caracterizada por uma diminuição da concentração sérica de cálcio na presença de valores do paratormônio (PTH) baixos ou inapropriadamente normais. As manifestações ósseas dessa doença decorrem de uma marcada redução no remodelamento, um aumento da densidade e alterações da microarquitetura óssea. Entretanto o impacto dessas anormalidades esqueléticas no risco de fraturas permanece incerto. **Objetivo:** Este trabalho visou descrever a frequência de fraturas morfométricas nos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, e compará-la à de um grupo controle pareado. Descrevemos também as características clínicas, laboratoriais e ósseas e as correlações desses parâmetros no grupo com hipoparatiroidismo. **Método:** Tratou-se um estudo transversal observacional em que foram incluídos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico maiores que 18 anos cadastrados no protocolo de dispensação de calcitriol da Secretaria de saúde do Distrito Federal. Foram avaliados variáveis clínicas e bioquímicas, além dos seguintes parâmetros ósseos: densidade mineral óssea (DMO), avaliação de fraturas morfométricas (VFA) e o cálculo do escore de osso trabecular (TBS). **Resultados:** Foram 70 participantes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, com média de idade de 52,4 anos (\pm 12,2 anos), sendo que 95,7% (n = 67) mulheres, 60% não obesas (n = 42) e 55,7% (n = 39) estavam na pós-menopausa; comparados a 66 indivíduos no grupo controle pareados em sexo, idade e índice de massa corporal. O grupo com hipoparatiroidismo apresentou valores significativamente menores de cálcio, PTH e magnésio em relação ao grupo controle. Os valores de fósforo, calciúria e a densidade mineral óssea em todos os sítios foram significativamente maiores quando comparados aos dos controles. O cálculo do FRAX[®] Brasil mostrou que todos os indivíduos apresentaram baixo risco de fraturas. O grupo com hipoparatiroidismo apresentou três vezes menos chances de ter baixa massa óssea. Apenas 2,9% dos indivíduos com hipoparatiroidismo apresentou fraturas silenciosas, sem diferença estatística entre os grupos. O valor médio do TBS encontrado foi de 1,46 no grupo com hipoparatiroidismo versus 1,42 no grupo controle, sem diferença estatística entre eles. Análise de subgrupo incluindo mulheres na pós-menopausa mostrou que os

resultados encontrados no grupo total foram reproduzidos nessa população. Não houve associação significativa entre nenhum parâmetro laboratorial ou ósseo investigado e o VFA, porém o TBS se correlacionou com a DMO e o PTH, indicando que valores maiores de DMO e valores menores de PTH estão relacionados ao aumento do TBS. O TBS diminuído se correlacionou, ainda, com o estado pós-menopausa e baixa massa óssea. **Conclusão:** Nossos resultados indicam que as fraturas vertebrais não são comuns em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, de acordo com as hipóteses fisiopatológicas e com a alta densidade mineral óssea. O VFA é um método confiável para avaliação das fraturas vertebrais e sua aplicação durante o exame de densitometria deve ser considerada nesses pacientes. A ferramenta FRAX[®] associada ao TBS pode prever os indivíduos com maior risco. Estudos futuros são necessários para avaliar fatores específicos associados a fraturas vertebrais no hipoparatiroidismo crônico pós-cirúrgico.

Palavras-chave: hipoparatiroidismo pós-cirúrgico; avaliação de fratura morfométrica; escore de osso trabecular.

ABSTRACT

Introduction: Hypoparathyroidism is a rare disease characterized by a decrease in serum calcium levels in the presence of low or inappropriately normal parathyroid hormone (PTH) values. The bone manifestations of this disease result from a marked reduction in remodeling, an increase in density, and changes in bone microarchitecture. However, the impact of these skeletal abnormalities on fracture risk remains unclear. This study aimed to describe the frequency of morphometric fractures in individuals with post-surgical hypoparathyroidism, and to compare it to a matched control group. We also describe the clinical, laboratory, and bone characteristics and the correlations of these parameters in the group with hypoparathyroidism. **Methods:** This was an observational cross-sectional study in which individuals with post-surgical hypoparathyroidism older than 18 years, registered in the calcitriol dispensing protocol of the health department of the Federal District, were included. **Results:** There were 70 participants with post-surgical hypoparathyroidism, with a mean age of 52.4 years (± 12.2 years), 95.7% (n = 67) women, 60% (n = 42) non-obese and 55.7% (n = 39) were postmenopausal; compared to 66 control subjects matched for sex, age, and body mass index. The group with hypoparathyroidism had significantly lower calcium, PTH, and magnesium values than the control group. Phosphorus, calciuria, and bone mineral density at all sites were significantly higher compared to controls. The FRAX® Brazil calculation showed that all individuals had a low risk of fractures. The group with hypoparathyroidism was three times less likely to have low bone mass. Only 2.9% of individuals with hypoparathyroidism had silent fractures, with no statistical difference between the groups. The mean TBS value found was 1,46 in the hypoparathyroid group versus 1,42 in the control group, with no statistical difference between them. Subgroup analysis, including postmenopausal women, showed that the results found in the total group were reproduced in this population. There was no significant association between any laboratory or bone parameter investigated and VFA. Still, TBS correlated with BMD and PTH, indicating that higher BMD and lower PTH values are related to TBS increase. Decreased TBS was also correlated with postmenopausal status and low bone mass. **Conclusion:** Our results indicate that vertebral fractures are not common in patients with post-surgical hypoparathyroidism, according to the pathophysiological hypotheses and high bone mineral density. The VFA is a reliable

method for evaluating vertebral fractures, and its application during the densitometry examination should be considered in these patients. The FRAX® tool associated with TBS can predict the individuals most at risk. Future studies are needed to evaluate specific factors associated with vertebral fractures in post-surgical chronic hypoparathyroidism.

Keywords: post-surgical hypoparathyroidism; morphometric fracture assessment; trabecular bone score.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Biópsia óssea em indivíduo com hipoparatiroidismo comparado a um controle	30
Figura 2 – Método semiquantitativo de Genant e cols. para avaliação de fraturas	39
Figura 3 – Avaliação de fratura vertebral morfométrica	40
Figura 4 – Princípios do escore de osso trabecular	45
Figura 5 – Fluxograma da seleção dos indivíduos com hipoparatiroidismo cadastrados no protocolo de calcitriol na SES-DF	52
Figura 6 – Gráfico dos participantes do grupo com hipoparatiroidismo distribuídos por região de saúde do DF	57
Figura 7 – Gráfico de barras das porcentagens de TBS maior que 1,31 em relação à menopausa em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico	64
Figura 8 – Gráfico de barras da média do TBS em relação à baixa massa óssea em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis laboratoriais incluídas no estudo	53
Tabela 2 – Características clínicas, bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo e controles saudáveis	59
Tabela 3 – Características clínicas, bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo e controles saudáveis na menopausa	61
Tabela 4 – Características bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo, de acordo com o achado de VFA	62
Tabela 5 – Correlação entre o TBS e os parâmetros bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVEATURAS

ABRASSO	Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo
AIRE	Gene regulador da autoimunidade
ASBMR	<i>American Society for Bone and Mineral Research</i>
BMNA	Bócio multinodular atóxico
Ca	Cálcio total
Ca ²⁺	Cálcio iônico
CID	Código Internacional de Doenças
Cols.	Colaboradores
CTX	Porção carboxi-terminal do colágeno tipo 1
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Absorciometria de dupla energia
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FEA	Análise de elementos finitos
FGF23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
FV	Fraturas vertebrais
HRpQCT	Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
HRT	Hospital regional de Taguatinga
IGF1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC	Índice de massa corporal
IRMA	Ensaio radioimunométrico
ISCD	<i>The International Society for Clinical Densitometry</i>
LME	Liberação de medicação especial
Mg	Magnésio
mRNA	RNA mensageiro
MVS	Variação minimamente significativa
NOGG	<i>National Osteoporosis Guidelines Group</i>
NTX	Porção amino-terminal do colágeno tipo 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPG	Osteoprotegerina

P	Fósforo
P1NP	Pro-peptídeo do pro-colágeno tipo 1
PTH	Paratormônio
PTHR1	Receptor do PTH tipo 1
PTHrP	Proteína relacionada ao PTH
RANK	Receptor ativador do NF-KB
RANKL	Ligante do receptor ativador do NF-KB
rhPTH	PTH recombinante humano 1-84
RSCa	Receptor sensor de cálcio
SES-DF	Secretaria de saúde do Distrito Federal
TBS	<i>Trabecular bone score</i>
TGF α	Fator de crescimento transformador alfa
TRACP	Fosfatase ácida tartarato-resistente
TSH	Hormônio tireoestimulante
VFA	Avaliação de fratura vertebral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 FISIOLOGIA DO PTH	17
2.1.1 Mecanismo de Ação do PTH	18
2.1.1.1 Mecanismo de Ação do PTH no Osso	19
2.2 HIPOPARATIREOIDISMO	21
2.2.1 Etiologia	22
2.2.1.1 Hipoparatiroidismo Pós-cirúrgico	23
2.2.2 Diagnóstico	24
2.2.3 Aspectos Clínicos do Hipoparatiroidismo	25
2.2.4 Manifestações ósseas	28
2.2.4.1 Histomorfometria	29
2.2.4.2 Marcadores de Remodelação Óssea	32
2.2.4.3 Densidade Mineral Óssea	33
2.2.4.4 Tomografia Computadorizada Quantitativa Periférica de Alta Resolução	36
2.2.4.5 Fraturas Vertebrais	38
2.2.4.6 Escore de Osso Trabecular	43
2.2.5 Tratamento	46
3 OBJETIVOS	48
3.1 GERAL	48
3.2 ESPECÍFICOS	48
4 MÉTODOS	49
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	49
4.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES	49
4.2.1 Critérios de Inclusão	50
4.2.2 Critérios de Exclusão	50
4.2.3 Amostra	51
4.3 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL	52
4.4 EXAMES PARA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA	54
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
5 RESULTADOS	57
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	77
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	79

REFERÊNCIAS _____	80
APENDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) _____	91
APENDICE B – INSTRUMENTO DE PESQUISA _____	93
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP _____	94

1 INTRODUÇÃO

O hipoparatiroidismo é uma enfermidade rara caracterizada por baixas concentrações circulantes de cálcio associadas a valores do paratormônio (PTH) baixos ou inapropriadamente normais na circulação (1,2). Hipocalcemia e hiperfosfatemia ocorrem por uma falha na produção/secreção suficiente de PTH biologicamente ativo, não sendo capaz assim de induzir uma resposta biológica em seus tecidos-alvo (3).

O PTH é um hormônio produzido pelas glândulas paratireoides, que se localizam, na maioria das vezes, posteriormente à tireoide, e sua principal ação é controlar a homeostase extracelular de cálcio (4). Uma diminuição da concentração de cálcio extracelular reduz a sinalização no receptor sensor de cálcio, o que induz um aumento acentuado na síntese e liberação de PTH pelas glândulas paratireoides (5).

Esse hormônio, depois de liberado, circula na corrente sanguínea e atua principalmente através do receptor PTH1 (PTH1R) expresso nos ossos e nos rins. No osso, o PTH controla o remodelamento ósseo estimulando tanto a formação como a reabsorção. Nos rins, aumenta a reabsorção de cálcio, excreção de fósforo e a ativação da vitamina D. O calcitriol, que é a forma ativa da vitamina D, atua no intestino aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Assim, o PTH acarreta normalização da calcemia, que por sua vez, controla síntese desse hormônio (5,6).

No cenário de hipoparatiroidismo, a ausência ou baixas concentrações circulantes de PTH levam à hipocalcemia. Isso ocorre devido a inibição da atividade dos osteoclastos, que diminui o efluxo de cálcio do osso; aumento da excreção urinária de cálcio e inibição da síntese renal de calcitriol, o que prejudica a absorção intestinal de cálcio na dieta, perpetuando a hipocalcemia (4). A principal causa do hipoparatiroidismo é a manipulação cirúrgica da região cervical anterior, com a retirada acidental das paratireoides, injúria das glândulas ou mesmo comprometimento de sua vascularização (7). A forma transitória, com resolução em até seis meses da cirurgia, é muito comum, e se deve a alteração funcional transitória das glândulas (8).

Apesar da suspeita de hipoparatiroidismo ser baseada em sintomas clínicos, principalmente quando a etiologia é pós-cirúrgica, o diagnóstico é baseado em

exames laboratoriais. Esses achados laboratoriais demonstram hipocalcemia associada à concentrações circulantes inadequadamente normais ou baixas de PTH (4,7,8). É importante ressaltar que pontos de corte de cálcio e PTH, para o diagnóstico de hipoparatiroidismo, ainda não foram bem definidos (8).

A hipocalcemia é responsável pelos principais sinais e sintomas nessa doença que podem estar relacionados à muitos órgãos e tecidos, incluindo coração, musculoesquelético, sistema nervoso central e rins (8). A apresentação clínica depende da duração e intensidade da hipocalcemia, e os sintomas mais comuns na doença aguda são os neuromusculares, como parestesias periorais e em extremidades, fraqueza muscular, câimbras e dores musculares. Estados hipocalcêmicos agudos podem configurar emergências médicas, podendo ocorrer convulsões e laringoespasma, potencialmente fatais (3).

A hipocalcemia e a hiperfosfatemia crônicas podem levar, ao longo dos anos, à calcificações dos tecidos moles e cérebro, em particular nos gânglios da base, aumentando assim o risco de crises convulsivas (1,4,9). Nos rins, por sua vez, as alterações metabólicas do hipoparatiroidismo podem resultar em calciúria elevada, nefrolitíase e nefrocalcinose, levando assim a prejuízo da função renal (1,10). Catarata também pode se desenvolver, como manifestação crônica, principalmente no hipoparatiroidismo idiopático (11).

As manifestações ósseas dessa doença, por sua vez, decorrem de uma marcada redução no remodelamento ósseo, causada pela diminuição ou ausência do PTH. Normalmente o PTH estimula a reabsorção e a formação óssea e o resultado na massa óssea, catabólico ou anabólico, dependerá da dose e periodicidade do sinal do hormônio. Esses mecanismos de controle no osso ocorrem através de ações diretas do PTH nos osteoblastos (células responsáveis pela formação óssea), osteócitos e efeitos indiretos nos osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea) (12,13). No hipoparatiroidismo observa-se um prejuízo de todo esse processo, gerando uma diminuição do remodelamento ósseo (12).

A diminuição do remodelamento ósseo tem como consequência um osso mais denso, uma vez que mais osso é depositado do que removido após a conclusão de cada ciclo. Apesar desse aumento de massa óssea, especula-se que a qualidade óssea possa estar comprometida, sugerindo que potencialmente os indivíduos acometidos seriam mais sujeitos a fraturas. Entretanto, o impacto, se houver, das anormalidades esqueléticas associadas ao hipoparatiroidismo na osteoporose e no

risco de fraturas permanece incerto. Estudos sobre fraturas vertebrais no hipoparatiroidismo são escassos e têm resultados conflitantes (14–16).

Devido à controvérsia na literatura, se existe ou não aumento do risco de fratura vertebral morfométrica em pacientes com hipoparatiroidismo, a despeito de uma massa óssea aumentada, ancorada por uma robustez de achados fisiológicos alterados na estrutura óssea desses pacientes e ainda diante da alta prevalência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico em nosso meio, o objetivo deste trabalho é avaliar a frequência de fraturas morfométricas em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente, na tentativa de elucidar a hipótese de que existe aumento de fraturas silenciosas nesses pacientes. Esses dados têm o potencial de fundamentar estratégias para prevenir essas complicações, que podem contribuir com o aumento da morbimortalidade dessa condição clínica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA DO PTH

As glândulas paratireoides são normalmente localizadas nas regiões pósteromediais dos lobos da tireoide entre a glândula e a fáscia muscular profunda (17). O principal papel fisiológico das glândulas paratireoides é funcionar como um “calciostato”, controlando a concentração sérica de cálcio em uma estreita faixa de normalidade (17).

O PTH é o hormônio produzido pelas células principais das glândulas paratireoides, codificado pelo gene PTH localizado no cromossomo 11 (18). Inicialmente é produzido como um pré-pró-hormônio de 115 aminoácidos, que sofre clivagens e resulta numa sequência linear de 1-84 aminoácidos, a forma ativa do hormônio. O cálcio iônico (Ca^{2+}) controla a liberação do PTH através da ligação com o receptor sensor de cálcio (RSCa) na membrana das células principais da glândula paratireoide. O RSCa é um receptor de membrana com sete domínios transmembrana, ligado a uma proteína G. Quando o cálcio iônico se liga à porção extracelular do receptor, ocorre uma mudança conformacional e ativação da proteína G, que desencadeia a cascata de sinalização intracelular via fosfolipase C, resultando em inibição da secreção do PTH, dentro de alguns minutos (17). Esta inibição é caracterizada por uma acentuada curva sigmoide inversa, em que grandes variações da secreção de PTH são estimuladas por pequenas variações do cálcio iônico (19). Assim, quando temos uma hipocalcemia, o cálcio não se liga ao RSCa e há um estímulo na secreção e liberação do PTH (17).

Em estudos *in vitro* de paratireoides humanas, a inibição máxima da secreção de PTH induzida por Ca^{2+} geralmente ocorre em concentrações circulantes de Ca^{2+} de aproximadamente 2 mmol/L ou mais, enquanto a secreção máxima de PTH geralmente ocorre em concentrações de Ca^{2+} de aproximadamente 0,5 mmol/L ou inferiores (19). No entanto, as concentrações de Ca^{2+} que regulam os parâmetros de secreção de PTH podem variar dependendo das circunstâncias fisiológicas e patológicas. A taxa de velocidade de diminuição de Ca^{2+} também pode determinar a magnitude da resposta secretora do hormônio (1).

Além do cálcio iônico, a transcrição do gene PTH pode ser regulada positivamente pela 1,25-dihidroxitamina D, forma ativa da vitamina D. Outros fatores que podem atuar na transcrição gênica são lítio, fator de crescimento transformador alfa (TGF α), prostaglandinas, fósforo e o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23), que, por sua vez, parece diminuir tanto a expressão de RNA mensageiro de PTH (mRNA) quanto a secreção de PTH (3,4,6).

2.1.1 Mecanismo de Ação do PTH

Embora a forma bioativa do PTH seja um peptídeo de 84 aminoácidos, sua atividade biológica reside essencialmente no domínio amino-terminal, particularmente nos primeiros aminoácidos. Um peptídeo sintético composto pelos primeiros 34 aminoácidos da sequência amino-terminal (PTH 1-34) parece ser suficiente para recapitular toda a atividade biológica da molécula. O domínio amino-terminal do PTH interage com um receptor acoplado à proteína G clássico o receptor PTH/PTHrP tipo 1, ou PTH1R e ativa as vias de sinalização intracelular (20).

O PTH1R é expresso principalmente no tecido ósseo e nos rins, onde o principal ligante fisiológico é o PTH circulante. O PTH1R também é expresso em muitos outros tecidos e pode ser ativado por outro ligante endógeno que é o PTHrP (proteína relacionada ao PTH) agindo de maneira parácrina ou autócrina, com funções específicas. A principal ação do PTH é a manutenção da concentração sérica de cálcio dentro de uma faixa bem estreita de variação (21,22).

No rim, o PTH após se ligar ao PTHR1 aumenta a reabsorção de cálcio. No túbulo contorcido proximal 65% do cálcio é reabsorvido independentemente do PTH. Na alça de Henle e nos túbulos distais, o PTH é responsável pela reabsorção de cálcio de 20 e 15%, respectivamente, fazendo um ajuste fino dessa reabsorção, conforme as demandas metabólicas. Ainda nos rins, o PTH ativa a enzima 1-alfa-hidroxilase, responsável pela ativação da vitamina D que, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo (17).

Outra ação metabólica do PTH nos túbulos renais é inibir a reabsorção de fósforo. Essa é essencialmente restrita aos túbulos proximais, onde cotransportadores são expressos na membrana da borda em escova e medeiam a captação de fósforo

do fluido luminal. Os túbulos proximais expressam o PTH1R nas membranas apical e basolateral e a ligação do PTH em qualquer desses sítios resulta numa regulação negativa desses cotransportadores, levando assim ao aumento da excreção urinária de fósforo (17).

2.1.1.1 Mecanismo de Ação do PTH no Osso

No osso, o PTH se liga ao PTH1R nas células mesenquimais da linhagem osteoblástica, que incluem as células osteoprogenitoras, células de revestimento, osteoblastos imaturos, maduros e osteócitos, e atua aumentando a diferenciação e a atividade dessas células, responsáveis pela formação óssea. Esse aumento da atividade dos osteoblastos leva, então, por ativação do PTH, à formação de nova matriz óssea e, finalmente, à mineralização do tecido ósseo (23).

O PTH aumenta diretamente o *pool* de osteoblastos ativos através de vários mecanismos: aumentando a expressão gênica de fatores de transcrição responsáveis pela diferenciação dessas células, aumentando a proliferação celular e diminuindo a apoptose dos osteoblastos. Além disso, o PTH também pode modular a produção e/ou secreção de fatores osteoblásticos extracelulares, que aumentam a atividade anabólica dessas células. Exemplo disso é a ação do PTH em diminuir a esclerostina, um importante fator secretado pelos osteócitos que regula a via de sinalização canônica Wnt/Beta-catenina, etapa fundamental na formação óssea. Outro exemplo é a ação do PTH aumentando a expressão gênica e a secreção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1). O IGF1 atua através de seu receptor no osteoblasto, aumentando a proliferação e diferenciação celular (24).

É provável que os eventos celulares, que levam a um aumento do *pool* de osteoblastos, não sejam igualmente ativados pelo PTH nos diferentes estágios do desenvolvimento esquelético, crescimento e remodelação óssea (17).

A ação anabólica do PTH no osso é bem evidente com a administração terapêutica intermitente de Teriparatida (análogo do PTH 1-34) para tratamento da osteoporose, resultando em efeitos de ganho de massa óssea. Essas ações anabólicas são potencializadas na fase inicial do tratamento (janela anabólica), mostrando assim que o PTH promove uma fase inicial de formação óssea sem

reabsorção, seguida pela estimulação da reabsorção óssea. Por esse motivo o PTH é utilizado por no máximo 24 meses (24).

Os osteoclastos são células multinucleadas, derivadas de precursores mononucleares da linhagem mielóide das células hematopoiéticas. Seus precursores, após recrutamento por sinais específicos, diferenciam-se em pré-osteoclastos, que se fundem para formar células gigantes reabsortivas, os osteoclastos maduros. Essas células são responsáveis pela reabsorção óssea (24).

As células da linhagem osteoblástica, incluindo os osteócitos, produzem diversos fatores de crescimento e citocinas, que estimulam a diferenciação e proliferação dos osteoclastos. Um dos principais efetores é o RANKL (ligante do receptor ativador do NF-KB). O sistema RANKL/RANK facilita todos os aspectos da osteoclastogênese, incluindo proliferação de precursores mononucleares hematopoiéticos, diferenciação de células progenitoras de osteoclastos, fusão de tais células e ativação de osteoclastos multinucleados. Essa ativação é regulada pela osteoprotegerina (OPG), uma proteína também sintetizada pelas células de linhagem osteoblástica, que funciona como um antagonista do RANK/RANKL. Essa proteína tem a capacidade de se ligar ao RANK competindo com a ligação RANK /RANKL. Assim, quando o PTH estimula as linhagens osteoblásticas também aumenta a produção de RANKL e inibe a OPG (antagonista de RANKL), levando ao aumento da reabsorção óssea osteoclástica. A reabsorção leva à liberação de cálcio e fósforo, produtos da degradação da hidroxiapatita, principal componente mineral da matriz óssea (25).

O PTH responde à diminuição do Ca^{2+} sérico aumentando a reabsorção óssea mais do que formação. Em sua ação reabsortiva, o PTH parece ter efeitos nos compartimentos ósseos trabeculares e corticais. Em concentrações mais baixas de PTH, o osso trabecular é poupado enquanto o osso cortical é diminuído. Quando a concentração de PTH circulante é muito alta, pode ocorrer reabsorção óssea generalizada para liberar cálcio do esqueleto. Estudos em hiperparatireoidismo e hipoparatireoidismo demonstraram que o PTH é importante para a qualidade e quantidade do osso trabecular e cortical (24).

2.2 HIPOPARATIREOIDISMO

Hipoparatiroidismo é uma desordem caracterizada por hipocalcemia e hiperfosfatemia, decorrente de secreção insuficiente ou ausente de PTH (2,10,26,27). O hipoparatiroidismo é considerado uma doença rara devido a sua baixa prevalência, estimada na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) em 23 a 37/100000 habitantes (28).

Nos EUA, a prevalência e a incidência de hipoparatiroidismo foi estimada com base em um banco de dados de planos de saúde. Aproximadamente 7,6% das cirurgias cervicais resultaram em hipoparatiroidismo, sendo que 75% desses casos foram transitórios e 25% crônicos. A incidência foi de 8.901 casos em 12 meses. A prevalência foi estimada em 77000 casos (29). Outra estimativa da prevalência de hipoparatiroidismo nos EUA foi realizada através de um estudo em Minesota, com dados de prontuários. O levantamento encontrou uma prevalência de 37 por 100.000 pessoas-ano, sendo que 78% dos casos foram pós-cirúrgico (2).

Na Dinamarca, também por meio de registros de prontuários, um total de 180 pacientes com hipoparatiroidismo não cirúrgico foram identificados - prevalência de 2,3/100.000 habitantes (30). Outro estudo dinamarquês para estimar a prevalência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico identificou 22/100.000 habitantes (31).

Um levantamento epidemiológico sobre hipoparatiroidismo, na Noruega, identificou 522 pacientes, com uma prevalência global estimada de 102 por milhão dividida entre hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (64 por milhão) e hipoparatiroidismo não cirúrgico (30 por milhão) (32).

Mais recentemente, um estudo retrospectivo italiano foi realizado baseado em registros de alta hospitalar, focado principalmente em casos pós-cirúrgicos. Nesta análise, a prevalência média de hipoparatiroidismo entre os pacientes internados foi de 5,3/100.000 habitantes (33).

2.2.1 Etiologia

A principal etiologia do hipoparatiroidismo é o dano ou a remoção das paratireoides durante cirurgias cervicais, constituindo 75% de todos os casos (3,4,8,10,26,27,34). Outras causas como doenças autoimunes, que causam deficiências hormonais das glândulas paratireoides isoladas ou em combinação com outras glândulas endócrinas, constituem a segunda etiologia mais frequente (1,10,27,34).

Distúrbios genéticos também podem causar hipoparatiroidismo, embora pouco frequentes, responsáveis por aproximadamente 10% dos casos. As causas genéticas podem estar associadas a outras glândulas ou sistemas, como parte de uma síndrome ou se manifestam de forma isolada (7,10,11,34). A síndrome de DiGeorge, causa genética mais comum, está associada a uma microdeleção no cromossomo 22q11.2, com hipoplasia da paratireoide. Outras causas genéticas incluem hipocalcemia autossômica dominante, em que há uma mutação ativadora do RSCa, e a síndrome poliglandular autoimune tipo 1, em que há uma mutação no gene regulador da autoimunidade (AIRE) levando à destruição das paratireoides e outras glândulas endócrinas (3,7,11,34).

Etiologias genéticas devem ser consideradas principalmente quando o diagnóstico é realizado em pacientes jovens, com história familiar, associada a candidíase ou a falência de outras glândulas endócrinas (7,11,26). Causas ainda mais raras, que fazem parte do leque de possíveis diagnósticos diferenciais, são as doenças infiltrativas, doenças de depósito, irradiação e metástases tumorais (3,10,11,34).

Por outro lado, os distúrbios do metabolismo do magnésio podem causar hipoparatiroidismo funcional e transitório e, portanto, devem ser sempre excluídos para diagnóstico definitivo (8).

2.2.1.1 Hipoparatiroidismo Pós-cirúrgico

Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico é a etiologia mais comum de hipocalcemia relacionadas ao PTH (4,10,26,27,34).

Os mecanismos subjacentes dessa doença estão relacionados à ruptura da glândula, lesão do suprimento arterial ou da drenagem venosa, lesão mecânica, térmica ou elétrica e remoção parcial ou completa, intencional ou inadvertida das paratiroides durante o procedimento cirúrgico. Importante destacar que não é necessário a retirada das glândulas para o desenvolvimento da doença (1,35,36).

Fatores como agressividade da doença de base, extensão da cirurgia cervical, dissecação de linfonodos no compartimento central, bócio mergulhante, tireoidectomia total, exploração bilateral do pescoço, cirurgias simultâneas da tireoide e paratiroides, reabordagem cirúrgica, doença autoimune da tireoide, dificuldade de visualizar as glândulas paratiroides durante a cirurgia, cálcio sérico baixo logo após o procedimento e complicações pós-operatórias, como sangramento, aumentam o risco de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (35). Assim, a maneira mais eficaz para evitar o hipoparatiroidismo é limitar a extensão da tireoidectomia para uma abordagem unilateral, sempre que a doença de base permitir (36).

O hipoparatiroidismo é chamado de transitório quando os pacientes recuperam a função da paratiroides dentro de semanas a meses após a cirurgia e, portanto, não desenvolvem doença permanente (1,35,36). Embora não haja consenso, a maioria dos autores considera um período de duração maior que seis meses como hipoparatiroidismo crônico (36). Há relatos de casos em que o diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente foi definido anos após o procedimento cirúrgico (37).

A real prevalência de hipoparatiroidismo provavelmente está subestimada, devido à falta de definições claras de parâmetros de diagnóstico, seguimento inadequado, conflitos de interesse em relatos de séries individuais e diferentes estratégias de suplementação de cálcio e vitamina D no pós-operatório imediato (8). Segundo os dados publicados, hipoparatiroidismo pós-cirúrgico transitório tem uma prevalência estimada de 3 a 52% dos pacientes após cirurgia no pescoço e o hipoparatiroidismo permanente ocorre em 0,4 a 13% das cirurgias cervicais (8). Apesar desses estudos epidemiológicos serem raros no Brasil, os resultados de

pequenas séries publicadas, com populações heterogêneas, mostraram uma prevalência que varia entre 0,3 e 28% (8).

2.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico de hipoparatiroidismo é realizado quando a concentração sérica corrigida de cálcio ou cálcio ionizado está abaixo do limite inferior da faixa normal e é acompanhada por concentrações indetectáveis ou inadequadamente baixos de PTH, excluindo os distúrbios do magnésio (1,2,4,7,10,27).

Esses achados laboratoriais devem ser confirmados pelo menos duas vezes ao longo de um período de seis meses, para que o diagnóstico seja estabelecido. Importante observar que esse critério é laboratorial e, portanto, é fundamental corrigir o valor do cálcio total com a dosagem da albumina (7,8). A dosagem de cálcio iônico tem mais variabilidade pré-analítica e deve ser preferida apenas quando o pH sérico não está normal (3).

Como relação ao PTH é importante ressaltar que não existe valor exato para ser utilizado como ponto de corte. Alguns consensos sugerem utilizar o limite inferior da normalidade para o método e outros o valor < 12 ng/mL (36). Segundo o consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, em concordância com as sociedades internacionais, na presença de hipocalcemia, valores abaixo de 20 ng/mL de PTH podem ser usados para o diagnóstico (8).

O valor do PTH tem uma relação log linear com o cálcio e, assim, concentrações de cálcio abaixo do limite inferior deveriam estar acompanhadas de PTH muito elevados. Se o PTH estiver baixo em vigência de hipocalcemia, o diagnóstico de hipoparatiroidismo está estabelecido (1).

Outro aspecto importante ao considerar a dosagem do PTH é o tipo de ensaio que está sendo utilizado. Sabe-se que além da molécula de PTH ativa (1-84) as paratiroides podem liberar fragmentos de PTH biologicamente inativos, sendo a maioria PTH 34-84 e PTH 37-84, porções carboxi-terminais da molécula de PTH. Esses fragmentos também podem ser gerados no fígado e são eliminados pelo rim. Embora a meia-vida plasmática do PTH 1-84 intacto seja de apenas alguns minutos, a depuração renal de outros fragmentos de PTH truncados é mais lenta. Portanto, em

condições normocalcêmicas, apenas aproximadamente 20% do PTH circulante é o PTH 1-84 biologicamente ativo e os 80% restantes do PTH circulante consistem em sua forma inativa. Avanços nos ensaios laboratoriais têm melhorado a sensibilidade e especificidade da dosagem do hormônio. Os ensaios de primeira geração são radioimunoensaios, que utilizam anticorpos multivalentes desenvolvidos contra PTH bovino parcial ou totalmente purificado. A maioria desses ensaios detecta fragmentos inativos do PTH, pois usa anticorpos que reconhecem qualquer uma das extremidades carboxi e amino-terminais da molécula. A segunda geração de ensaios para PTH foi introduzida na década de 80, com o advento do ensaio radioimunométrico (IRMA). O princípio do IRMA é capturar moléculas de PTH com anticorpos direcionados a região carboxi-terminal e um segundo anticorpo radiomarcado direcionado para a porção amino-terminal do PTH. Esta técnica permitiu maior especificidade e inicialmente parecia dosar apenas fragmentos de PTH com atividade biológica. Posteriormente foi demonstrado que esse ensaio detectava algumas moléculas de PTH truncadas na extremidade amino-terminal, quase completas, mas biologicamente inativas, como o PTH 7-84, cuja existência não havia sido considerada anteriormente. Esses grandes fragmentos truncados na região amino-terminal representam aproximadamente 20% da imunorreatividade do PTH de segunda geração em condições fisiológicas e até 45% na insuficiência renal, pois a depuração desses fragmentos maiores depende da excreção renal. Para eliminar a detecção desses fragmentos grandes e inativos de PTH, foram desenvolvidos ensaios de PTH de terceira geração que detectam apenas PTH biologicamente ativo, reconhecendo a região amino-terminal 1-7 da molécula. Na prática clínica, apesar de mais específicos, não há muita diferença entre os ensaios de segunda e terceira geração. Assim, o ensaio de segunda geração é amplamente utilizado e fornece excelente discriminação entre a hipocalcemia devido ao hipoparatiroidismo e os outros estados hipocalcêmicos, porém essas considerações devem ser observadas ao analisar a dosagem do PTH (38).

2.2.3 Aspectos Clínicos do Hipoparatiroidismo

A hipocalcemia é responsável pelos principais achados clínicos nos pacientes com hipoparatiroidismo, pois reduz o limiar do potencial de ação da excitabilidade

neuromuscular. Assim, os sintomas mais comuns são: tetania, parestesias, câimbras, crises convulsivas e laringoespasma (3). A apresentação clínica é muito variável, pois depende da concentração circulante de cálcio, do tempo da hipocalcemia (variações rápidas são mais sintomáticas) e ainda de variações individuais. Assim, para o mesmo valor de cálcio sérico, alguns pacientes podem ser marcadamente sintomáticos ou assintomáticos (26). Outras variáveis incluem alcalose e as concentrações baixas de magnésio, que podem piorar os sintomas, perpetuando a hipocalcemia (8).

Os sintomas sensoriais típicos são parestesias periorais e/ou acrais, caracterizadas por sensação de formigamento ao redor da boca e nas pontas dos dedos. Os sintomas motores incluem rigidez, mialgia, espasmos musculares e câimbras. A tetania é caracterizada por uma contração muscular tônica espontânea e geralmente ocorre quando a concentração sérica de cálcio total fica abaixo de 7,0 mg/dL. Envolve principalmente as mãos, embora também possa envolver outros grupos musculares. Inicia-se com a adução do polegar, seguida pela flexão das articulações metacarpo falangianas, extensão das articulações interfalangianas e flexão dos punhos. O espasmo da glote e dos músculos respiratórios pode causar dificuldade respiratória grave e cianose. Os espasmos da musculatura lisa podem causar disfagia e cólicas intestinais e biliares. As manifestações autonômicas incluem broncoespasmo e diaforese (26).

Essa hiperexcitabilidade pode ser evidenciada por dois sinais clínicos clássicos: Chvostek e Trousseau. O sinal de Chvostek é menos sensível, pois pode estar ausente em até 30% dos pacientes com hipocalcemia e pouco específico, presente em 10 a 25% dos indivíduos sem hipocalcemia. Pode ser obtido percutindo o nervo facial e observando-se uma contração dos músculos faciais ipsilaterais. O sinal de Trousseau, mais sensível e específico presente em mais de 90% dos indivíduos hipocalcêmicos e apenas cerca de 1% dos indivíduos normocalcêmicos, é considerado positivo se o espasmo do carpo for provocado ao inflar o manguito de pressão arterial acima da pressão sistólica por um período de até três minutos (8).

As crises convulsivas são as manifestações neurológicas mais comuns no hipoparatiroidismo, principalmente na hipocalcemia aguda, embora também façam parte dos achados da hipocalcemia crônica. Calcificações dos gânglios da base, decorrentes de um valor do produto cálcio-fósforo aumentado, ou mesmo do fósforo isolado aumentado, podem também ser encontradas. Outros achados são distúrbios

extrapiramidais incluindo parkinsonismo, demência e outras alterações do movimento, como distonia, hemibalismo e coreoatetose (1,4,8,26).

Depressão e doenças neuropsiquiátricas têm uma correlação com o hipoparatireoidismo, com uma prevalência duas vezes maior nesses casos em relação à população geral. Uma queixa típica é a “névoa cerebral”, muitas vezes relatada espontaneamente pelos pacientes. Esta queixa faz referência à percepção do paciente de que o pensamento tem sido obscurecido de maneira geral (26,28).

Vários trabalhos usando questionários de qualidade de vida confirmaram esses achados, mesmo quando as concentrações de cálcio estão normais. Uma hipótese seria a falta de PTH no sistema nervoso central com diminuição de alguma ação no controle do humor. Disfunção cognitiva também pode ocorrer, e parece ter relação com a duração da doença, valor do produto cálcio-fósforo e controle do cálcio inadequado no seguimento (3,8,26).

No rim, o PTH atua aumentando a reabsorção de cálcio e a excreção do fósforo. No hipoparatireoidismo a ausência de atividade do PTH aumenta a calciúria, que depende da concentração de cálcio sérico e da taxa de filtração glomerular. É uma manifestação muito frequente no hipoparatireoidismo crônico, principalmente no idiopático e pode levar a disfunção renal (3,4,8,26). Uma revisão sistemática recente, baseada em 13 estudos elegíveis mostrou uma taxa de nefrolitíase de até 36%, nefrocalcinose de até 38% e dados de algum grau de insuficiência renal foram encontrados em 2,5% a 41% dos casos. Concluiu-se, assim, que o hipoparatireoidismo crônico pode estar associado a um risco aumentado de complicações renais (39).

A manifestação cardíaca mais comum, principalmente na hipocalcemia aguda, é o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Outras arritmias como *Torsades de Pointes* podem ser encontradas. Insuficiência cardíaca e neuropatia autonômica têm sido relatadas em pequenas séries (4,8,26).

Catarata subcapsular, posterior e periférica é uma manifestação encontrada principalmente no hipoparatireoidismo idiopático. Tem relação com o tempo de doença e o valor do produto cálcio-fósforo aumentado, podendo diminuir a progressão com o tratamento adequado (4,8,10,26).

Se a hipocalcemia estiver presente na fase do desenvolvimento dentário, podem aparecer alterações como ausência ou atraso da erupção dos dentes permanentes, hipoplasia dentária e do esmalte, cáries, encurtamento das raízes dos

molares e perda de dentes. Esses achados podem ser um parâmetro para se estimar o tempo de hipocalcemia e podem ser reversíveis se o tratamento for precoce (8,10).

A hipocalcemia pode estar relacionada ainda a manifestações cutâneas como pele seca, áspera e edemaciada, unhas e cabelos quebradiços, cabelos ásperos e esparsos e/ou alopecia (4).

Resultados de uma metanálise recente que avaliou estudos com hipoparatiroidismo crônico pós-cirúrgico publicados até julho de 2020, mostraram que esses pacientes apresentaram alto risco de morbidades cardíacas, maiores chances de desenvolver doença renal, cálculos renais, convulsões, doenças mentais e infecções. Por outro lado, não houve aumento significativo do risco de mortalidade (40).

2.2.4 Manifestações ósseas

Inicialmente acreditava-se que os efeitos do paratormônio sobre os ossos eram exclusivamente catabólicos, porém se tornou evidente que esse hormônio desempenha um papel muito mais complexo no metabolismo ósseo e que essa ação depende da duração e da periodicidade da exposição do osso ao PTH (41,42).

O PTH é secretado de forma circadiana e pulsátil ativando diretamente as células de linhagem osteoblástica, estimulando assim a formação óssea. Indiretamente, mediado pelo RANKL, ativa também o recrutamento e a atividade dos osteoclastos e, com isso, induz a reabsorção óssea. Esta ação do PTH torna-se proeminente quando o osso é exposto à secreção contínua do hormônio, como ocorre no hiperparatiroidismo (25,42,43).

Assim, de forma fisiológica, o PTH aumenta o remodelamento ósseo e a sua deficiência crônica está associada ao incremento da densidade mineral e alterações na microarquitetura óssea. Apesar de ainda controverso, essas alterações estruturais e dinâmicas podem não afetar a força óssea e o risco de fraturas (13).

O osso adapta sua microarquitetura e densidade em resposta ao estímulo mecânico. O principal papel desse processo fisiológico, adaptável à carga e orquestrado por células ósseas, é formar ossos com rigidez e resistência adequadas, reparando os microdanos e substituindo o osso excessivamente maduro (13).

Conseqüentemente, um osso que não está se remodelando adequadamente, ou está se remodelando muito lentamente, não repara os microdanos tão facilmente e pode se tornar “hipermaduro”. Outro problema que ainda pode ocorrer é o osso perder sua arquitetura ordenada, que se caracteriza por formar uma matriz óssea heterogênea. Acredita-se que tal heterogeneidade obstrua a propagação de sinais entre as células ósseas e possa contribuir com defeitos maiores no metabolismo ósseo (5).

Com esse processo de remodelamento prejudicado, como ocorre no hipoparatiroidismo, a renovação óssea reduzida poderia teoricamente levar a um osso que é mais rígido do que resistente e, portanto, com maior probabilidade de fraturar (5).

Muitas linhas de evidência baseadas em estudos que avaliaram parâmetros bioquímicos, métodos de imagem e histomorfometria demonstraram que o esqueleto é marcadamente alterado quando o PTH está ausente e que essas anormalidades podem ser revertidas com a reposição do PTH, como parte do tratamento do hipoparatiroidismo (13,16).

2.2.4.1 Histomorfometria

A histomorfometria, também conhecida como biópsia óssea, é a análise histológica de um fragmento ósseo com o objetivo de obter informações quantitativas e qualitativas da microarquitetura, identificando assim as alterações estruturais e dinâmicas decorrentes das doenças osteometabólicas e a resposta ao tratamento dessas doenças (44).

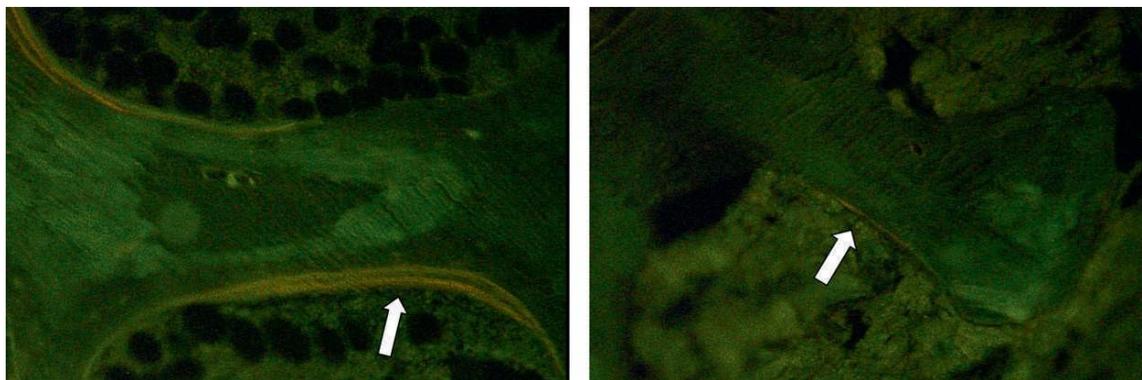
Para realizar a histomorfometria a crista ilíaca é o sítio preferido, pois possibilita a análise do osso trabecular e cortical em um único fragmento, além do que a estrutura óssea e a atividade celular nesse sítio se correlacionam com outros sítios ósseos clinicamente relevantes, como a coluna e o fêmur (44).

Os parâmetros avaliados na histomorfometria óssea foram padronizados pela *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) e podem ser divididos em parâmetros estáticos e dinâmicos. A maioria dos parâmetros é medida no osso trabecular, porém no osso cortical as regiões como perióstio e endocortical também

podem ser avaliadas (45). Os parâmetros estáticos avaliam a quantidade de osso presente e a proporção da superfície óssea envolvida nas diferentes fases do ciclo de remodelação (45).

Para a avaliação dinâmica da remodelação óssea, previamente à biópsia, os pacientes são orientados a usarem tetraciclina em esquemas pré-determinados, que variam de acordo com diferentes protocolos. Em geral, ela é administrada em dois tempos separados por um intervalo sem a medicação. A tetraciclina se liga irreversivelmente à hidroxiapatita nos sítios de formação de osso recém-formado, marcando a frente de mineralização (44).

Na maioria dos casos, aparece como marcações simples e duplas. Uma dupla marcação ocorre quando a formação óssea em um determinado sítio está acontecendo durante o intervalo do uso da tetraciclina. Diferentemente da marcação simples, a qual acontece quando a formação óssea iniciou após os primeiros dias de uso de tetraciclina ou terminou antes do segundo curso da administração da medicação, caracterizando uma formação óssea mais lenta como demonstrado na Figura 1 (44).



Fonte – Adaptado Rubin, 2008 (42)

Figura 1– Biópsia óssea em indivíduo com hipoparatiroidismo comparado a um controle. A figura mostra a captação reduzida de tetraciclina em um biópsia óssea hipoparatiroidiana (direita) comparada com um controle (esquerda). O sujeito com hipoparatiroidismo é uma mulher de 61 anos e o controle uma mulher de 63 anos ambas na pós-menopausa. A marcação dupla é visualizada no sujeito normal (seta), enquanto no sujeito hipoparatiroidiano, praticamente não se detecta captação de tetraciclina (seta), indicando que a formação óssea é marcadamente reduzida.

As variáveis dinâmicas fornecem informações sobre os processos fisiológicos envolvidos na remodelação óssea, que ocorrem no período da marcação com tetraciclina, os quais são mediados por células ósseas. Essas medidas fornecem substrato para estimar a mineralização e a formação óssea. Por outro lado, a taxa de reabsorção, por ser acoplada à formação, pode ser calculada indiretamente (45).

O primeiro estudo histomorfométrico em pacientes com hipoparatiroidismo foi feito por Langdahl e cols. Os autores realizaram biópsias ósseas da crista ilíaca de 12 indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e idiopático e compararam com 13 controles, pareados por idade e sexo. Esses autores mostraram que os parâmetros histomorfométricos no hipoparatiroidismo foram significativamente diferentes dos controles, com uma redução do tempo de reabsorção e de formação. Os pacientes com hipoparatiroidismo apresentaram uma taxa média de reabsorção total reduzida (0,9 versus 3,8 mm/dia, $p < 0,001$), o período de reabsorção prolongado (80,8 versus 25,7 dias, $p < 0,001$), e a profundidade de reabsorção foi reduzida (41,7 versus 55,3 mm, $p < 0,001$) evidenciando alterações na reabsorção óssea. Por outro lado, encontraram uma redução na superfície de formação fracionada (5,2 versus 12,5 mm, $p < 0,001$) e o período quiescente foi prolongado (7,6 versus 1,7 anos, $p < 0,001$). A frequência de ativação da remodelação nos pacientes com hipoparatiroidismo foi reduzida para 0,13 por ano, em comparação com 0,6 por ano em indivíduos controle ($p < 0,001$) (46). Apesar da impressionante redução na atividade de remodelação óssea, variáveis que refletem a quantidade e microarquitetura do osso trabecular não mostraram alteração significativa entre os grupos nesse estudo (46).

Rubin e cols. também estudaram as propriedades ósseas estruturais e dinâmicas, através de histomorfometria, em 33 indivíduos com hipoparatiroidismo e 33 controles pareados por idade e sexo. Os indivíduos foram submetidos a biópsias ósseas da crista ilíaca após dupla marcação com tetraciclina. Os parâmetros estruturais apresentaram diferença significativa nos indivíduos com falta de PTH, independente da etiologia (idiopática ou pós-cirúrgica). Os indivíduos com hipoparatiroidismo apresentaram maior volume de osso esponjoso, maior largura trabecular e uma tendência a maior largura cortical do que os controles. Demonstraram assim, ao contrário dos dados prévios, que as alterações metabólicas no hipoparatiroidismo estavam presentes tanto no compartimento esponjoso como no cortical. A duração do hipoparatiroidismo correlacionou-se positivamente com a largura trabecular e a largura cortical (42).

Os parâmetros dinâmicos estudados mostraram largura osteóide e superfície osteóide significativamente reduzidas em todos os três compartimentos ósseos (esponjoso, endocortical e intracortical). A taxa de aposição mineral também foi significativamente menor em todos os três compartimentos. A porcentagem de superfície óssea que estava mineralizando (MS: $0,85 \pm 1,58$ versus $4,27 \pm 3,32\%$, $p <$

0,0001) também foi significativamente reduzida, assim como a taxa de formação óssea (BFR, $0,006 \pm 0,014$ versus $0,032 \pm 0,028$, $p < 0,0001$) (42). No entanto, a taxa de reabsorção óssea foi significativamente menor nos indivíduos com hipoparatiroidismo em todos os três compartimentos. Assim, como nas anormalidades histomorfométricas estáticas, as alterações nos índices dinâmicos não foram dependentes da etiologia do hipoparatiroidismo (42).

Esses índices dinâmicos foram consistentes com um turnover ósseo profundamente reduzido no hipoparatiroidismo e sugeriram que a deficiência do PTH no esqueleto estaria associada à perda de suas propriedades reparadoras e remodeladoras, acompanhado por um aumento da massa óssea, tanto do osso trabecular quanto do cortical (42).

Em 2011, as alterações histomorfométricas foram novamente demonstradas em um estudo com 64 indivíduos com hipoparatiroidismo tratados com PTH (1-84) por dois anos. O trabalho concluiu que o tratamento está associado a melhora dos índices histomorfométricos, bioquímicos e microarquiteturais, sugerindo que a intervenção melhora as propriedades esqueléticas anormais restaurando o metabolismo ósseo (43).

2.2.4.2 Marcadores de Remodelação Óssea

O conhecimento sobre a fisiologia óssea, em especial sobre o papel das células ósseas no processo de remodelamento, abriu campo para avaliações laboratoriais que indicam a atividade dessas células: os marcadores de remodelação óssea (47).

Esses marcadores são divididos em dois grupos: marcadores de formação, que representam a ação dos osteoblastos, e marcadores de reabsorção, que representam a ação dos osteoclastos (48). O mais conhecido marcador de formação óssea é a fosfatase alcalina, uma enzima de membrana expressa pelos osteoblastos na fase de mineralização do osteóide. Importante lembrar, ao interpretar seus resultados na prática, que essa enzima também é produzida pelos hepatócitos (49). Outro marcador de formação é a osteocalcina, uma proteína produzida por osteoblastos, cuja função está relacionada a deposição dos cristais de hidroxapatita. Porém, os pró-peptídeos do pró-colágeno tipo 1 (P1NP porção amino-terminal e PCNP porção carboxi-

terminal), precursores da molécula do colágeno tipo 1, parte proteica da matriz óssea, são considerados os marcadores de referência para avaliar formação (50).

Os marcadores de reabsorção incluem a medida da fosfatase ácida tartarato-resistente (TRACP) e dos fragmentos de colágeno provenientes da degradação resultante da ação dos osteoclastos, CTX (porção carboxi-terminal do colágeno tipo 1) e NTX (porção amino-terminal do colágeno tipo 1) (50). Esses marcadores (tanto os de formação quanto os de reabsorção) estão diminuídos no hipoparatiroidismo, devido a diminuição do *turnover* ósseo (28,51).

Estudos de intervenção com o PTH recombinante mostraram a diminuição desses marcadores inicialmente e a melhora após o tratamento (43,52,53). O grupo de Rubin e cols. avaliou os marcadores bioquímicos de *turnover* ósseo em 64 indivíduos com hipoparatiroidismo. Esses autores reportaram que os marcadores estavam na metade inferior da normalidade inicialmente e aumentaram após o tratamento com PTH. Ressalta-se que era esperado encontrar uma diminuição acentuada desses marcadores, devido a redução do remodelamento nos estudos de histomorfometria, porém os achados mostraram apenas uma leve alteração (43). Devido a essas inconsistências, esses marcadores não devem ser usados na prática clínica para avaliar o *turnover* ósseo nesses pacientes (51).

2.2.4.3 Densidade Mineral Óssea

Atualmente, a absorciometria de dupla energia (DXA) é o exame mais utilizado para medir a DMO. O exame é realizado utilizando radiação ionizante com feixes de fótons em dois diferentes espectros de energia. As diferenças de atenuação dos feixes, ao passar pelos tecidos corporais de diferentes composições (tecido ósseo e partes moles), permitem que o equipamento forneça uma medida quantitativa da DMO. Os locais padronizados para avaliação e diagnóstico de osteoporose são o colo de fêmur, fêmur proximal total e a coluna lombar. Os resultados são descritos como valores padronizados chamados T-score e Z-score, que dependem da variabilidade em desvio padrão entre a DMO do paciente e a DMO média de uma população de referência. O T-score compara a DMO do paciente com a DMO média de uma população pareada por sexo em adultos jovens e o Z-score pareadas por etnia, sexo

e idade. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a osteoporose é uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrado no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea quando essa densidade se encontra entre 1,0 e 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrado no adulto jovem. A definição da OMS originalmente se aplicava apenas a mulheres na pós-menopausa, mas de acordo com as diretrizes da *The International Society for Clinical Densitometry* (ISCD), essas definições também podem ser usadas para homens com mais de 50 anos (54).

Para mulheres na pré-menopausa, homens com menos de 50 anos e crianças a ISCD recomenda que sejam utilizados Z-scores, que comparam as medidas de DMO individuais com populações de referência pareadas por idade; um Z-score menor que -2,0 é definido como “densidade mineral óssea abaixo da faixa esperada para a idade” (54).

A DXA tem uma série de limitações que precisam ser consideradas. Como o exame avalia a DMO em uma imagem projetada, alterações degenerativas da coluna e estruturas sobrejacentes podem superestimar o resultado. Outro problema é que essa medida não consegue diferenciar a DMO trabecular da cortical (55).

Dadas essas limitações, uma ferramenta de avaliação de risco de fratura (FRAX[®]) foi desenvolvida pela Universidade de Sheffield em 2008. Essa ferramenta associa valores de DMO do colo de fêmur a fatores clínicos: terapia com glicocorticoides, história de artrite reumatoide, fratura prévia, fratura de quadril de um dos pais, tabagismo atual, álcool e osteoporose secundária. O FRAX[®] oferece um risco de probabilidade de fratura de quadril em 10 anos ou fratura osteoporótica maior (vertebral, antebraço, quadril e ombro). Em pacientes com baixa massa óssea, a terapia específica para osteoporose é recomendada se o risco calculado pelo FRAX[®] for alto. No modelo americano, o ponto de corte do FRAX[®] para decisão terapêutica é uma probabilidade de fratura nos próximos 10 anos maior que 3% para o quadril ou 20% para as fraturas maiores. O modelo FRAX[®] Brasil foi liberado em 2013 e os valores calculados são inseridos em outra ferramenta desenvolvida pela *National Osteoporosis Guidelines Group* (NOGG), já adaptado à realidade brasileira, que demonstra através de um gráfico os limiares de intervenção. Essas ferramentas são disponíveis gratuitamente no site da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (56).

Com base nos mecanismos fisiológicos, indivíduos com hipoparatiroidismo normalmente têm valores de densidade mineral óssea, avaliados por DXA, maiores do que indivíduos normais da mesma idade e sexo (10,12,13,26,51). O primeiro estudo que avaliou a massa óssea através da DXA em hipoparatiroidismo comparou 19 mulheres com hipoparatiroidismo, após procedimento cirúrgico, com 19 indivíduos saudáveis e normocalcêmicos, submetidos ao mesmo procedimento. A massa óssea foi significativamente maior em todos os sítios nos pacientes com hipoparatiroidismo quando comparados aos controles. Desde então, foi sugerido que a redução da produção de PTH, o tratamento com vitamina D e a suplementação de cálcio poderiam contribuir para o aumento da massa óssea encontrado nos pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (57).

Poucos anos depois, Fujiyama e cols. aventaram a hipótese de que tais aumentos na massa óssea poderiam prevenir a perda óssea em mulheres na pós-menopausa. Para elucidar isso, realizaram um estudo com 33 pacientes na pós-menopausa (13 eram pacientes com hipoparatiroidismo e 20 normocalcêmicos). A DMO pareada por idade foi claramente maior e a taxa de perda de DMO foi significativamente menor durante o período de pós-menopausa precoce (dentro de cinco anos após a menopausa) nos indivíduos com hipoparatiroidismo, quando comparados aos controles. Por outro lado, esses achados foram semelhantes entre os dois grupos durante o período de pós-menopausa tardia (após cinco anos). Os autores sugeriram que a condição de hipoparatiroidismo fornece proteção contra a perda óssea relacionada à idade, principalmente por uma atenuação do *turnover* ósseo acelerado que ocorre no início da menopausa (58).

Resultados semelhantes foram reportados num estudo que avaliou 14 pacientes (oito com hipoparatiroidismo idiopático e seis com hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia) usando DXA, mostrando uma DMO maior do que a população geral, pareada por idade e sexo, particularmente na coluna lombar. Nesse trabalho, a análise dos subgrupos mostrou que esse aumento ocorreu tanto no pós-cirúrgico quanto no idiopático, sem diferença significativa entre eles (59).

Posteriormente, Laway e cols. estudaram a DMO em pacientes com hipoparatiroidismo idiopático. Nesse estudo, 47 pacientes com hipoparatiroidismo idiopático apresentaram DMO aumentada na coluna lombar e quadril, mas não no antebraço, em comparação com controles pareados. O aumento da DMO apresentou relação com a duração da doença e não com a concentração sérica de cálcio (60).

Apesar das evidências correlacionarem tempo de hipoparatiroidismo com aumento de massa óssea, Takamura e cols. reportaram que o hipoparatiroidismo pós-cirúrgico transitório também foi associado ao aumento da DMO em mulheres na pós-menopausa (61).

O aumento da densidade mineral óssea (DMO) foi observado, portanto, em homens e mulheres com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, autoimune e idiopático, transitório ou crônico, em tratamento de longo prazo com cálcio e vitamina D. Embora a falta de sinalização do PTH no esqueleto pareça ser a causa do aumento da massa óssea no hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, o tratamento crônico com suplementos de cálcio e análogos da vitamina D podem contribuir para essa característica (51). Em geral, a DMO está aumentada em todos os sítios esqueléticos, com os maiores escores observados na coluna lombar (12,51).

2.2.4.4 Tomografia Computadorizada Quantitativa Periférica de Alta Resolução

Uma maior compreensão da base arquitetônica da massa óssea tem sido obtida por tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HRpQCT). Trata-se de método não invasivo que permite a avaliação in vivo da densidade mineral óssea volumétrica (DMOv), geometria e microarquitetura dos compartimentos cortical e trabecular (62). Esse exame é realizado na extremidade distal do rádio e da tíbia e é capaz de detalhar dados disponíveis anteriormente apenas através de estudos histomorfométricos (13).

HRpQCT é um exame de alta resolução e tem a vantagem de oferecer uma dose de radiação ionizante baixa (63). No entanto, a HRpQCT é uma técnica de alto custo o que restringe o acesso a essa tecnologia. Outra desvantagem é que a HRpQCT não avalia sítios ósseos centrais, principais alvos de fratura por fragilidade. Estudos clínicos utilizando o método demonstraram que a HRpQCT é capaz de detectar diferenças na microestrutura óssea entre homens e mulheres, bem como alterações relacionadas ao envelhecimento ou a outras causas de perda óssea (64).

Um dos primeiros estudos que avaliou a DMOv e a geometria em pacientes com hipoparatiroidismo através da HRpQCT foi realizado por Chen e cols. O estudo envolveu mulheres sendo 36 com hiperparatiroidismo primário, nove com

hipoparatiroidismo e 100 controles normais pareados por idade e índice de massa corporal (IMC). Os sítios utilizados foram rádio médio, que tem predomínio de osso cortical, e rádio distal, que tem em sua constituição mais osso trabecular. A DMOv trabecular foi maior na ordem de classificação hipoparatiroidismo > controle > hiperparatiroidismo primário em ambos os sítios estudados. Os índices de resistência óssea não foram significativamente diferentes entre os três grupos (65).

Um estudo maior analisou 60 indivíduos com hipoparatiroidismo através de HRpQCT e análise de elementos finitos (FEA) para investigar a microestrutura esquelética e a resistência óssea. Eles reportaram que a densidade volumétrica cortical era maior e a porosidade cortical era menor no rádio e na tíbia em indivíduos com hipoparatiroidismo quando comparados aos controles, em ambos os sexos e todas as idades. Os autores não encontraram nenhuma diferença na força óssea estimada entre os indivíduos do hipoparatiroidismo e os controles (66).

A avaliação da massa óssea através do HRpQCT também foi um dos parâmetros utilizados em ensaios clínicos randomizados realizados para avaliar o tratamento com paratormônio. Boutroy e cols. examinaram o efeito de quatro anos do tratamento com PTH (1-84) nas medidas de HRpQCT em 30 pacientes com hipoparatiroidismo (25 mulheres). O tratamento com PTH resultou em redução na DMOv cortical, que pode ter ocorrido devido à redução da densidade mineral do tecido e/ou aumento da porosidade cortical. De fato, a porosidade cortical aumentou desde o início até quatro anos de tratamento no rádio e na tíbia (13).

Outro estudo também avaliou microestrutura esquelética por HRpQCT durante quatro anos de tratamento com PTH humano recombinante (1-84) em 33 pacientes com hipoparatiroidismo (19 pós-cirúrgicos e 14 idiopáticos). Na HRpQCT, a DMO volumétrica total no rádio diminuiu em relação à linha de base, mas permaneceu acima dos valores normais em 48 meses. A DMO volumétrica cortical foi menor do que os controles na linha de base no rádio e na tíbia e diminuiu ainda após o término do estudo. A porosidade cortical foi maior do que os controles na linha de base na tíbia e aumentou ao longo dos 48 meses de terapia em ambos os locais. A DMO volumétrica total diminuiu tanto no rádio quanto na tíbia, principalmente no osso cortical. Essa distinção entre osso trabecular e cortical sugere que o osso cortical pode ser mais propenso a apresentar declínios com a terapia com PTH, enquanto o compartimento trabecular responde mais aos estímulos anabólicos do hormônio (67).

2.2.4.5 Fraturas Vertebrais

Fraturas vertebrais (FV) são complicações frequentes na osteoporose e em outras doenças osteometabólicas e estão associadas à redução da sobrevida e comprometimento da qualidade de vida. Uma vez que apenas cerca de um terço das FV são clinicamente reconhecidas, a abordagem radiológica e morfométrica surgiu como o método de escolha para avaliar a verdadeira prevalência e incidência dessas fraturas em estudos populacionais (68).

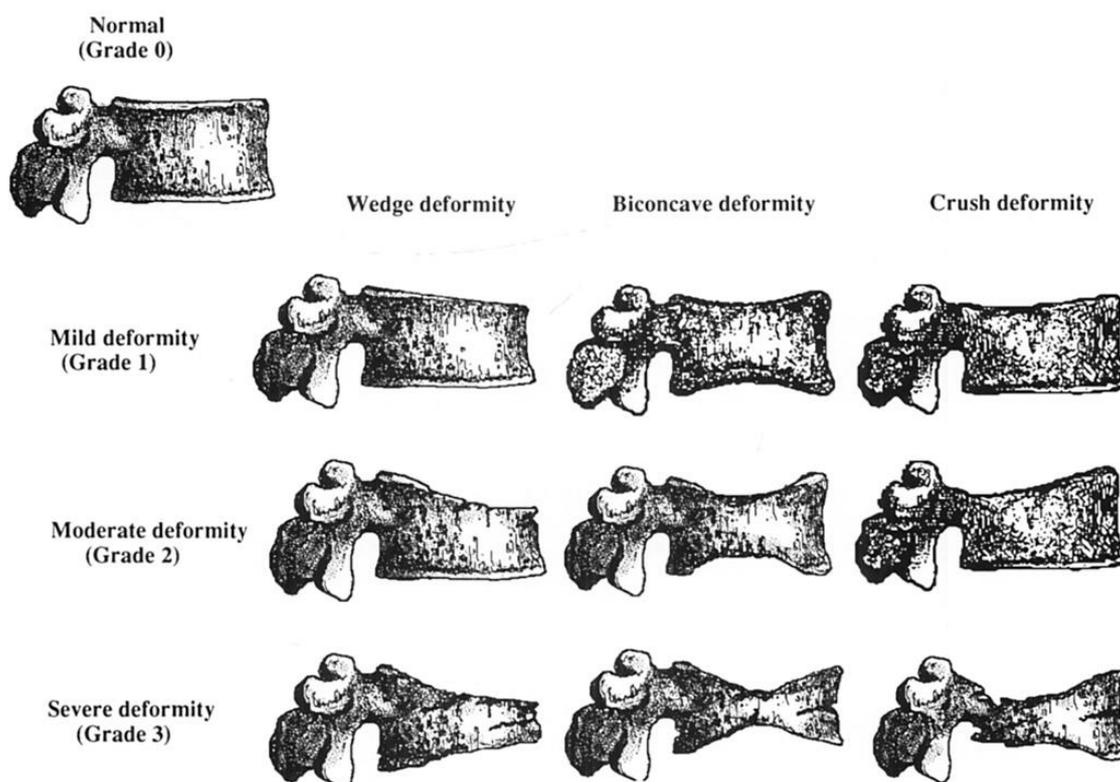
As fraturas vertebrais são caracterizadas por uma alteração na forma e/ou tamanho do corpo vertebral, associada ou não a perda de altura da vértebra. Geralmente apresenta-se como uma cunha na placa terminal (mono ou bicôncavo) ou um colapso (69,70). Os sinais radiográficos de fraturas vertebrais incluem: (i) perda de similaridade entre vértebras adjacentes; (ii) perda de paralelismo entre placas terminais adjacentes; (iii) ruptura da placa terminal; (iv) fraturas do córtex vertebral ou placa terminal caracterizadas por descontinuidades corticais; (v) flambagem do córtex vertebral, principalmente anteriormente (71).

Esses achados podem ser visualizados em radiografias convencionais ou por imagens de densitometria. A avaliação pode ser por uma abordagem visual (estudo qualitativo), um método de avaliação semiquantitativo (SQ) ou por métodos quantitativos morfométricos (70).

O método visual SQ proposto por Genant e cols. é o mais comumente utilizado para identificar fraturas nas vértebras T4 a L4 (72,73). A visualização das vértebras T1-T3 e L5 é muitas vezes limitada devido à sobreposição dos ombros e da pelve, respectivamente. Fraturas osteoporóticas acima de T4 são raras (68). A vértebra L5 também está sujeita a consideráveis variações morfológicas entre os indivíduos, de tal forma que muitas vezes a altura anterior é muito maior do que altura posterior nessa vértebra (68,70,73).

O método SQ é baseado na redução da altura vertebral. Cada vértebra é avaliada por inspeção visual das alturas vertebrais anterior (H_a), média (H_m) e posterior (H_p), suas razões calculadas e classificadas em graus (0, 1, 2 e 3) de acordo com a diferença entre elas (Figura 2). Se não houver diferenças entre as alturas a vértebra é considerada normal (grau 0), se houver uma redução de 20-25% em uma das três alturas e/ou uma redução da área de 10-20% a vértebra é considerada como

apresentando uma deformidade leve (grau 1). Se houver uma redução de 25-40% em qualquer altura e/ou uma redução na área de 20-40% considera-se deformidade moderada (grau 2) e uma redução maior que 40% ou mais nas alturas e/ou na área classifica-se como deformidade grave (grau 3) (73). Deformidades congênitas ou adquiridas podem mimetizar essas fraturas e devem ser excluídas sistematicamente (74)



Fonte: Genant, 2009 (73)

Figura 2 – Método semiquantitativo proposto por Genant e cols. para avaliação de fratura vertebral.

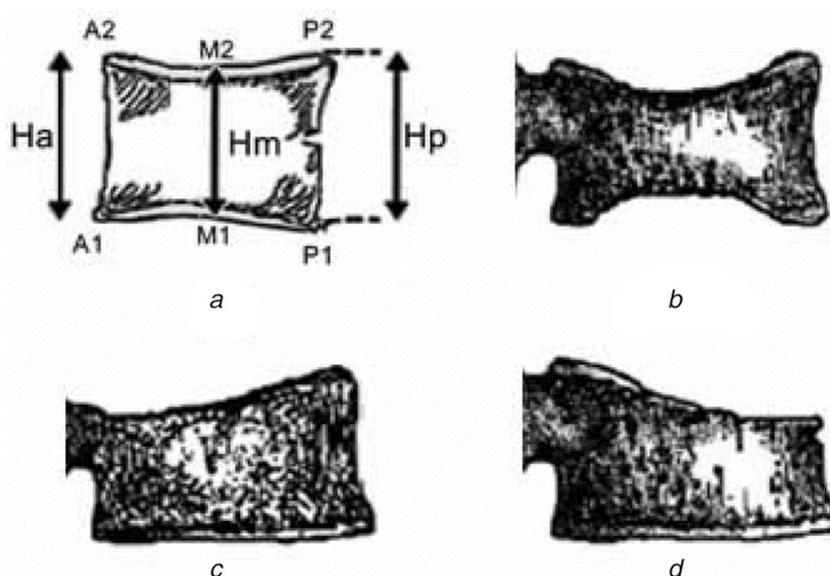
Embora esteja bem estabelecido que o método SQ represente um modelo simples, padronizado, com boa reprodutibilidade, sensibilidade e especificidade, alguns autores defendem que fraturas grau 1 diagnosticadas pelo método SQ de Genant, podem causar muita inconsistência e dificuldades nos estudos populacionais (75,76). Métodos semiquantitativos modificados têm sido propostos para diminuir essas divergências e tornar essa ferramenta mais prática (76,77). Apesar dessa controvérsia a maioria dos estudos ainda utiliza a metodologia de Genant para avaliar fraturas vertebrais (78,79).

Para reduzir a subjetividade das leituras qualitativas foi introduzida a morfometria vertebral, baseada na medida direta da altura vertebral e suas proporções

(69,76). Posteriormente, o método SQ foi incluído na morfometria realizada em radiografias convencionais, ou em imagens obtidas pela DXA, para aumentar a acurácia do método e quantificar as alterações (80).

A técnica morfométrica realizada pela DXA tem uma menor dose de exposição à radiação ($< 20 \mu\text{Sv}$) do que radiografia convencional ($600 \mu\text{Sv}$), o que torna esse método mais promissor, além de poder ser utilizado no mesmo momento da avaliação da densidade mineral óssea (63).

O scanner determina o início da varredura lateral da coluna, posicionando um ponto de laser 1 cm acima da crista íliaca. Após a varredura, o programa realiza a morfometria vertebral, nomeada VFA. O *software* encontra automaticamente as posições dos contornos das vértebras, e posiciona seis pontos em cada vértebra de L4 a T4, para calcular as alturas vertebrais anterior, média e posterior e ainda suas proporções (Figura 3). O operador analisa todo o traçado e pode reposicionar manualmente os pontos que, porventura, tenham sido detectados incorretamente. Depois que a análise é concluída, um relatório final é exibido (80).



Fonte: Franchini, 2016 (80)

Figura 3 – Avaliação de fratura vertebral morfométrica. *a* seis pontos característicos foram detectados automaticamente para cada vértebra (A1, A2, M1, M2, P1 e P2); perfil convencional de uma vértebra, com os seis pontos usados para morfometria vertebral; *b* Deformidade bicôncava; *c* Deformidade de esmagamento; *d* Deformidade em cunha.

O hipoparatiroidismo está associado ao aumento da densidade mineral óssea tanto no compartimento trabecular quanto no cortical, como já bem estabelecido nos estudos histomorfométricos, análise dos marcadores de remodelação óssea e dados

de DXA (13,16). Estudos que avaliaram a microarquitetura mostraram também um aumento na densidade volumétrica, principalmente no osso trabecular, além do aumento do número e redução do espaço entre as trabéculas (13). Essa densidade mineral óssea aumentada, com o conseqüente aumento da força óssea associada às alterações na microarquitetura, que por sua vez resultam na melhora da resistência óssea, poderiam resultar em redução do risco de fratura nos pacientes com hipoparatiroidismo (13).

Por outro lado, no hipoparatiroidismo temos uma redução da remodelação óssea que poderia gerar um osso “hiper maduro”, com reparação ineficiente de microdanos e aumento da susceptibilidade à fratura. Isso porque a eficácia do osso em reparar seus microdanos é diretamente proporcional à relação de rigidez entre suas interfaces internas. Um osso mais denso e homogêneo é menos eficaz em desacelerar ou interromper rachaduras iniciadas na matriz óssea, permitindo que essas fissuras cresçam mais rapidamente (13,28).

Outros fatores devem ser levados em consideração no que diz respeito à resistência óssea em pacientes com hipoparatiroidismo, especialmente naqueles com alta DMO. Em condições fisiológicas, as propriedades elásticas do osso trabecular permitem que o esqueleto, absorva energia através de deformidades reversíveis quando submetido à carga. O espessamento do osso trabecular pode comprometer a resistência óssea, reduzindo sua resiliência e sua capacidade de se deformar e, assim, de absorver e dissipar energia. Esses fatores podem, em última análise, contribuir para o maior risco de fraturas (13,28). Do ponto de vista fisiológico, o risco de fraturas nos indivíduos com hipoparatiroidismo seria controverso, pois se por um lado a densidade mineral óssea está aumentada a qualidade óssea nessa doença está prejudicada (13).

Dados prospectivos sobre risco de fratura no hipoparatiroidismo não estão disponíveis (16). Alguns estudos transversais foram realizados para avaliar esse aspecto, porém os resultados até o momento também são controversos (12,13,16,51).

Fujiyama e cols., em 1995 estudaram 33 mulheres na pós-menopausa, decorridos três anos ou mais do procedimento cirúrgico. Entre essas pacientes, 13 evoluíram com hipoparatiroidismo. Apesar do aumento do DMO a incidência de deformidade da coluna vertebral foi três vezes menor em pacientes com hipoparatiroidismo do que nos indivíduos controles (58).

Mendonça e cols. publicaram um estudo transversal mostrando uma maior prevalência de fraturas vertebrais morfométricas em 16 pacientes com hipoparatireoidismo, em comparação com 17 controles pareados por idade e IMC. O grupo com hipoparatireoidismo exibiu um aumento na frequência de fraturas vertebrais morfométricas nas radiografias da coluna torácica e lombar (60% versus 11% no grupo controle). Além disso, seis pacientes no grupo com hipoparatireoidismo apresentaram múltiplas fraturas vertebrais, em comparação com apenas dois no grupo controle. Os autores sugeriram que a fragilidade vertebral pode ocorrer no hipoparatireoidismo, apesar da DMO normal ou mesmo alta (15).

O risco de fraturas também foi avaliado numa coorte dinamarquesa em 688 pacientes (88% mulheres) com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico. O risco geral de fratura em longo prazo nos indivíduos com hipoparatireoidismo não foi diferente dos controles, enquanto o risco de fraturas nos membros superiores foi significativamente menor em pacientes com hipoparatireoidismo (81).

Em outro estudo, também na Dinamarca, o mesmo grupo avaliou o risco de fraturas em 180 indivíduos diagnosticados com hipoparatireoidismo não cirúrgico. Semelhante ao estudo anterior, o risco geral de fratura não foi diferente entre os casos e controles. No entanto, ao contrário do hipoparatireoidismo pós-operatório, os participantes desse estudo apresentaram um risco maior de fraturas nas extremidades superiores. Para explicar esses achados, os autores sugeriram que o risco de quedas devido a crises convulsivas e catarata (complicações mais frequentes no hipoparatireoidismo não cirúrgico) justificariam as fraturas dos membros superiores (30).

Da mesma forma, a comparação de 104 pacientes com hipoparatireoidismo idiopático com 64 controles mostrou um aumento da frequência de fraturas vertebrais morfométricas, mas uma alta taxa de uso de anticonvulsivantes pode ter sido também um fator de confusão (5,14).

Um estudo brasileiro observacional, realizado por Sakane e cols. em 134 indivíduos com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico, mostrou uma prevalência de fratura de 7% na população estudada, correlacionando-se com sexo feminino, idade avançada, diabetes tipo 2, função renal comprometida, IMC mais alto e principalmente pacientes com resultados de DXA mostrando osteopenia. Esse valor é menor do que o esperado na população geral brasileira, descrito por Pinheiro et al., que observou

uma prevalência de fratura de baixo impacto de 12,8% em homens e 15,1% em mulheres com mais de 50 anos de idade (82).

2.2.4.6 Escore de Osso Trabecular

As modificações na microarquitetura óssea, associadas ao ganho de massa óssea, apresentam papel fundamental na fisiopatologia do hipoparatiroidismo, como já exposto (24). O escore de osso trabecular (TBS – *trabecular bone score*) é um método não invasivo que avalia a microarquitetura óssea (83). As vantagens desse método são o menor custo e a possibilidade de poder ser calculado a partir de imagens de densitometria óssea, no mesmo momento, como complementação da avaliação da DMO, ou em exames realizados previamente, sem a necessidade de aquisição de novas imagens.(83,84).

TBS é um índice que avalia variações de escalas de cinza na imagem da DXA, proporcionando um valor indireto da microarquitetura trabecular (83–85). O cálculo do TBS considera as diferenças entre os vários tons de cinza em *pixels* da imagem. A fórmula é baseada em variogramas de imagens em projeção 2D, quantificando os diferentes tons de cinza em *pixels* das imagens e o grau de variação entre esses tons (83,85).

O TBS não é uma medida física direta da microarquitetura óssea, mas sim uma pontuação calculada pela projeção da estrutura 3D, relacionada às características ósseas como o número de trabéculas, separação trabecular e a densidade de conectividade (83,85).

Uma densa microestrutura trabecular projetada em um plano gera uma imagem com vários tons de cinza, mas com pequena diferença entre os tons. Por outro lado, uma projeção 2D de uma estrutura trabecular porosa produz uma imagem com número menor de tons de cinza, mas com grande variação entre os tons. Um variograma dessas imagens projetadas, calculando essas diferenças, pode estimar uma estrutura 3D a partir das imagens projetadas em 2D (85).

Uma inclinação de variograma íngreme com alto valor de TBS está associada a uma melhor estrutura óssea, enquanto os baixos valores de TBS indicam pior estrutura óssea (85). Para exemplificar podemos comparar seus princípios com a uma

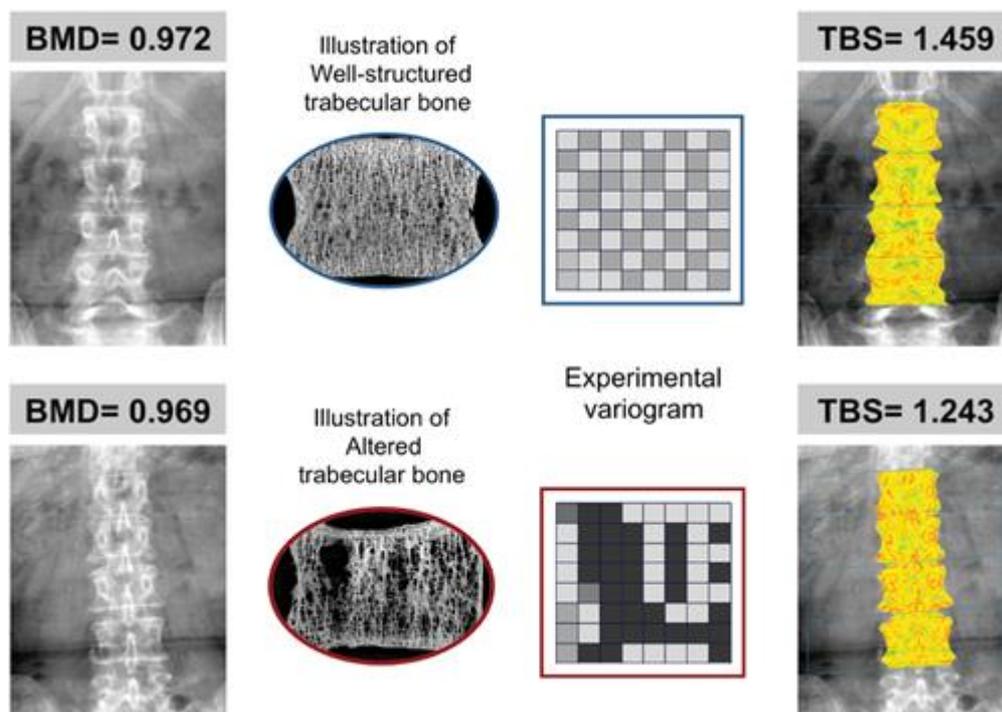
visão aérea de uma floresta. Quando uma floresta muito densa é visualizada por cima não podemos discernir os seus elementos individuais, no caso do TBS esses elementos individuais seriam as trabéculas. Embora o TBS não tenha resolução suficiente para identificar trabéculas individuais, as áreas menos densas são claramente perceptíveis (85).

Resumindo, um TBS elevado representa microarquitetura forte e resistente à fratura, enquanto um TBS baixo reflete microarquitetura fraca e propensa a fraturas (83–85).

O TBS é calculado por *software* próprio (TBS iNsight Software, MedImaps, Suíça) medido na coluna lombar, utilizando-se a mesma região de interesse da medição da DMO, de modo que as vértebras excluídas do cálculo do DMO, por exemplo, vértebras com fraturas ou osteoartrite, também devem ser excluídas da análise do TBS. Embora o resultado seja fornecido para cada vértebra, o valor final representa a média de L1-L4 (85).

Assim como a DMO, o TBS é variável e dependente da idade. Observa-se poucas mudanças entre as idades de 30 e 45 anos. A partir daí, observa-se uma diminuição progressiva com o avançar da idade, mais acentuada nas mulheres do que nos homens (83).

A Figura 4 representa a análise do TBS e da DMO em dois pacientes hipotéticos. Os pacientes A e B apresentam DMO semelhantes, mas o primeiro (A) tem uma microestrutura óssea normal e o segundo (B) uma microestrutura óssea alterada. Se a microarquitetura fosse avaliada pela microtomografia evidenciaria um número de trabéculas e conectividade normal, com pequena separação trabecular para o paciente A e menor número de trabéculas, baixa conectividade e grande separação trabecular no paciente B. Quando essas duas estruturas são projetadas em um plano, obtém-se, para o paciente A, imagem com grande número de *pixels* de diferentes tons de cinza, mas pequena amplitude de variação entre os tons e, para o paciente B, imagem com menor número de *pixels* com diferentes tons de cinza, mas com grande amplitude de variação entre os tons. Assim, uma imagem com menor número de tons de cinzas, mas com grande variação entre os tons, gera valores baixos de TBS, que se correlacionam com microarquitetura deteriorada. O oposto, gera valores mais altos de TBS, que se correlacionam de acordo com diversos estudos, com microarquitetura óssea normal.



Fonte – Adaptado Silva, 2014 (85)

Figura 4 - Princípios do Escore de osso trabecular. O painel superior mostra imagens de DMO e TBS de uma mulher de 73 anos, com IMC de 24,2 kg/m², DMO lombar de 0,972 g/cm², e TBS de 1,459. O painel inferior mostra imagens de DMO e TBS de uma mulher de 74 anos, com IMC de 24,3 kg/m², DMO lombar de 0,969 g/cm², e TBS de 1,243. Embora as imagens da arquitetura óssea e do variograma experimental sejam ilustrações e não representem imagens reais do esqueleto desses pacientes, elas foram colocadas aqui para demonstrar os princípios da TBS: trabéculas mais numerosas e conectadas e menos esparsas traduzem-se em um alto valor de TBS, enquanto um baixo número de trabéculas e alta separação trabecular se traduzem em uma baixa TBS. DMO = densidade mineral óssea; TBS = escore ósseo trabecular.

Vários estudos clínicos, transversais e prospectivos, demonstraram que valores baixos de TBS estão associados a maior risco de fraturas e que a capacidade preditiva de TBS é independente de fatores de risco clínicos, FRAX[®] e DMO (86,87).

O TBS também está incluído no posicionamento oficial da ISCD (54), que recomenda sua aplicação clínica nas fraturas osteoporóticas vertebrais e do quadril, principalmente em mulheres na pós-menopausa e homens acima de 50 anos. No entanto, não existem recomendações claras para usar TBS isolado na indicação do tratamento, e o seu papel na monitorização da terapia ainda não é claro (55).

Segundo as recomendações da ISCD, o TBS também pode ser utilizado como fator de risco na ferramenta que avalia o risco de fratura (FRAX[®]) e pode influenciar decisões de tratamento determinadas pela probabilidade de fratura estimada em 10 anos (55).

O maior estudo publicado avaliando o TBS até o momento foi realizado na província canadense de Manitoba com 29.407 mulheres na pós-menopausa. Foi observado que a DMO e o TBS em coluna lombar foram associados ao aumento do

risco de fraturas, e a combinação de ambos teve um desempenho melhor do que cada um individualmente (87).

Uma série de evidências recentes reportaram que o TBS pode desempenhar um papel importante na avaliação do risco de fratura nos casos de osteoporose secundária como no excesso de glicocorticoide, hiperparatireoidismo e diabetes tipo 2 (88).

Uma grande limitação para o potencial uso do TBS na prática clínica é a falta de um ponto de corte bem estabelecido, que defina valores normais e anormais. De acordo com McCloskey, um TBS $> 1,31$ é considerado osso normal, valores entre 1,23 e 1,31 são considerados uma estrutura parcialmente degradada e $< 1,23$ reflete uma microarquitetura óssea comprometida (89). Os estudos para avaliar o TBS no hipoparatiroidismo são escassos. A maioria dos achados mostra um TBS aumentado (13,90,91).

2.2.5 Tratamento

Os pilares do tratamento do hipoparatiroidismo são representados pela suplementação oral de cálcio e calcitriol, a forma ativa da vitamina D (8,92). Em alguns casos também é necessário o uso de diuréticos tiazídicos, para diminuir a calciúria e suplementos de magnésio (26). Essa terapia - referida como "convencional" - é de menor custo do que o PTH recombinante humano [rhPTH (1-84)], recentemente aprovado como alternativa terapêutica (8). O objetivo do tratamento é manter a concentração de cálcio próxima ao limite inferior da normalidade, concentração normal de fosfato sérico, evitando uma elevação do valor do produto cálcio-fósforo e calcificações ectópicas. Além disso, é importante evitar hipercalciúria, decorrente de um excesso de suplementos de cálcio e/ou vitamina D ativa, que está associada a complicações graves como nefrocalcinose, cálculos renais e insuficiência renal (8).

Vale ressaltar que o hipoparatiroidismo ainda é a única doença endócrina deficitária para a qual a reposição hormonal não representa a primeira opção terapêutica (26). Portanto, o tratamento dessa condição clínica com injeções de PTH intermitente tem sido um avanço importante (52,93). O rhPTH (1-84), administrado uma vez ao dia, por via subcutânea, pode ser usado como tratamento adjuvante em

adultos com hipoparatiroidismo que não estão bem controlados com a terapia convencional. A segurança e eficácia foram demonstradas em estudos controlados por placebo (94,95). O uso de PTH (1-34) também tem sido reportado em pequenas séries (53). Esses ensaios prospectivos têm um papel importante para esclarecer a fisiopatologia e as complicações crônicas do hipoparatiroidismo (43,67,91,96)

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a frequência de fraturas morfométricas assintomáticas em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente cadastrados no protocolo do calcitriol da farmácia de alto custo da SES-DF, comparado à um grupo controle pareado.

3.2 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico dos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente;
- Comparar os dados clínicos, laboratoriais e de massa óssea entre o grupo com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente e o grupo controle;
- Comparar os dados clínicos, laboratoriais e de massa óssea entre o grupo com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente na menopausa e o grupo controle na menopausa;
- Correlacionar as variáveis clínicas, laboratoriais com a VFA e o TBS no grupo com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal observacional, com componentes descritivo e analítico, que teve como objetivo descrever a frequência de fraturas morfológicas nos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico maiores que 18 anos, incluídos no protocolo de dispensação do calcitriol da SES-DF (Secretaria de Saúde do Distrito Federal), e compará-la à de um grupo controle pareado por idade, sexo e IMC.

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS (parecer número 28757120.0.0000.5553, ANEXO A). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

4.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

Os participantes foram selecionados através de uma pesquisa no banco de dados da Farmácia de Alto Custo da SES-DF, dentre os cadastrados no protocolo para receber o calcitriol, para o tratamento do hipoparatiroidismo. O calcitriol é o análogo da vitamina D ativa, uma medicação padronizada pelo Sistema Único de Saúde (Código SUS 0601350073) para dispensação aos usuários através de um protocolo clínico, que inclui o preenchimento de um laudo para solicitação do medicamento (LME), receita e relatório devidamente preenchidos e assinados pelo médico prescritor. Esses formulários devem ser entregues na Farmácia de Alto Custo da SES-DF para que sejam avaliados, junto com documentos pessoais e exames que comprovem a condição descrita no relatório médico - dosagem de PTH, fósforo (P), magnésio (Mg), cálcio (Ca), calciúria de 24h e fosfatase alcalina (FA). Esse protocolo é então validado por uma equipe avaliadora e, uma vez aprovado, a medicação é

dispensada ao usuário mensalmente por um período de 6 meses. Passado esse intervalo, é necessária a renovação do protocolo, com novo preenchimento da LME e receita médica pelo prescritor, sem a necessidade dos exames, documentos pessoais ou relatório para a continuidade da dispensação.

Foram pesquisados os dados de todos os indivíduos cadastrados de dezembro de 2019 a maio de 2020, visando abranger o maior número de protocolos possíveis. A análise foi realizada através da descrição do Código Internacional de Doenças (CID) utilizado no cadastro, excluindo os que recebem o calcitriol para tratamento de outras condições. Apesar do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico ter um CID específico, muitos cadastros não são realizados com o devido cuidado em especificar o CID corretamente. Por esse motivo, incluímos na seleção os respectivos códigos: E20 (hipoparatiroidismo), E20.8 (outro hipoparatiroidismo), E20.9 (hipoparatiroidismo não especificado) e E89.2 (hipoparatiroidismo pós-cirúrgico). Após a pesquisa inicial, os dados clínicos foram analisados no prontuário eletrônico para selecionar apenas os indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente, cadastrados no protocolo de calcitriol da farmácia de alto custo da SES-DF, que aceitaram participar da pesquisa, assinaram o TCLE e participaram de todas as etapas.

4.2.2 Critérios de Exclusão

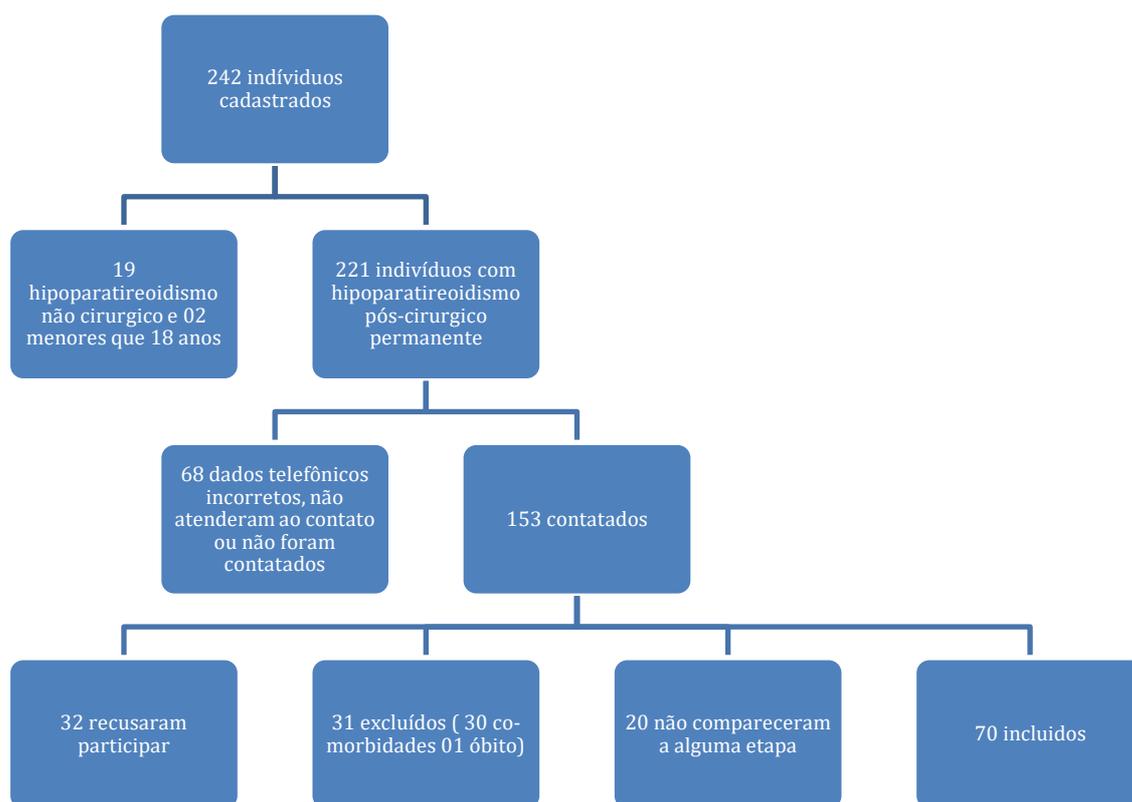
Os critérios de exclusão foram gravidez, lactação, uso prolongado de corticoides (período maior que três meses), uso de anticonvulsivantes, mieloma múltiplo, doenças renais ou hepáticas, síndromes má-absortivas, hipertireoidismo, diabetes, deformidades ou doenças na coluna que impossibilitassem a análise óssea.

4.2.3 Amostra

Foram identificados 242 indivíduos cadastrados, sendo que 19 apresentavam hipoparatiroidismo não cirúrgico e dois eram menores que 18 anos, restando 221 sujeitos. Após a seleção, os indivíduos foram contatados por telefone pela pesquisadora e convidados a participar do estudo. Apesar do número de indivíduos inicialmente selecionados, a maioria não participou da pesquisa por diversos motivos, os mais frequentes foram: dados telefônicos incorretos, desinteresse ou presença de algum critério de exclusão como demonstrado na Figura 5.

Ressalta-se que essa etapa da pesquisa ocorreu no período compreendido entre julho de 2020 a dezembro de 2021, em meio à pandemia de COVID- 19, de modo que muitos indivíduos convidados se recusaram a participar devido ao cenário epidemiológico. Aos indivíduos que aceitaram participar, foram esclarecidos os objetivos e etapas da pesquisa e solicitado que comparecessem ao Hospital Regional de Taguatinga (HRT), no ambulatório de endocrinologia, em data e horário previamente agendados.

O grupo controle foi selecionado entre os pacientes atendidos em consultas no ambulatório de endocrinologia do HRT, pareados para sexo, idade, IMC, com concentração sérica de cálcio corrigida pela albumina dentro do intervalo de referência e que não preenchiam os critérios de exclusão da pesquisa.



Fonte – Autor (2022)

Figura 5 – Fluxograma da seleção dos indivíduos com hipoparatiroidismo cadastrados no protocolo de calcitriol na SES-DF.

4.3 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Durante a entrevista realizada no HRT, foram coletados dados obtidos da história clínica e exames laboratoriais, complementados com consulta ao prontuário médico e com utilização do instrumento de coleta de dados (APÊNDICE B).

Foram coletados os seguintes dados clínicos dos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico: sexo, idade, raça autodeclarada, escolaridade, procedimento cirúrgico realizado, indicação clínica do procedimento cirúrgico, tempo de hipoparatiroidismo (calculado em anos desde o diagnóstico referido ou da data da cirurgia), presença de paratireoides descritas no histopatológico (dado coletado quando disponível), dosagem de PTH e cálcio corrigido ao diagnóstico (dados coletados quando exames laboratoriais da data do diagnóstico disponíveis),

comorbidades, história familiar de fraturas, tabagismo atual, alcoolismo, tipo de sais de cálcio usados na reposição, dosagem do sal de cálcio e do calcitriol e outras medicações.

A avaliação individual do risco de fraturas foi calculada através da ferramenta FRAX® Brasil disponível gratuitamente no site da ABRASSO (56), utilizando dados clínicos e densitométricos. Os resultados obtidos foram inseridos em outra ferramenta desenvolvida pela NOGG adaptada à realidade brasileira, também presente no site da ABRASSO, que demonstra através de um gráfico os limiares de avaliação, classificando o indivíduo em baixo ou alto risco de fraturas. Foram também aferidos o peso corporal (kg), usando uma mesma balança calibrada e altura (m) utilizando um único estadiômetro, com o indivíduo vestindo roupas leves e sem calçados, para cálculo do IMC (peso/altura²).

Os resultados de exames laboratoriais foram extraídos do prontuário médico ou de exames trazidos pelos participantes no momento da entrevista. Todos os exames, ainda que de laboratórios clínicos diferentes, empregavam o mesmo método de análise e foram coletados através de punção venosa, após jejum de no mínimo oito horas. A taxa de filtração glomerular foi estimada usando a equação CKD-EPI e o cálcio corrigido para albumina usando a fórmula:

$$\text{Ca total corrigido} = \text{Ca total} + [(4 - \text{albumina}) \times 0,8]$$

Importante ressaltar que esses exames fazem parte da rotina clínica de monitoramento dos participantes. A Tabela 1 apresenta as variáveis laboratoriais incluídas, como o método de sua determinação e respectivo valor de referência.

Tabela 1. Variáveis laboratoriais incluídas no estudo

Variável	Método	Valor de referência
Sangue		
PTH	Eletroquimioluminescência	15 a 65 pg/mL
Fosfatase alcalina	Cinético colorimétrico	46 a 116 U/L
Cálcio	O-cresolftaleína complexona	8,3 a 10,6 mg/dL
Albumina	Verde de Bromocresol	3,4 a 4,8 g/dL
Fósforo	Fosfomolibdato UV	2,4 a 5,1 mg/dL
Magnésio	Azul de Xilidil	1,3 a 2,7 mg/dL
25-OH vitamina D	Quimioluminescência	20 a 60 ng/mL
TSH	Quimioluminescência	0,55 a 4,78 mcUI/mL
Creatinina	Enzimático	0,53 a 1,00 mg/dL mulheres 0,7 a 1,2 mg/dL homens
Urina		
Cálciúria 24h	O-cresolftaleína complexona	100 a 300 mg/24h

Fonte: Dados fornecidos por laboratórios clínicos (2022)

Os mesmos dados clínicos e laboratoriais foram colhidos do grupo controle, com exceção das informações relativas ao procedimento cirúrgico.

4.4 EXAMES PARA AVALIAÇÃO DA MASSA ÓSSEA

Após a entrevista, os participantes foram encaminhados para a realização dos exames de imagem (densitometria óssea, VFA e TBS) previamente agendados (data e horário) e acompanhados pela pesquisadora. O mesmo ocorreu com os participantes do grupo controle.

Os exames de imagem foram realizados no Instituto de Educação Superior (IMEB-IES), uma instituição de ensino sem fins lucrativos, com a finalidade de formar e qualificar profissionais para atuarem na área de diagnóstico por imagem. Os exames foram gentilmente cedidos pelo Instituto, para a pesquisa.

A massa óssea foi avaliada através da DXA num aparelho *Lunar Prodigy Advance, software Encore* versão 14.10.022 (*General Electric*, Boston, Massachusetts, EUA) por um único técnico treinado e posteriormente analisada pelo mesmo radiologista, especializado na área óssea. A aquisição das imagens para a avaliação da densidade mineral óssea foi realizada nos seguintes sítios: coluna lombar (L1-L4), fêmur proximal e colo de fêmur e o exame seguiu as normas do fabricante. O valor da massa óssea foi expresso em g/cm^2 e o T-score e Z-score em unidades. Os critérios utilizados para a padronização do exame e para o diagnóstico foram os recomendados OMS e pelo último posicionamento da ISCD. As vértebras adjacentes que tinha uma discordância entre elas, ou que apresentavam alterações estruturais, foram excluídas (54). A variação minimamente significativa (MVS) na comparação entre estudos densitométricos prévios nesse serviço é 3,9% na coluna e 4,3% no fêmur total.

Durante a aquisição da imagem na densitometria, foi realizada também uma imagem lateral para avaliação do VFA. As fraturas vertebrais foram analisadas pela imagem lateral da coluna torácica e lombar (T7 – L4) através do *software Encore* versão 14.10.022 (*General Electric*, Boston, Massachusetts, EUA). As imagens foram obtidas com paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, com os joelhos e quadris flexionados em ângulo de 90° e os braços flexionados com as duas mãos

unidas. A morfometria vertebral foi realizada automaticamente pelo *software*, com o posicionamento de seis pontos em cada vértebra, dois anteriores, dois médios e dois posteriores, obtendo-se a altura anterior, média e posterior de cada corpo vertebral (T7 a L4). O radiologista revisou a morfometria e, quando necessário, corrigiu manualmente as posições dos marcadores, segundo Hurxal (97). O erro de precisão medido previamente é de 1 mm para as alturas e 0,05 para as taxas.

O critério para o diagnóstico da fratura morfométrica adotado foi a avaliação semiquantitativa proposta por Genant e cols. (73). De acordo com esse protocolo, o diagnóstico de fratura é baseado no grau de diminuição da altura vertebral e classificado como grau 1 (leve, redução de 20% -25%), grau 2 (moderado, redução 25% -40%), ou grau 3 (severo, redução > 40%) (73).

O cálculo do TBS foi realizado pelo *software* TBS iNsign (Medimaps, Genebra, Suíça) no GE Lunar iDXA versão 3.0.2.0. na coluna lombar analisando as vértebras de L1-L4, com o participante em decúbito dorsal, realizado também pelo mesmo técnico e avaliado pelo mesmo médico radiologista. O valor final do TBS foi calculado através do algoritmo que analisa a soma dos quadrados das diferenças de tons de cinza entre *pixels* a uma distância específica, e posteriormente pelo cálculo da inclinação da curva do variograma em um diagrama log-log (85). O TBS foi expresso pela média de variação entre as vértebras L1-L4, não considerando as vértebras excluídas do cálculo da DMO. Os valores de referência de TBS foram considerados com base em dados da metanálise de Mcclosekey e cols. (89). Definimos valores acima de 1,31 como padrão normal (baixo risco de fratura), entre 1,31 e 1,23 como padrão de microarquitetura parcialmente degradada (risco intermediário) e abaixo de 1,23 como padrão degradado (alto risco de fratura) (89).

Após a realização dos exames, todos os indivíduos receberam, em consulta médica com a pesquisadora, as orientações quanto aos respectivos diagnósticos e propedêutica subsequente.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi realizada com a inclusão de todos os participantes do estudo. Os dados relativos às variáveis contínuas foram apresentados como média e desvio

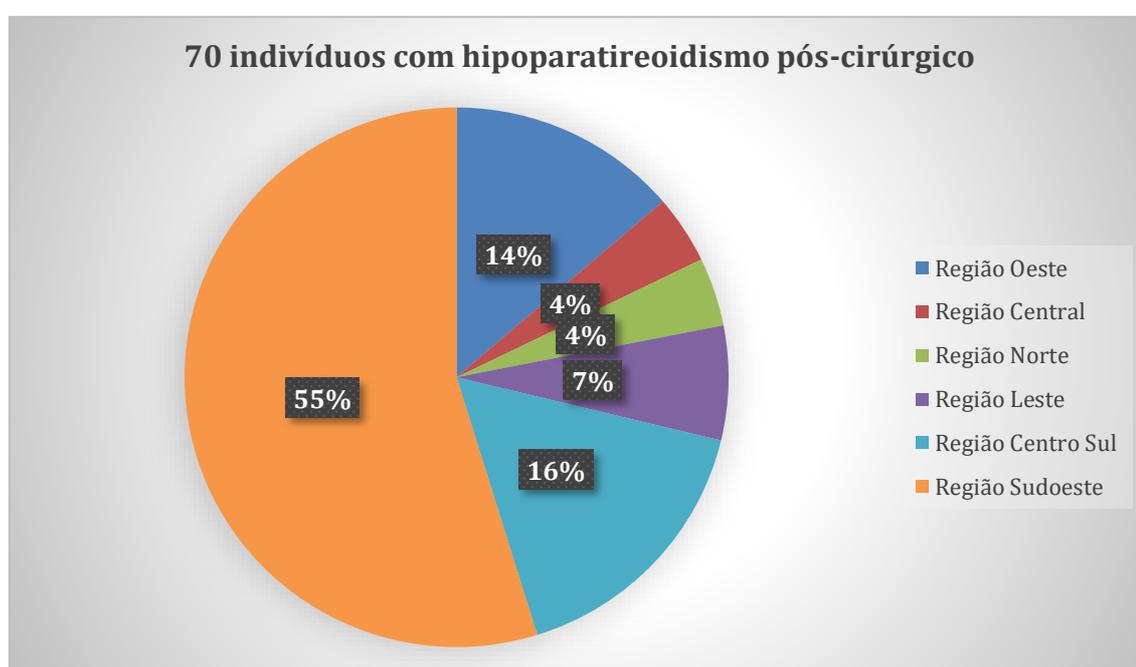
padrão e os relativos às variáveis categóricas, como frequência absoluta e relativa. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O valor de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

As variáveis apresentaram distribuição aproximadamente normal pelo teste de Kolmogorov Smirnov com correção de Lilliefors. A comparação entre os grupos foi realizada para as variáveis qualitativas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson, calculado na forma exata, quando necessário; e para as quantitativas, por meio do teste *t student* de amostras independentes. Essa mesma comparação também foi realizada apenas para o subgrupo na pós-menopausa.

As variáveis quantitativas foram associadas aos parâmetros laboratoriais e massa óssea por meio da correlação paramétrica de Pearson, tendo em vista a não rejeição do pressuposto de normalidade da distribuição dos dados.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 70 participantes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente, cadastrados na Farmácia de Alto Custo entre dezembro de 2019 a maio de 2020 e um grupo controle pareado por sexo, idade e IMC com 66 indivíduos. Conforme observado na Figura 6, os participantes do grupo com hipoparatiroidismo residiam em várias regiões de saúde do Distrito Federal.



Fonte: Autor (2022)

Figura 6 – Gráfico de distribuição dos participantes do grupo com hipoparatiroidismo distribuídos por região de saúde do DF.

As características demográficas, clínicas, laboratoriais e relativas à massa óssea dos sujeitos incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 2.

Entre os 70 participantes do grupo com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente, a média de idade foi de 52,4 anos (\pm 12,2 anos), sendo que 22 (31,4%) tinham idade superior a 60 anos (idosos). A amostra foi principalmente representada por mulheres 95,7% (n = 67), não obesas 60% (n = 42), sendo que 55,7% (n = 39) estavam na pós-menopausa. Em relação à raça autodeclarada, a maioria foi da raça branca 44,3% (n = 31) ou parda 41,3% (n = 29).

Quanto ao tipo de cirurgia, a maior parte dos casos desenvolveu o hipoparatiroidismo após tireoidectomia total, sendo que apenas dois indivíduos realizaram a tireoidectomia parcial e a indicação cirúrgica que predominou foi a presença de neoplasias malignas da glândula tireoide (54,3%, n = 38). Dos 47 participantes em que o histopatológico foi revisado, 51,1% tiveram uma ou mais paratireoides retiradas durante o procedimento cirúrgico. O tempo de hipoparatiroidismo foi de 12,59 anos (\pm 10,29 anos) e se correlacionou positivamente com os valores de DMO na coluna lombar ($p = 0,043$). A concentração sérica média de PTH no diagnóstico foi 6,4 ng/dL (\pm 4,07 ng/dL – dado disponível para 55 indivíduos) e a dosagem do cálcio total no diagnóstico foi de 6,96 mg/dL (\pm 1,13 mg/dL – dado disponível para 56 indivíduos).

Sobre o tratamento, os sais de cálcio e suplementos de vitamina D ativa (calcitriol) estavam sendo utilizados por todos os participantes do grupo com hipoparatiroidismo, sendo o carbonato de cálcio o mais utilizado (98,6%, n = 69), com uma dose média de 1900 mg/dia (\pm 1024,91 mg/dia). A dose média do calcitriol encontrada foi de 0,68 mcg/dia (\pm 0,29 mcg/dia). A grande maioria referiu usar as medicações de forma adequada (88,6%, n = 62).

Os indivíduos foram pareados em sexo, idade e IMC, e não houve diferença mostrando diferença estatística entre eles. O grupo com hipoparatiroidismo apresentou valores significativamente menores de cálcio total, cálcio total corrigido, PTH e magnésio, e valores significativamente maiores de fósforo, calciúria de 24 horas, DMO L1-L4, T-score L1-L4, Z-score L1-L4, DMO colo de fêmur, T-score colo de fêmur, Z-score colo de fêmur, DMO fêmur total, T-score fêmur total e Z-score fêmur total, quando comparado ao grupo controle. O cálculo do risco de fraturas através da ferramenta FRAX® Brasil foi realizado e mostrou que todos os indivíduos apresentaram baixo risco de fraturas.

Observa-se que a frequência de osteoporose e baixa massa óssea foi significativamente inferior no grupo com hipoparatiroidismo, de modo que esses indivíduos apresentaram três vezes menos chances de ter baixa massa óssea. Com relação à avaliação de fraturas vertebrais pelo VFA e a avaliação de microarquitetura óssea pelo TBS, não observamos diferença estatística entre os grupos. Apenas dois sujeitos apresentaram fraturas pela avaliação do VFA (2,9%), ambos do sexo feminino, idosas, na pós-menopausa. A primeira apresentou um tempo de hipoparatiroidismo de 52 anos e a segunda, histórico de hiperparatiroidismo prévio.

Tabela 2 – Características clínicas, bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo e controles saudáveis

Variável	Hipoparatiroidismo (n = 70)		Controles (n =66)		Valor p
	Média ± DP	N (%)	Média ± DP	N (%)	
Idade (anos)	52,4 ± 12,2 ^a		52,9 ± 11,6 ^b		0,808
Idoso (> 60 anos) (%)		22 (31,4) ^a		22 (33,3) ^b	0,856
Sexo (%)					1,000
Masculino		3 (4,3) ^a		3 (4,5) ^b	
Feminino		67 (95,7) ^a		63 (95,4) ^b	
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 5,0 ^a		27,7 ± 5,9 ^b		0,663
Presença de obesidade (%)		28 (40) ^a		18 (28,13) ^b	0,148
Menopausa (%)		39(55,7) ^a		44(66,67) ^b	0,191
Raça (%)					1,000
Branca		31(44,3) ^a		29(43,9) ^b	
Parda		29 (41,4) ^a		28(42,4) ^b	
Negra		9 (12,9) ^a		9 (13,6) ^b	
Asiática		1 (1,4) ^a		0 (0,00) ^b	
Tireoidectomia total (%)		68 (97,1) ^a			
Histopatológico (%)					
BMNA		24 (34,3) ^a			
CA papilífero		34 (48,6) ^a			
CA medular		3 (4,3) ^a			
Nódulo benigno		8 (11,4) ^a			
CA folicular		1(1,4) ^a			
Remoção das paratireoides (%) ^a		23(48,9)			
Não		24(51,1)			
Sim		n = 47			
Tempo de hipoparatiroidismo (anos)	12,5 ± 10,2 ^a				
Ca ao diagnóstico (mg/dL)	6,9 ± 1,1 n = 56				
PTH ao diagnóstico (ng/dL)	6,4 ± 4,0 n = 55				
Dose diária de cálcio (mg)	1900 ± 1024,9 ^a				
Dose diária de calcitriol (mcg)	0,68 ± 0,2 ^a				
Ca total (mg/dL)	8,67 ± 0,76 ^a		9,6 ± 0,4 ^b		<0,001
Ca total corrigido (mg/dL)	8,39 ± 0,72 ^a		9,38 ± 0,43 ^b		<0,001
Albumina (g/dL)	4,35 ± 0,27 ^a		4,30 ± 0,31 ^b		0,280
PTH (pg/mL)	7,99 ± 5,91 ^a		40,58 ± 16,70 n = 44		<0,001
Mg (mg/dL)	1,97 ± 0,22 ^a		2,13 ± 0,19 n = 57		<0,001
P (mg/dL)	4,57 ± 0,76 n = 69		3,97 ± 0,44 n = 60		<0,001
25OHD (ng/mL)	32,0 ± 9,1 n = 60		29,2 ± 9,9 n = 51		0,133
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,21 ^a		0,75 ± 0,12 ^b		0,120
Clearence EPI (mg/min/1,73m ²)	92,1 ± 19,3 ^a		94,8 ± 15,8 ^b		0,378
Calciúria (mg 24h)	239,4 ± 142,7 n = 63		150,4 ± 95,5 n = 30		0,001

FA (U/L)	121,1 ± 68,1 n = 60	107,2 ± 67,3 n=48	0,293
TSH (mcUI/ml)	2,30 ± 5,94 n= 61	2,05 ± 0,83 n=26	0,833
Ca x P	38,4 ± 6,8 ^a		
L1-L4			
DMO (g/cm ²)	1,320 ± 0,220 ^a	1,180 ± 0,190 ^b	<0,001
T-score	1,17 ± 1,88 ^a	0,01 ± 1,53 ^b	<0,001
Z-score	1,84 ± 1,84 ^a	0,62 ± 1,51 ^b	<0,001
Colo femural			
DMO (g/cm ²)	1,090 ± 0,170 ^a	0,970 ± 0,160 ^b	<0,001
T-score	0,35 ± 1,22 ^a	-0,52 ± 1,11 ^b	<0,001
Z-score	1,25 ± 1,14 ^a	0,43 ± 1,06 ^b	<0,001
Fêmur total			
DMO (g/cm ²)	1,120 ± 0,160 ^a	0,990 ± 0,160 ^b	<0,001
T-score	0,89 ± 1,30 ^a	-0,14 ± 1,28 ^b	<0,001
Z-score	1,53 ± 1,22 ^a	0,51 ± 1,21 ^b	<0,001
Osteoporose (%)		0 (0,00) ^a	7 (10,61) ^b 0,005
Baixa massa óssea, n (%)		10 (14,29) ^a	22 (33,33) ^b 0,009
TBS	1,46 ± 0,13 ^a	1,42 ± 0,12 ^b	0,058
TBS > 1,31 (%)		60 (85,7) ^a	54 (81,82) ^b 0,537
TBS < 1,23 (%)		1 (1,4) ^a	2, (3,0) ^b 0,611
Fratura VFA (%)		2 (2,9) ^a	0 (0,0) ^b 0,128

Fonte – Autor (2022)

Abreviações: IMC = índice de massa corporal; BNMA = bócio multinodular; CA = carcinoma; PTH = paratormônio; Ca = cálcio; Mg = magnésio; P = fósforo; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; FA = fosfatase alcalina; TSH = hormônio tireoestimulante; DMO = densidade mineral óssea; TBS = escore de osso trabecular; VFA = avaliação de fratura vertebral; a análise realizada em todo grupo com hipoparatiroidismo = 70 indivíduos; b análise realizada em todo grupo controle = 66 indivíduos.

Uma sub análise foi realizada nas mulheres na pós-menopausa, com o mesmo comparativo entre os grupos. Observa-se, na Tabela 3, que os resultados encontrados no grupo total foram reproduzidos no grupo de indivíduos na pós-menopausa, porém a chance de ter uma baixa massa óssea foi 2,6 vezes maior no grupo controle.

Tabela 3 – Características clínicas, bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo e controles saudáveis na pós-menopausa

	Hipoparatiroidismo (n = 39)		Controles (n = 44)		Valor p
	Média ± DP	N (%)	Média ± DP	N (%)	
Idade (anos)	61,5 ± 7,3 ^a		59,2 ± 8,2 ^b		0,199
Idoso > 60 anos (%)		22 (56,41) ^a		21 (47,7) ^b	0,429
Raça (%)					0,562
Branca		18 (46,15) ^a		17 (38,64) ^b	
Parda		15 (38,46) ^a		18 (40,91) ^b	
Negra		5 (12,82) ^a		9 (20,45) ^b	
Asiática		1 (2,56) ^a		0 (0,00) ^b	
IMC (kg/m ²)	27,2 ± 4,5 ^a		28,0 ± 6,1 ^b		0,523
Presença de obesidade (%)		13 (33,33) ^a		13 (30,23) ^b	0,763
Cálcio total (mg/dL)	8,74 ± 0,83 ^a		9,69 ± 0,48 ^b		<0,001
Cálcio total corrigido (mg/dL)	8,45 ± 0,77 ^a		9,44 ± 0,45 ^b		<0,001
Albumina (g/dL)	4,36 ± 0,25 ^a		4,32 ± 0,34 ^b		0,505
PTH (pg/mL)	9,27 ± 6,73 ^a		42,96 ± 17,81		<0,001
n = 27					
Mg (mg/dL)	1,98 ± 0,18 ^a		2,16 ± 0,22		<0,001
n = 37					
P (mg/dL)	4,56 ± 0,59 ^a		3,95 ± 0,51		<0,001
n = 39					
25OHD (ng/mL)	31,8 ± 9,1		30,61 ± 10,90		0,607
n = 32					
Creatinina (mg/dL)	0,80 ± 0,18 ^a		0,76 ± 0,12 ^b		0,264
n = 44					
Clearance EPI (mg/min/1,73m ²)	87,3 ± 16,2 ^a		90,4 ± 14,3 ^b		0,366
n = 44					
Calciúria (mg/24h)	244,3 ± 146,3		151,2 ± 99,8		0,007
n = 34					
FA (U/L)	135,0 ± 68,0		119,8 ± 70,7		0,386
n = 33					
TSH (mcUI/ml)	1,93 ± 3,29		2,05 ± 0,50		0,903
n = 34					
L1-L4					
DMO (g/cm ²)	1,280 ± 0,250 ^a		1,130 ± 0,180 ^b		0,002
T-score	0,83 ± 2,08 ^a		-0,36 ± 1,51 ^b		0,004
Z-score	2,01 ± 2,10 ^a		0,51 ± 1,60 ^b		<0,001
Colo do fêmur					
DMO (g/cm ²)	1,050 ± 0,170 ^a		0,940 ± 0,160 ^b		0,004
T-score	0,04 ± 1,23 ^a		-0,72 ± 1,12 ^b		0,004
Z-score	1,29 ± 1,17 ^a		0,48 ± 1,09 ^b		0,002
Fêmur total					
DMO (g/cm ²)	1,090 ± 0,170 ^a		0,970 ± 0,170 ^b		0,002
T-score	0,680 ± 1,350 ^a		-0,270 ± 1,350 ^b		0,002
Z-score	1,690 ± 1,280 ^a		0,590 ± 1,270 ^b		<0,001
TBS	1,41 ± 0,13 ^a		1,39 ± 0,11 ^b		0,422
TBS > 1,31 (%)		29 (74,3) ^a		33 (75) ^b	0,947
TBS < 1,23 (%)		1 (2,5) ^a		2 (4,5) ^b	1,000
Osteoporose (%)		0 (0,0) ^a		7 (15,9) ^b	0,013
Baixa massa óssea (%)		10 (25,6) ^a		21 (47,7) ^b	0,038
Fratura VFA (%)		2 (5,1) ^a		0 (0,0) ^b	0,128

Fonte – Autor (2022)

Abreviações: IMC = índice de massa corporal; BNMA = bócio multinodular; CA = carcinoma; PTH = paratormônio; Ca = cálcio; Mg = magnésio; P = fósforo; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; FA = fosfatase alcalina; TSH = hormônio tireoestimulante; DMO = densidade mineral óssea; TBS = escore de osso trabecular; VFA = avaliação de fratura vertebral. a análise realizada em todo grupo com hipoparatiroidismo na pós-menopausa = 39 indivíduos b análise realizada em todo grupo controle na pós-menopausa = 44 indivíduos.

Não houve associação significativa entre nenhum parâmetro laboratorial ou ósseo e o VFA (Tabela 4). Foi analisado, também, a correlação entre o valor do TBS e outras variáveis ósseas. Como observado na Tabela 5, no grupo com hipoparatiroidismo, as variáveis DMO L1-L4, T-score L1-L4, Z-score L1-L4, DMO colo de fêmur, T-score colo de fêmur, Z-score colo de fêmur, DMO fêmur total, T-score fêmur total e Z-score fêmur total correlacionaram-se positivamente com o TBS, indicando que valores maiores desses parâmetros estão correlacionados ao aumento do TBS. Apenas o valor da concentração sérica de PTH apresentou correlação negativa, ou seja, valores menores de PTH estão correlacionados ao aumento do TBS.

Tabela 4 – Características bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo, de acordo com o achado de VFA

	VFA negativo (n = 68)	VFA positivo (n = 2)	Valor p
Ca corrigido ao diagnóstico (mg/dL)	6,9 ± 1,1	7,2 ± 0,5	0,759
PTH ao diagnóstico (ng/dL)	6,2 ± 4,0	9,6 ± 4,74	0,254
FA (U/L)	120,4 ± 68,5	142,5 ± 50,0	0,656
Ca total (mg/dL)	8,6 ± 0,7	8,5 ± 0,7	0,744
Ca total corrigido (mg/dL)	8,4 ± 0,7	8,2 ± 0,2	0,794
P (mg/dL)	4,5 ± 0,7	4,7 ± 0,7	0,814
PTH atual (pg/mL)	7,9 ± 5,9	9,6 ± 3,3	0,700
25OHD (ng/mL)	32,0 ± 9,0	30,5 ± 17,6	0,812
Mg (mg/dL)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	0,624
Creatinina (mg/dL)	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,972
Calciúria (mg/24h)	241,8 ± 144,4	168,5 ± 19,0	0,479
Clearance EPI (mg/min/1,73m ²)	92,5 ± 19,1	77,5 ± 27,5	0,281
TSH (mcUI/ml)	2,3 ± 6,0	1,9 ± 2,0	0,932
Ca x P	38,3 ± 3,9	38,9 ± 7,0	0,917
TBS (média e DP)	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,0	0,824
L1-L4			
DMO (g/cm ²)	1,320 ± 0,210	1,530 ± 0,650	0,726
T-score	1,12 ± 1,77	3,00 ± 5,37	0,707
Z-score	1,77 ± 1,63	3,9 ± 6,65	0,729
Colo do fêmur			
DMO(g/cm ²)	1,090 ± 0,170	1,060 ± 0,130	0,783
T-score	0,35 ± 1,23	0,15 ± 0,92	0,818
Z-score	0,87 ± 1,31	14 ± 0,85	0,576
Fêmur total			
DMO(g/cm ²)	1,120 ± 0,160	1,180 ± 0,110	0,575
T-score	1,25 ± 1,12	1,15 ± 2,33	0,901
Z-score	1,51 ± 1,2	2,3 ± 2,12	0,368

Fonte: Autor (2022)

Abreviações: IMC = índice de massa corporal; BNMA = bócio multinodular; CA = carcinoma; PTH = paratormônio; Ca = cálcio; Mg = magnésio; P = fósforo; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; FA = fosfatase alcalina; TSH = hormônio tireoestimulante; DMO = densidade mineral óssea; TBS = escore de osso trabecular; VFA = avaliação de fratura vertebral.

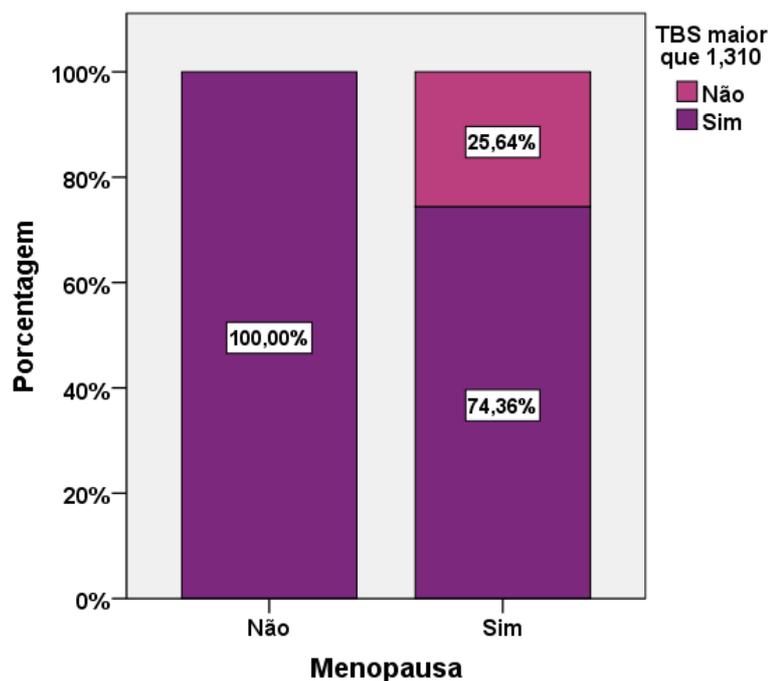
Tabela 5 – Correlação entre o TBS e os parâmetros bioquímicas e relacionadas ao metabolismo ósseo dos sujeitos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico

	TBS	
	r	p
Ca corrigido ao diagnóstico (mg/dL)	-0,183	0,177
PTH ao diagnóstico (ng/dL)	-0,201	0,141
FA (U/L)	-0,253	0,051
Ca total (mg/dL)	0,009	0,938
Cálcio total corrigido (mg/dL)	0,031	0,797
Albumina (g/dL)	-0,071	0,557
P (mg/dL)	0,089	0,467
PTH (pg/mL)	-0,436	< 0,001
25OHD (ng/mL)	-0,061	0,643
Mg (mg/dL)	-0,177	0,143
Creatinina (mg/dL)	-0,071	0,557
Calciúria (mg 24h)	-0,047	0,717
Clearence EPI (mg/min/1,73m ²)	0,199	0,108
TSH (mcUI/ml)	-0,080	0,540
Ca x P	0,084	0,500
L1- L4		
DMO (g/cm ²)	0,603	<0,001
T-score	0,611	<0,001
Z-score	0,430	<0,001
Colo de fêmur		
DMO (g/cm ²)	0,613	<0,001
T-score	0,622	<0,001
Z-score	0,391	0,001
Fêmur total		
DMO (g/cm ²)	0,586	<0,001
T-score	0,581	<0,001
Z-score	0,395	0,001

Fonte: Autor (2022)

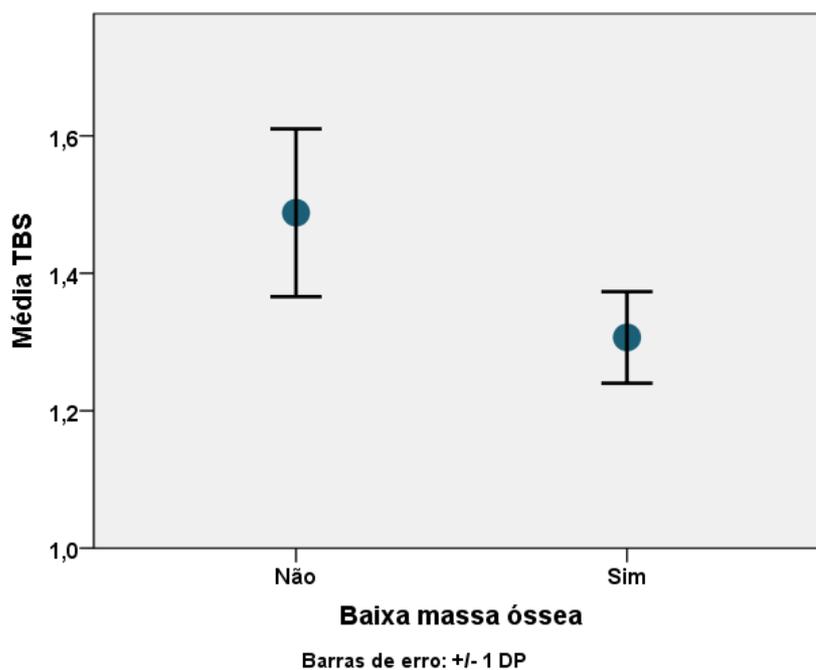
Abreviações: IMC = índice de massa corporal; BNMA = bócio multinodular; CA carcimona, PTH = paratormônio; Ca = cálcio; Mg = magnésio; P = fósforo; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; FA = fosfatase alcalina; TSH = hormônio tireoestimulante; DMO = densidade mineral óssea; TBS = escore de osso trabecular; VFA = avaliação de fratura vertebral.

A análise de correlação entre as variáveis investigadas e a ocorrência de valor de TBS baixo (< 1,130) mostrou que a frequência de mulheres em estado pós-menopausa foi superior no grupo com TBS baixo (p=0,004), conforme demonstrado na Figura 7. A média do valor do TBS foi inferior entre os participantes com baixa massa óssea (p<0,001), como demonstrado no Figura 8. Não houve associação entre o valor do TBS e outras variáveis investigadas.



Fonte: Autor (2022)

Figura 7– Gráfico de barras da porcentagem de TBS maior que 1,310 em relação à menopausa em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico



Fonte: Autor (2022)

Figura 8 – Gráfico de barras da média de TBS em relação à baixa massa óssea em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. DP = desvio padrão.

6 DISCUSSÃO

O hormônio da paratireoide exerce ações anabólicas e catabólicas no osso, dependendo da duração e da periodicidade da exposição (5,17). O hipoparatiroidismo é caracterizado por hipocalcemia devido a produção inadequada de PTH (8). Nessa condição clínica, tem sido relatado um aumento da massa óssea, mas ainda não se sabe se essas variações quantitativas estão associadas a melhora da resistência óssea (13). Apesar dos extensos dados disponíveis sobre o impacto da falta da sinalização do paratormônio no osso, seu papel no desfecho clinicamente mais significativo, que é o risco de fraturas, ainda permanece pouco esclarecido (51). No presente estudo, observamos que a frequência de fraturas morfométricas não foi diferente entre indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os controles pareados.

O hipoparatiroidismo é considerado uma doença rara e a principal etiologia é a pós-cirúrgica (2,4,8,11). Apesar dos escassos dados epidemiológicos sobre essa entidade, a prevalência descrita na literatura varia entre 1,3 e 30/100.000 habitantes (90). Nossa casuística envolveu 221 sujeitos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, de acordo com os dados de prescrição de análogos de vitamina D na secretaria de saúde do Distrito Federal, estimando uma prevalência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico de 7/100.000 habitantes (considerando a população estimada no Distrito Federal em 2021 em 3.094.325 habitantes, segundo dados do IBGE). No nosso estudo, assim como na literatura existente (1,8,81), o sexo feminino foi predominante, dado justificado pela maior prevalência de doenças tireoidianas em mulheres, principal indicação cirúrgica nesses indivíduos.

Um levantamento na Argentina envolvendo 322 pacientes com hipoparatiroidismo, mostrou que em 45% dos casos a indicação do procedimento decorreu de doenças benignas (98), semelhante aos nossos achados, em que essa indicação foi encontrada em quase metade dos indivíduos. Sabe-se que a extensão da cirurgia e a experiência do cirurgião são fatores que influenciam no risco dessa complicação (36). Esses dados reforçam a importância de rever os critérios de indicação e utilizar, sempre que possível, técnicas menos invasivas nos procedimentos cirúrgicos cervicais.

Sabe-se que a remoção das glândulas paratireoides durante a cirurgia não é o único fator determinante para o surgimento do hipoparatiroidismo (1,35,36), como demonstrado nos 47 sujeitos em que o histopatológico foi revisado, pois 48,9% não tiveram as paratireoides retiradas no procedimento cirúrgico. Outros fatores como ruptura da glândula, lesão do suprimento arterial ou da drenagem venosa, lesão mecânica, térmica ou elétrica podem também causar essa complicação nas cirurgias cervicais. (1,35,36).

Os dados disponíveis na literatura sugerem que o tempo de hipoparatiroidismo implica no aumento do risco de complicações crônicas, principalmente em relação a doenças ósseas (26,42). Nessa amostra, a duração da doença foi de 12,59 anos (\pm 10,29 anos) e observamos uma correlação positiva com a DMO na coluna lombar, de modo semelhante a dados de estudos prévios (60). Análises histomorfométricas explicam esse achado, pois essa variável se relacionou com maior largura trabecular e cortical (42).

Neste estudo, o grupo de sujeitos com hipoparatiroidismo e o grupo controle não foram diferentes em relação ao IMC, distribuição de gênero, idade e menopausa, características fundamentais na avaliação da massa óssea. Como esperado, em comparação com o grupo controle, as variáveis laboratoriais que envolvem o metabolismo ósseo (cálcio total, cálcio total corrigido, fósforo, magnésio, PTH e calciúria 24H) apresentaram diferença estatística no grupo de sujeitos com hipoparatiroidismo, em nosso estudo. O magnésio, fundamental no diagnóstico e seguimento dessa doença (8), embora normal em toda amostra, foi significativamente menor no grupo com hipoparatiroidismo, enfatizando a importância de avaliar esse íon, nesse contexto.

Os parâmetros que avaliaram a densidade mineral areal (DMO L1-L4, T-score L1-L4, Z-score L1-L4, DMO colo, T-score colo, Z-score colo, DMO fêmur, T-score fêmur e Z-score fêmur), foram significativamente diferentes nos indivíduos com hipoparatiroidismo nessa análise, em comparação com o grupo controle. O grupo com hipoparatiroidismo teve três vezes menos chances de ter baixa massa óssea. Estudos prévios têm mostrado que indivíduos com hipoparatiroidismo apresentam valores de DMO maiores que indivíduos sem alteração no paratormônio, principalmente na coluna lombar (42,52,57-59,65). Esse aumento foi observado independentemente do sexo e da etiologia do hipoparatiroidismo (10,12,13,26,51), e também no hipoparatiroidismo transitório (61). A principal hipótese para explicar esse

ganho de massa óssea é a falta de sinalização do PTH no remodelamento ósseo, diminuindo a reabsorção, com consequente aumento no volume tecidual, tanto no compartimento trabecular como no cortical (12,13,51).

Os estudos histomorfométricos (42,46) realizados com biópsias de cristas ilíacas em indivíduos com hipoparatiroidismo mostraram um *turnover* ósseo profundamente reduzido, maior volume de osso esponjoso e maior largura trabecular, justificando esse aumento da DMO areal (42,43). A avaliação da microarquitetura, através de HRpQTC, demonstrou que esse parâmetro está associado uma maior DMO volumétrica, maior número de trabéculas, maior conectividade entre elas, maior espessura trabecular e menor porosidade cortical, reforçando os nossos achados (51,65). Alguns autores defendem ainda, que o tratamento crônico com suplementos de cálcio e vitamina D, perpetua esse aumento de massa óssea (57).

O VFA não mostrou diferença estatística entre os grupos com hipoparatiroidismo e controle no nosso trabalho. Na análise em que foram comparados apenas o subgrupo na pós-menopausa, também não houve diferença entre esses grupos. Devido ao baixo número de fraturas também não houve correlação entre as variáveis clínicas e laboratoriais e o VFA.

Até o momento, não há recomendações clínicas fortes sobre a avaliação de fraturas no hipoparatiroidismo (7,8), devido a lacuna de evidências na literatura sobre o assunto (51). Os estudos disponíveis são escassos e apresentam resultados contraditórios (12,13,26,51).

Essa controvérsia se inicia nos conceitos fisiológicos. O aumento da densidade mineral óssea areal (bem estabelecido nos estudos histomorfométricos, análise dos marcadores de remodelação e de DXA), o aumento da densidade volumétrica, do número de trabéculas e a redução do espaço entre elas (evidente nos dados de microarquitetura), contribuem para uma maior força óssea, com consequente melhora da resistência, o que poderia resultar em redução do risco de fratura nesses pacientes (13,16).

Por outro lado, esse espessamento do osso trabecular pode comprometer a resistência óssea, reduzindo sua resiliência e sua capacidade de se deformar e, assim, de absorver e dissipar energia (13,28). Outro fator importante é que essa condição clínica se caracteriza por uma remodelação óssea prejudicada, o que poderia formar um osso “hiper maduro”, com reparação ineficiente de microdanos e

com uma arquitetura desordenada, obstruindo a sinalização entre as células ósseas nos mecanismos de remodelação, aumentando a susceptibilidade a fraturas (5,13,28).

Em 1995, Fujiyama e cols., aventaram a hipótese de que a deficiência do PTH poderia fornecer proteção contra a perda óssea acentuada, na pós-menopausa precoce, decorrente da atenuação do alto *turnover* característico desse período (58). Estudaram 33 mulheres na pós-menopausa, dessas 13 com hipoparatiroidismo (5 nos primeiros cinco anos de menopausa). A taxa de perda de DMO nos controles foi significativamente maior do que no grupo com hipoparatiroidismo, no período de pós-menopausa precoce. Além do aumento do DMO, esses autores reportaram que a incidência de deformidades da coluna vertebral, analisada por radiografias, foi três vezes menor em pacientes com hipoparatiroidismo do que nos controles (58). Apesar do pequeno número de indivíduos, esses achados apoiam a ideia de que a DMO aumentada diminuiria o risco de fraturas, em conformidade com os resultados que encontramos, tanto no grupo geral como na pós-menopausa.

A prevalência de fraturas também não foi diferente dos controles, numa coorte dinamarquesa com 688 indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (88% mulheres), devido a doenças cervicais não malignas entre 1988 e 2012 (81). O estudo foi baseado em registros de alta hospitalar e de prescrição de análogos da vitamina D. Para cada caso, três controles, selecionados aleatoriamente da população geral, foram incluídos, pareados por sexo e idade (81). Os resultados corroboram com os dados que mostram um baixo *turnover* ósseo, DMO relativamente alta e baixa frequência de fraturas, semelhante ao que observamos. O interessante nessa amostra, foi que os indivíduos com hipoparatiroidismo tiveram uma menor prevalência de fraturas em membros superiores. Os autores acreditam que a suplementação de vitamina D ativa e cálcio estão associados a esse efeito protetor por melhorar a função muscular, pois baixas concentrações de vitamina D causam sarcopenia, distúrbios no equilíbrio postural e aumento de quedas (81).

Em outro estudo, também na Dinamarca, o mesmo grupo, avaliou prevalência de fraturas em 180 indivíduos diagnosticados com hipoparatiroidismo não cirúrgico. A mediana de idade dos pacientes foi de 49,7 anos, sendo que 47% eram homens (30). Semelhante ao encontrado no hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (81) e no presente estudo, o risco geral de fraturas não foi diferente entre os casos e controles. No entanto, diferente do anterior, os participantes apresentaram um número maior de fraturas nas extremidades superiores. Para explicar essa discordância, os

autores sugeriram que a maior frequência de convulsões e catarata nesses pacientes aumentaria o risco de quedas (30).

Um total de 322 indivíduos com hipoparatiroidismo crônico foram incluídos num estudo retrospectivo, envolvendo vários centros especializados em osteometabolismo, na Argentina. A prevalência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico foi de 90,7%, numa amostra em que 85,7% dos participantes eram do sexo feminino e a média de idade foi de $55,2 \pm 16,8$ anos. Fraturas não traumáticas estiveram presentes em 5% desse grupo e a maioria ocorreu em mulheres na pós-menopausa (98). Embora não existam dados publicados sobre a incidência geral de fraturas por fragilidade nesse país, a prevalência de fraturas vertebrais assintomáticas em mulheres argentinas com 50 anos foi estimada em 16,19% no estudo *Latin American Vertebral Osteoporosis Study* (LAVOS), muito superior ao encontrado nos indivíduos com hipoparatiroidismo dessa amostra (98).

Apesar da reduzida frequência de fraturas nesses estudos corroborarem com nosso trabalho, é importante considerar que esses dados foram obtidos através do histórico de hospitalização por essa complicação, o que limita a interpretação dos dados em comparação com o presente estudo. Sabe-se que cerca de dois terços das fraturas de fragilidade são silenciosas, portanto, a abordagem radiológica e morfométrica é considerada o método mais apropriado para avaliar a verdadeira prevalência e incidência dessas fraturas em estudos populacionais (68).

Diferente do que reportamos, Mendonça e cols. publicaram um estudo transversal, mostrando fraturas vertebrais em 62,5% dos indivíduos com hipoparatiroidismo estudados em comparação a 11,7% do grupo controle (15). Foi a casuística que mostrou maior prevalência de fraturas, dentre as realizadas até o momento. O grupo avaliou a massa óssea (DXA da coluna vertebral, colo de fêmur e rádio distal) e a frequência de fraturas, através do estudo de radiografias laterais da coluna vertebral, em 33 mulheres na pós-menopausa, submetidas a tireoidectomia total por doença benigna da tireoide, sendo 16 com hipoparatiroidismo pós cirúrgico e 17 controles, pareadas por idade e IMC. A média de idade no grupo com hipoparatiroidismo foi de $62,3 \pm 8,9$ e do tempo de doença foi de $15,3 \pm 12,4$ anos (15). Importante ressaltar que esse estudo incluiu uma população mais idosa, com maior tempo de doença e com massa óssea muito heterogênea, características que podem explicar essa alta frequência de fraturas (15). Além disso, devido ao baixo

número de indivíduos incluídos, deve-se considerar a possibilidade de causalidade nessa série (51)

As concentrações de osteocalcina, que é um marcador de formação óssea, no estudo de Mendonça e cols., assim como em estudos anteriores, foram significativamente menores nos indivíduos com hipoparatiroidismo. Por outro lado, nesse estudo, ambos os grupos apresentaram semelhantes concentrações séricas de RANKL e da OPG, marcadores de reabsorção óssea (15). Estudos prévios em que esses parâmetros foram avaliados mostraram que os marcadores de reabsorção óssea estavam suprimidos nos indivíduos com diminuição do PTH, o que não ocorreu nesse trabalho, demonstrando uma característica específica da amostra estudada, que também pode ter contribuído para o aumento da frequência de fraturas reportado por esses autores (52,99).

No estudo de Mendonça e cols., também diferente dos estudos anteriores (57–59), os valores médios da DMO foram semelhantes entre os grupos em todos os sítios e apresentaram ampla heterogeneidade da distribuição do T-score na coluna lombar. (15) Dos participantes com hipoparatiroidismo quatro apresentam um T-score elevado ($\geq + 2,0$ DP), nove dentro da normalidade (entre +2 e -1,0 DP), um participante apresentou um T-score compatível com osteopenia e dois com osteoporose. (15) Apesar dos autores defenderem que essa heterogeneidade poderia ser atribuída à pós-menopausa, na nossa amostra, semelhante a outros estudos prévios, (57–59) reportamos aumento da DMO em todos os sítios no grupo com deficiência do PTH, mesmo quando avaliamos o subgrupo na pós-menopausa.

Em relação às fraturas, ainda no estudo de Mendonça, 10 dos 16 indivíduos com hipoparatiroidismo apresentaram fraturas morfométricas, sendo que múltiplas fraturas estavam presentes em seis desses sujeitos. A maioria das fraturas ocorreu na coluna torácica, seis indivíduos apresentavam T-score normal ou baixo e em quatro o T-score estava aumentado (15).

Outro fator importante a se considerar é que a frequência das fraturas varia com o método empregado no diagnóstico (78). O método visual SQ proposto por Genant e cols. é baseado na redução da altura vertebral. Cada vértebra é avaliada por inspeção visual das alturas vertebrais anterior, média e posterior, suas razões calculadas e classificadas em graus de acordo com as diferenças entre elas (73). Embora esteja bem estabelecido, que esse representa o método de escolha para estudos populacionais, por ser simples e com boa reprodutibilidade, alguns autores

defendem que fraturas grau 1 diagnosticadas pelo método SQ de Genant, podem causar muita inconsistência e dificuldades nesses estudos (75,76). Mendonça e cols. não publicaram os dados sobre os graus das fraturas encontradas (15), deixando essa lacuna na interpretação desse trabalho.

Para reduzir a subjetividade do método SQ isolado utilizamos a morfometria vertebral, baseada na medida direta da altura vertebral e suas proporções por um *software*, com menor variação entre os observadores (69,72) e incluímos o método de Genant para quantificar os resultados (80). O método VFA é seguro e tem sido aplicado de forma eficaz em várias doenças ósseas metabólicas, como alternativa a radiografias convencionais (100). Atualmente é reconhecido como um método confiável e adequado para o diagnóstico de FV (55). A experiência do radiologista também é de extrema importância para a aplicação dessa abordagem, pois permite a distinção entre FV e outras deformidades (100). O uso do VFA e a aplicação sistemática dos métodos mencionados para o diagnóstico de FV, bem como a experiência do radiologista são, portanto, pontos fortes do nosso estudo.

Outro ensaio na Índia avaliou 104 indivíduos com hipoparatiroidismo idiopático e 64 controles pareados por idade e sexo (101). Eles observaram fraturas vertebrais nas radiografias de coluna lateral em 18,3% dos participantes do grupo com hipoparatiroidismo idiopático, sendo que 58% apresentaram várias fraturas. Apenas 4,7% dos controles tinham fraturas e nenhum com múltiplas lesões. Nesse estudo, a distribuição, o grau das lesões e o tipo de deformidade foram muito semelhantes às fraturas osteoporóticas por fragilidade (101). Esses dados foram diferentes do estudo realizado na Dinamarca, que não mostrou aumento significativo de fraturas em relação aos controles no hipoparatiroidismo de etiologia não cirúrgica (30). Importante ressaltar que, diferente do nosso estudo, essa amostra (101) envolveu homens jovens, com hipoparatiroidismo não cirúrgico e muitos já tinham história previa de fratura (101). Outro fator diferente é que 80 desses participantes tinham histórico de convulsões, e 53 faziam uso de anticonvulsivantes, medicações que causam anormalidades da microarquitetura óssea. O tempo de uso dessas medicações e a menopausa foram significativamente associados à FV, com aumento do risco de 15% por ano de uso de anticonvulsivantes (101). Curiosamente, 40% das FV foram entre T5-8 (101). Trabalhos anteriores mostram que fraturas semelhantes foram observadas em pacientes com convulsões e estão relacionadas a contrações musculares violentas e ao tratamento dessas crises (102).

Uma metanálise publicada recentemente compilou esses dados sobre fraturas no hipoparatiroidismo (103). Foram considerados elegíveis sete estudos: três envolvendo pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, três com hipoparatiroidismo não cirúrgico e um estudo que incluiu pacientes com as duas etiologias. As fraturas clínicas foram relatadas em quatro estudos, enquanto os dados morfométricos foram apresentadas em três. Os controles foram invariavelmente pareados para idade e sexo em todos os estudos. Essa revisão sistemática encontrou um risco aumentado de fraturas vertebrais em pacientes com hipoparatiroidismo, embora, na análise de subgrupo, o risco permaneceu estatisticamente significativo apenas em pacientes com hipoparatiroidismo não cirúrgico (103). A possível explicação para a disparidade é que os pacientes com hipoparatiroidismo não cirúrgico (causas autoimunes ou genéticas) provavelmente têm maior duração da doença, maior duração da terapia anticonvulsivante e maior risco de quedas, como já exposto anteriormente (30,101). O início da doença em idade mais precoce pode também interferir na arquitetura óssea no momento da aquisição de pico de massa óssea, possivelmente aumentando a fragilidade. Apesar da grande heterogeneidade dos estudos e do pequeno número de estudos incluídos, a metanálise está compatível com nossos achados.

Considerando a importância da microarquitetura trabecular e as limitações do uso isolado da densidade mineral óssea na previsão do risco de fraturas, acrescentamos a avaliação do TBS ao nosso estudo. Apesar de grande parte do conhecimento sobre qualidade óssea basear-se em parâmetros obtidos através da HRpQCT, método não invasivo e de alta sensibilidade, esse é um exame de alto custo e indisponível fora da área de pesquisa (64). Por outro lado, o TBS, é potencialmente disponível em qualquer centro que realize exames de densitometria óssea e fornece informações adicionais sobre a qualidade do esqueleto (84), constituindo uma alternativa para avaliação de pacientes com hipoparatiroidismo na prática clínica (90).

Os seguintes pontos de corte foram sugeridos para classificação do TBS: $TBS \leq 1,23$ = microarquitetura degradada; TBS entre 1,23 e 1,31 = microarquitetura parcialmente degradada; $TBS \geq 1,31$ = microarquitetura normal (89). Conforme essa classificação, a média do TBS no nosso estudo foi indicativo de microarquitetura trabecular normal, tanto nos indivíduos com hipoparatiroidismo ($TBS = 1,46$) como no grupo controle ($TBS=1,42$), sem diferença estatística entre eles ($p=0,058$).

Interessante ressaltar que, no nosso trabalho, 85% dos participantes do grupo com deficiência do PTH evidenciaram TBS compatível com microarquitetura normal.

Os nossos achados em relação ao TBS estão de acordo com o reportado em estudos prévios que compararam o TBS em indivíduos com hipoparatiroidismo pareados com controles (37). Estudos prospectivos para avaliar o efeito da reposição do rhPTH na massa óssea também têm demonstrado aumento da DMO e do TBS, mas não avaliaram o risco de fraturas (67,91).

Um desses estudos avaliou 35 mulheres (19 estavam na pré-menopausa) com hipoparatiroidismo (22 pós-cirúrgico) e 38 mulheres na pós-menopausa com osteoporose grave, que usaram rhPTH por 18 meses, mostrando que os valores de TBS foram normais em pacientes com hipoparatiroidismo tanto no status de pré e pós-menopausa, e significativamente maiores do que os sujeitos com osteoporose, semelhante aos nossos achados (91). Após o tratamento, houve um aumento nos valores de TBS em indivíduos com hipoparatiroidismo antes da menopausa, provavelmente devido aos efeitos mais precoces da intervenção anabólica ser facilitada pela ação do estrogênio. Esses achados sugerem que o TBS necessita de um tempo de acompanhamento mais longo para ser usado como monitorização nessa condição (91).

Outro estudo que utilizou o rhPTH para avaliar o TBS comparou 52 indivíduos com hipoparatiroidismo e 27 pacientes com hiperparatiroidismo. O grupo com hipoparatiroidismo foi tratado com rhPTH (1-84) por dois anos e os com excesso de PTH foram submetidos a paratiroidectomia. O TBS foi normal e significativamente maior no grupo com hipoparatiroidismo quando comparado os indivíduos com hiperparatiroidismo antes das intervenções. Após a administração do PTH o TBS aumentou aos 18 meses de tratamento em relação ao valor basal, em contraste não houve mudança entre os indivíduos com hiperparatiroidismo após paratiroidectomia (96). Resultados semelhantes foram reportados em estudos que analisaram o TBS após o tratamento com rhPTH por 4 anos (67).

Como o TBS é um marcador da microestrutura óssea, esses achados de aumento do TBS no hipoparatiroidismo podem ser explicados, pelo menos em parte, pelo estado de baixo remodelamento ósseo característico desta doença, como demonstrado nos estudos de biópsia óssea (42). Estudos prévios fortalecem essa hipótese, pois demonstraram forte correlação entre o TBS e os parâmetros de biópsia óssea (104).

Um estudo brasileiro observacional, realizado por Sakane e cols. em 134 indivíduos com hipoparatiroidismo (nove de etiologia não cirúrgica), mostrou uma prevalência de fratura de 7% na amostra estudada (82). Apesar do número maior de casos em relação aos nossos achados, esse valor é menor do que o esperado na população geral brasileira, segundo dados descritos por Pinheiro et al., que reportaram uma prevalência de fratura de baixo impacto de 12,8% em homens e 15,1% em mulheres com mais de 50 anos de idade (105).

A estudo de Sakane incluiu 12 homens (14,6%) e 70 mulheres (85,4%), com mediana de idade de 59 anos, e um IMC médio de 27,7 kg /m². A maioria das mulheres (68,6%) estava na pós-menopausa há 18,4 ± 9,5 anos e 35% tinham um diagnóstico densitométrico de osteopenia ou osteoporose (82). Destacamos que essa característica nessa amostra foi diferente da nossa casuística, em que apenas 14% dos indivíduos apresentaram alterações densitométricas. Outra diferença foi que esse estudo incluiu pacientes com diabetes, condição clínica que sabidamente provoca prejuízos na microarquitetura óssea (83).

Sakane e cols. reportaram seis eventos de fratura de fragilidade (três nos membros inferiores, dois nos membros superiores e uma vertebral). Importante considerar que o desenho do estudo, diferente do nosso, não utilizou o VFA para rastreio de fraturas assintomáticas, foi não controlado e a maioria das lesões foram descritas em participantes que tinham diagnóstico densitométrico de baixa massa óssea (82).

Esse mesmo ensaio (82) avaliou os valores TBS obtidos em 62 varreduras por DXA. O valor médio de TBS encontrado foi 1,386 ± 0,140; entretanto, mais de 30% dos pacientes apresentaram valores abaixo da normalidade (<1,310). Diferente da nossa casuística em que apenas 15 % apresentaram TBS abaixo desse valor. Os autores reportam que o TBS correlacionou-se negativamente com a idade maior que 60 anos, obesidade, glicemia, menopausa, histórico de fratura e baixa massa óssea (82). No nosso estudo o TBS também se relacionou com o status pós-menopausa e baixa massa óssea.

No estudo de Sakane e cols. cinco dos seis participantes que apresentaram fraturas tiveram valores de TBS medidos. O grupo com fratura apresentou uma média de TBS = 1,178 ± 0,065, enquanto o grupo sem fraturas uma média de TBS = 1,404 ± 0,130 (82). Esses achados reforçam a hipótese de que os indivíduos com fraturas

apresentam um TBS diminuído, explicando a reduzida frequência de fraturas observadas no nosso estudo, já que a amostra apresentou com TBS preservado.

Recentemente Cipriani e cols. estudaram 50 mulheres na menopausa com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (média de idade $65,4 \pm 9$ anos) e 40 mulheres saudáveis, também na menopausa (média de idade $64 \pm 8,5$ anos) (90). Semelhante aos estudos prévios e aos nossos dados os valores de DMO foram significativamente maiores nas mulheres com hipoparatiroidismo em todos os sítios, porém eles reportaram uma prevalência de 16% de fraturas vertebrais (oito casos) no grupo com hipoparatiroidismo versus 7,5% (três casos) no grupo controle, sem significância entre eles (90).

Dos oito indivíduos com hipoparatiroidismo em que foram diagnosticadas fraturas no estudo de Cipriani, sete apresentavam apenas uma lesão e um participante duas fraturas. Quanto à classificação: cinco (62,5%) foram fraturas em cunha grau 1; duas (25%) cunha grau 2 e 1 (14,3%) cunha grau 2 e fratura bicôncava grau 2. Importante considerar que essa amostra foi uma população mais idosa e com maior tempo de hipoparatiroidismo do que a nossa. Os participantes também apresentavam características individuais como tabagismo e história familiar positiva de fratura de fragilidade, o que aumenta o risco de fraturas. Ressaltamos ainda que a maioria dos sujeitos com fraturas no grupo com deficiência do PTH apresentou sintomas associados à hipocalcemia. Esses achados concordam com os apresentados por Formenti e cols., em que a doença mal controlada se associou ao risco de FV (51). Não avaliamos especificamente os fatores associados ao controle da doença no nosso estudo pois não era o objetivo, mas o cálcio sérico no momento do recrutamento estava dentro dos valores de referência em todos os participantes.

No estudo de Cipriani, em ambos os grupos os valores do TBS ($1,20 \pm 0,13$ no hipoparatiroidismo e $1,16 \pm 0,17$ em mulheres saudáveis) enquadraram-se na classificação de microarquitetura degradada (alto risco de fratura), sugerindo que a previsibilidade de FV pela análise do TBS poderia ser um melhor parâmetro do que a avaliação da DMO (90). Esses resultados do TBS foram diferentes dos dados encontrados pelo nosso grupo.

Ainda analisando os dados de Cipriani a probabilidade de fratura em 10 anos, avaliada pelo FRAX[®], não estava acima dos limites aceitos em nenhum dos grupos. No entanto, houve uma tendência de valores significativamente maiores no grupo hipoparatiroidismo quando o FRAX[®] foi avaliado sem a DMO do colo do fêmur

(90). Esse dado também explica a maior frequência de fraturas nesse estudo em comparação ao nosso, uma vez que o FRAX[®] na nossa amostra foi de baixo risco.

Outro ponto importante a se considerar, ao analisar as alterações na microarquitetura óssea nos indivíduos com hipoparatiroidismo, em relação ao risco de fraturas, são os estudos que avaliaram o FEA nessa população. O FEA é uma análise realizada nas imagens de HRpQTC e tem o potencial de estimar a rigidez óssea e os dados reportados não demonstraram diminuição da rigidez no hipoparatiroidismo quando comparados aos controles (65,66). O achado de TBS preservado e os estudos de rigidez óssea estimada pela FEA sugerem que, valores altos de TBS podem estar relacionados a aumento da resistência óssea e, conseqüentemente, menor risco de fraturas. O TBS preservado na nossa casuística corrobora com a diminuição da frequência de fraturas encontrada.

Pode-se, de fato, levantar a hipótese de que fatores de risco clínicos “clássicos” para fratura, podem estar associados ao risco dessas lesões em pacientes com hipoparatiroidismo crônico. Diante dos limites da DMO na avaliação do risco de fratura no hipoparatiroidismo, estudos avaliando quais dos fatores clínicos e eventualmente bioquímicos estão associados à FV ajudarão a definir o perfil de risco de fratura nesses pacientes. No nosso estudo as duas fraturas foram observadas em mulheres idosas (69 e 77 anos), na menopausa, e uma tinha histórico de hiperparatiroidismo prévio e a outra, 52 anos de hipoparatiroidismo, fatores que sabidamente influenciam o risco de fraturas.

A principal limitação do nosso estudo foi o número relativamente pequeno de indivíduos incluídos. Esse fato pode ser explicado pelo hipoparatiroidismo ser uma doença rara e pelo momento epidemiológico em que a pesquisa foi realizada, em meio a pandemia do COVID-19. Muitos indivíduos convidados se recusaram a participar da pesquisa, devido as medidas de isolamento social impostas pelas autoridades públicas, na tentativa de conter a propagação do vírus. Esse ponto pode ter alterado nossa capacidade de detectar mais fraturas, principalmente na população mais idosa. Outra limitação foi a coleta dos dados bioquímicos, que deveria ter sido realizada como uma etapa do protocolo de pesquisa, de forma uniforme e em todos os participantes. Porém a escassez de recursos e indisponibilidade de alguns dos exames na instituição em que a pesquisa foi realizada, impediu que essa coleta fosse executada da maneira ideal. Esse fator deve ser considerado na interpretação dos dados bioquímicos, mas, por outro lado, não compromete os achados ósseos.

7 CONCLUSÃO

Em conclusão, a frequência de fraturas morfométricas assintomáticas em indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente cadastrados no protocolo do calcitriol da Farmácia de Alto Custo da SES-DF foi apenas de 2,9%, sem diferença significativa em relação aos controles pareados, na população estudada. A marcada redução no remodelamento ósseo, levando ao aumento de massa óssea parece atuar como fator protetor, contribuindo para uma maior força óssea e consequente melhora da resistência. Nosso achado está em concordância com a maioria dos estudos que avaliaram fraturas no hipoparatiroidismo, apesar de escassos. Os estudos com resultados discordantes apresentaram características populacionais específicas, que podem aumentar o risco de fraturas por outros fatores.

A avaliação do TBS no nosso estudo indicou microarquitetura trabecular normal, tanto nos indivíduos com hipoparatiroidismo como no grupo controle. Esses achados também estão de acordo com o reportado em estudos prévios e fortalecem a baixa frequência de fraturas encontrada.

Assim, levantamos a hipótese de que fatores de risco clínicos “clássicos” para fraturas, podem estar associados ao risco dessas lesões em pacientes com hipoparatiroidismo crônico, como acontece na população geral.

Quanto ao perfil epidemiológico dos indivíduos com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, quase toda a amostra foi do sexo feminino, com a média de idade de 52,4 anos, sendo que 55,7% estavam na pós-menopausa. A maior parte dos casos desenvolveu o hipoparatiroidismo após tireoidectomia total, a indicação cirúrgica que predominou foi a presença de neoplasias malignas da glândula tireoide e o tempo médio de doença foi de 12,59 anos.

Quando comparamos os grupos, os indivíduos com hipoparatiroidismo apresentaram alterações significativamente diferentes dos controles nas variáveis bioquímicas que caracterizam a doença e na densidade mineral óssea areal, semelhante ao reportado na literatura. A frequência de osteoporose e baixa massa óssea foi significativamente inferior no grupo com hipoparatiroidismo. Os mesmos achados foram reportados no subgrupo pós-menopausa.

Na análise de associação não houve diferença significativa entre nenhum parâmetro laboratorial ou ósseo e o VFA, porém deve se considerar a baixa frequência

de fraturas ao se avaliar esse dado. Por outro lado, no grupo com hipoparatiroidismo, as variáveis de densidade mineral óssea se correlacionaram positivamente com o TBS e o valor da concentração sérica de PTH apresentou correlação negativa. O TBS diminuído se correlacionou, ainda, com o estado pós-menopausa e baixa massa óssea, como esperado, já que esse parâmetro está relacionado a microarquitetura óssea prejudicada.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Finalmente, nossos resultados demonstram que, de acordo com as hipóteses fisiopatológicas e com a DMO acima da média em todos os locais, as FV não são comuns em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. O VFA é uma metodologia confiável para avaliação das FV e sua aplicação durante o exame de DXA deve ser considerada nesses pacientes. A avaliação da qualidade óssea deve ser individualizada, considerando que a ferramenta FRAX[®] associada ao TBS pode prever os indivíduos com maior risco de fraturas. Estudos futuros são necessários para avaliar fatores específicos associados à ocorrência de FV no hipoparatiroidismo crônico pós-cirúrgico e ensaios longitudinais devem ser realizados para confirmar esses achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Oct;26(10):2317–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.483>
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jun 1;101(6):2284–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-390>
3. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jun 1;101(6):2273–83. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/101/6/2273/2804718>
4. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Dec 21;3(1):17055. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201755>
5. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2015 Jun;22:41–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489215000351>
6. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* [Internet]. 2010 Feb 1;61(1):91–104. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.051308.111339>
7. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 Mar;180(3):P1–22. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/180/3/EJE-18-0609.xml>
8. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, Farias MLF de, Borges JLC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Feb 1;62(1):106–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000100106&lng=en&nrm=iso&tlng=em
9. Goswami R, Millo T, Mishra S, Das M, Kapoor M, Tomar N, et al. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for basal ganglia calcification in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1741–8.
10. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jun 1;101(6):2300–12. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-3909>

11. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2010 Mar;54(2):220–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000200019&lng=en&tlng=em
12. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 Jul;58(5):545–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500545&lng=en&tlng=em
13. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Feb;28(2):463–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-016-3750-0>
14. Chawla H, Saha S, Kandaswamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Nov 4;102(1):jc.2016-3292. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-3292>
15. Mendonça ML, Pereira FA, Nogueira-Barbosa MH, Monsignore LM, Teixeira SR, Watanabe PCA, et al. Increased vertebral morphometric fracture in patients with postsurgical hypoparathyroidism despite normal bone mineral density. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2013 Dec 3;13(1):1. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-13-1>
16. Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;47(4):825–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852918305425>
17. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;47(4):743–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852918305371>
18. Naylor SL, Sakaguchi AY, Szoka P, Hendy GN, Kronenberg HM, Rich A, et al. Human parathyroid hormone gene (PTH) is on short arm of chromosome 11. *Somatic Cell Genet* [Internet]. 1983 Sep;9(5):609–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01574261>
19. BROWN EM. Four-Parameter Model of the Sigmoidal Relationship between Parathyroid Hormone Release and Extracellular Calcium Concentration in Normal and Abnormal Parathyroid Tissue*. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1983 Mar;56(3):572–81. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem-56-3-572>
20. Jüppner H, Abou-Samra A-B, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, et al. A G Protein-Linked Receptor for Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Peptide. *Science* (80-) [Internet]. 1991 Nov 15;254(5034):1024–6. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1658941>
21. Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, et

- al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracel. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 1992 Apr;89(7):2732–6. Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.89.7.2732>
22. Vilardaga J-P, Romero G, Friedman PA, Gardella TJ. Molecular basis of parathyroid hormone receptor signaling and trafficking: a family B GPCR paradigm. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2011 Jan 12;68(1):1–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-010-0465-9>
 23. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D. Characterization of the major parathyroid hormone target cell in the endosteal metaphysis of rat long bones. J Bone Miner Res [Internet]. 2009 Dec 3;5(10):1043–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.5650051008>
 24. Leung EKY. Parathyroid hormone. In: Advances in Clinical Chemistry [Internet]. London: Academic Press Inc.; 2021. p. 41–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242320300883>
 25. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, McMahon DJ, Sliney J, Lazaretti-Castro M, et al. Circulating Sclerostin in Disorders of Parathyroid Gland Function. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011 Dec;96(12):3804–10. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2011-0566>
 26. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Jun 1;105(6):1722–36. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/6/1722/5823912>
 27. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. In: Frontiers of Hormone Research [Internet]. S. Karger AG; 2019. p. 109–26. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/491042>
 28. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. F1000Research [Internet]. 2020 Jul 23;9:766. Available from: <https://f1000research.com/articles/9-766/v1>
 29. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States Using a large claims database. J Bone Miner Res. 2013 Dec;28(12):2570–6.
 30. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. J Bone Miner Res. 2015 Sep 1;30(9):1738–44.
 31. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. J Bone Miner Res. 2013 Nov;28(11):2277–85.
 32. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in

- Norway. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Aug;101(8):3045–53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2016-1477>
33. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2017 Mar 24;100(3):278–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-016-0222-7>
 34. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec 1;47(4):797–808. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852918305401>
 35. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 2;380(18):1738–47. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1800213>
 36. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid* [Internet]. 2018 Jul 1;28(7):830–41. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2017.0309>
 37. Sitges-Serra A. Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Feb 2;10(3):543. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/3/543>
 38. Marcucci G, Brandi ML. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. In: *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. S. Karger AG; 2019. p. 160–4. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/491046>
 39. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2021 Jun 18;22(2):297–316. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11154-020-09613-1>
 40. Hadedeya D, Kay J, Attia A, Omar M, Shalaby M, Youssef MR, et al. Effect of postsurgical chronic hypoparathyroidism on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* [Internet]. 2021 Oct;10(10):3007–19. Available from: <https://gs.amegroups.com/article/view/78699/html>
 41. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid Hormone Deficiency and Excess: Similar Effects on Trabecular Bone But Differing Effects on Cortical Bone. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1999 Feb;84(2):718–22. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.84.2.5498>
 42. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, et al. Dynamic and Structural Properties of the Skeleton in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2008 Dec;23(12):2018–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.080803>

43. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr. J, Zhou H, Nickolas TL, Stein EM, et al. PTH (1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Nov;26(11):2727–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.452>
44. Kulak CAM, Dempster DW. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2010 Mar;54(2):87–98. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000200002&lng=en&tlng=en
45. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Kanis FHG, John A Malluche, Ott S, et al. Histomorphometry Nomenclature: A 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature David. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014;28(1):2–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23197339%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3672237>
46. Langdahl BL, Mortensen L, Vesterby A, Eriksen EF, Charles P. Bone histomorphometry in hypoparathyroid patients treated with vitamin D. *Bone* [Internet]. 1996 Feb;18(2):103–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328295004432>
47. Vieira JGH. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 1999 Dec;43(6):415–22. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600005&lng=pt&tlng=pt
48. Garnero P. Biomarkers for Osteoporosis Management. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2008 May 16;12(3):157–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF03256280>
49. Garnero P, Delmas PD. Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1993 Oct;77(4):1046–53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.77.4.8104954>
50. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* [Internet]. 2011 Feb 24;22(2):391–420. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-010-1501-1>
51. Formenti AM, Tecilazich F, Giubbini R, Giustina A. Risk of vertebral fractures in hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2019 Sep 30;20(3):295–302. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2609>
52. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A

- randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Oct;26(10):2358–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.470>
53. Winer KK. Advances in the treatment of hypoparathyroidism with PTH 1–34. *Bone* [Internet]. 2019 Mar 1;120:535–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328218303582>
 54. ISCD. OFFICIAL POSITIONS [Internet]. 2019. Available from: <https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/>
 55. Krohn K, Schwartz EN, Chung Y-S, Lewiecki EM. Dual-energy X-ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* [Internet]. 2019 Oct;22(4):501–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.006>
 56. ABRASSO. No Tit <https://abrasso.org.br/calculadora/calculadora/le> [Internet]. Available from: <https://abrasso.org.br/>
 57. Abugassa SG, Nordenstrom J, Eriksson S, Göran Sjödén. Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1617–21.
 58. Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, Nakata K, Yamashita S, Yokoyama N, et al. Attenuation of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1995 Jul;80(7):2135–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.80.7.7608266>
 59. Chan FKW, Tiu S-C, Choi K-L, Choi C-H, Kong APS, Shek C-C. Increased Bone Mineral Density in Patients with Chronic Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jul;88(7):3155–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-021388>
 60. Laway BA, Goswami R, Singh N, Gupta N, Seith A. Pattern of bone mineral density in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2006 Feb 22;64(4):060222010233008. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2006.02479.x>
 61. Takamura Y, Miyauchi A, Yabuta T, Kihara M, Ito Y, Miya A. Attenuation of Postmenopausal Bone Loss in Patients with Transient Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *World J Surg* [Internet]. 2013 Dec 18;37(12):2860–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-013-2207-2>
 62. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In Vivo Assessment of Trabecular Bone Microarchitecture by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Dec;90(12):6508–15. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-1258>
 63. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol* [Internet]. 2010 Nov 18;20(11):2707–14. Available from:

- <http://link.springer.com/10.1007/s00330-010-1845-0>
64. Nishiyama KK, Shane E. Clinical Imaging of Bone Microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2013 Jun 16;11(2):147–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 65. Chen Q, Kaji H, Lu M-F, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, et al. Effects of an Excess and a Deficiency of Endogenous Parathyroid Hormone on Volumetric Bone Mineral Density and Bone Geometry Determined by Peripheral Quantitative Computed Tomography in Female Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Oct;88(10):4655–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-030470>
 66. McMahon DJ, Guo XE, Bilezikian JP. Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2017;31(2):308–16.
 67. Cusano NE, Rubin MR, Williams JM, Agarwal S, Tabacco G, Tay D, et al. Changes in Skeletal Microstructure Through Four Continuous Years of rhPTH(1–84) Therapy in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020 Jul 26;35(7):1274–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.4005>
 68. Chou SH, Vokes T. Vertebral Morphometry. *J Clin Densitom* [Internet]. 2016 Jan 1;19(1):48–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094695015001699>
 69. Diacinti D, Guglielmi G. How to define an osteoporotic vertebral fracture? *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2019 Sep;9(9):1485–94. Available from: <http://qims.amegroups.com/article/view/29619/25730>
 70. Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral Morphometry. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2010 May;48(3):561–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838910000199>
 71. Wáng YXJ, Santiago FR, Deng M, Nogueira-Barbosa MH. Identifying osteoporotic vertebral endplate and cortex fractures. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2017 Oct 1;7(5):555–91. Available from: <http://qims.amegroups.com/article/view/17162/17532>
 72. Ferrar L, Jiang G, Eastell R, Peel N. Visual Identification of Vertebral Fractures in Osteoporosis Using Morphometric X-ray Absorptiometry. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2003 May 1;18(5):933–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.2003.18.5.933>
 73. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 Dec 3;8(9):1137–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.5650080915>
 74. Lentle B, Koromani F, Brown JP, Oei L, Ward L, Goltzman D, et al. The Radiology of Osteoporotic Vertebral Fractures Revisited. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2019 Mar 27;34(3):409–18. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3669>

75. Ferrar L, Jiang G, Schousboe JT, DeBold CR, Eastell R. Algorithm-Based Qualitative and Semiquantitative Identification of Prevalent Vertebral Fracture: Agreement Between Different Readers, Imaging Modalities, and Diagnostic Approaches. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2007 Oct 27;23(3):417–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.071032>
76. Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2004 Nov 8;15(11):887–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-004-1626-1>
77. Lentle BC, Berger C, Brown JP, Probyn L, Langsetmo L, Hammond I, et al. Vertebral Fractures: Which Radiological Criteria Are Better Associated With the Clinical Course of Osteoporosis? *Can Assoc Radiol J* [Internet]. 2021 Feb 5;72(1):150–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0846537120943529>
78. Li Y, Yan L, Cai S, Wang P, Zhuang H, Yu H. The prevalence and under-diagnosis of vertebral fractures on chest radiograph. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2018 Dec 18;19(1):235. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-018-2171-y>
79. Wattanachanya L, Pongchaiyakul C. Prevalence and risk factors of morphometric vertebral fracture in apparently healthy osteopenic postmenopausal Thai women. *Menopause* [Internet]. 2021 Jan 10;28(1):12–7. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GME.0000000000001634>
80. Roberts M, Cootes TF, Adams JE. Vertebral Morphometry. *Invest Radiol* [Internet]. 2006 Dec;41(12):849–59. Available from: <http://journals.lww.com/00004424-200612000-00002>
81. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Nov 1;29(11):2504–10. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2273>
82. Sakane EN, Vieira MCC, Lazaretti-Castro M, Maeda SS. Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score in Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5795–803.
83. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* [Internet]. 2015 Sep;78:216–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>
84. Silva BC, Bilezikian JP. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 Jul;58(5):493–503. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500493&lng=en&tlng=en

85. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Mar;29(3):518–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2176>
86. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom* [Internet]. 2017 Jul;20(3):334–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.019>
87. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2017 Dec 7;15(6):521–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11914-017-0410-z>
88. Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, Hans D. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine* [Internet]. 2021 Oct 10;74(1):20–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02806-x>
89. McCloskey E V., Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2016 May;31(5):940–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.2734>
90. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, Diacinti D, Colangelo L, Piazzolla V, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 Apr 23;106(5):1303–11. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/5/1303/6132444>
91. Cipriani C, Pepe J, Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, McMahon DJ, et al. Comparative Effect of rhPTH (1-84) on Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score in Hypoparathyroidism and Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Dec;33(12):2132–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3554>
92. Babey M, Brandi M-L, Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec 1;47(4):889–900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852918305462>
93. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2013 Dec;1(4):275–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2)
94. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013

- Jan;98(1):137–44. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-2984>
95. Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1–84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Jul;101(7):2742–50. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2015-4135>
 96. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine* [Internet]. 2017 Feb 18;55(2):591–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-016-1101-8>
 97. Franchini R, Conversano F, Pisani P, Casciaro E, Peccarisi M, Quarta E, et al. Automatic method for vertebral morphometry measurements. *IET Sci Meas Technol* [Internet]. 2016 Jul;10(4):327–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1049/iet-smt.2015.0172>
 98. Zanchetta MB, Robbiani D, Oliveri B, Giacoia E, Frigeri A, Kallsbrum S, et al. Hipoparathyroidism: Real Life Experience in 322 Patients With Hypoparathyroidism. *J Endocr Soc* [Internet]. 2021 Feb 1;5(2):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvaa181/6007788>
 99. Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, Shah J, Cremers S, Kousteni S, et al. Parathyroid Hormone Stimulates Circulating Osteogenic Cells in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jan;96(1):176–86. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-2682>
 100. Zeytinoglu M, Jain RK, Vokes TJ. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2017 Nov;104:54–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.004>
 101. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Sreenivas V, Goswami R. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):251–8.
 102. El Asri AC, Akhaddar A, Baallal H, El Mostarchid B, Boulahroud O, Belfquih H, et al. Hypocalcemic seizure in adult: Rare cause of lumbar fracture. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2012 Jul;114(6):738–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846711004227>
 103. Pal R, Bhadada SK, Mukherjee S, Banerjee M, Kumar A. Fracture risk in hypoparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2021 Nov 22;32(11):2145–53. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00198-021-05966-8>
 104. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone* [Internet]. 2015

Oct;79:259–66. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215002434>

105. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int* [Internet]. 2009 Mar 3;20(3):399–408. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-008-0680-5>

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TCLE)  COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O (a) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto “**Estudo da prevalência de fraturas vertebrais morfométricas em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico permanente**” sob a responsabilidade do pesquisador ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO.

O nosso objetivo é avaliar se o hipoparatiroidismo pós-cirúrgico aumenta o risco de fraturas assintomáticas na coluna vertebral, porque a qualidade do osso nesses pacientes pode estar prejudicada.

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

A sua participação será através de uma entrevista médica no setor de endocrinologia do Hospital Regional de Taguatinga, agendada previamente, com duração de aproximadamente 20 minutos e realização de raios x e densitométrico óssea que serão realizados no IMEB com duração de 20 minutos aproximadamente.

O risco decorrente de sua participação na pesquisa é a pequena dose de radiação ionizante dos exames de imagem (densitometria e raios x de coluna), porém essa radiação é muito próxima da radiação natural a que somos expostos no dia a dia, proveniente do sol. Outro risco que pode ocorrer é o senhor (a) sentir angústia ou medo do resultado da radiografia apresentar fraturas vertebrais, porém esse risco será diminuído por todo apoio da equipe de pesquisadores a qualquer momento durante a pesquisa. Se você aceitar participar, estará contribuindo para o *conhecimento sobre o risco de fraturas na coluna em pacientes com hipoparatiroidismo, para que medidas preventivas possam evitá-las.*

O (a) senhor (a) pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a).

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, exceto os custos do transporte para consultas e exames, que já deveriam ser feitos fora do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional relacionada diretamente à pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) a mesma será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no setor de endocrinologia de HRT podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o (a) senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Ana Rachel Teixeira Batista Carvalho no Hospital Regional de Taguatinga, nos telefones (61) 981177340; 20171700 ramal 3423 das 7h às 18h de segunda à sexta-feira, disponível inclusive para ligação a cobrar. O contato poderá ser feito também através do endereço eletrônico: anarachel_t@hotmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser

obtidos através do telefone: (61) 2017 1145 ramal 6878 ou e-mail:
comitedeetica.secretaria@gmail.com.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias,
uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o senhor (a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília, __de__ de ____

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE PESQUISA

Nome: (Somente iniciais):

SES DF:

Data de nascimento : Idade:

Endereço:

Telefones:

Sexo: Raça: Escolaridade:

Seguimento ambulatorial na SES DF:

Peso: Altura: IMC:

Procedimento cirúrgico: Tireoidectomia total outro:_____

Indicação da cirurgia: BMNA Nódulo suspeito outra:_____

Data da cirurgia: Local da cirurgia:

Foram retiradas as paratireoides? Sim Não Não sabe Quantas?____

Tempo de diagnóstico de Hipoparatiroidismo:____ anos

PTH do diagnóstico: Cálcio corrigido do diagnóstico:

Comorbidades:

Doenças reumáticas Doenças hematológicas Gástricas

Doenças renais Sintomas de hipogonadismo Hipertireoidismo

Osteoporose Menopausa Uso de glicocorticoide

Fraturas prévias na coluna Diabetes

Outras:_____

História familiar de fraturas: Sim Não Sítio:_____ Parentesco:_____

Tabagismo Sim Não Cigarros/dia _____ Tempo _____ anos

Alcoolismo Sim Não Unidades/dia _____ Tempo _____ anos

Medicações em uso: Sais de cálcio Carbonato Citrato outro _____

Dose de cálcio elementar:

Uso adequado: Sim Não

Dose diária de Calcitriol:

Outras medicações:

Exames laboratoriais

BHCG (se mulher em idade fértil): Fosfatase alcalina:

Creatinina: Cálcio total: Fósforo: Magnésio:

Albumina: PTH: Vitamina D: Calciúria 24h:

Densitometria óssea Local _____ Data _____ Aparelho _____

Coluna lombar L1- L4 DMO _____ T-score _____ Z-score _____

Colo de Fêmur DMO _____ T-score _____ Z-score _____

Fêmur total DMO _____ T-score _____ Z-score _____

FRAX Brasil: TBS:

Rx de coluna torácica e lombar Local _____ Data _____

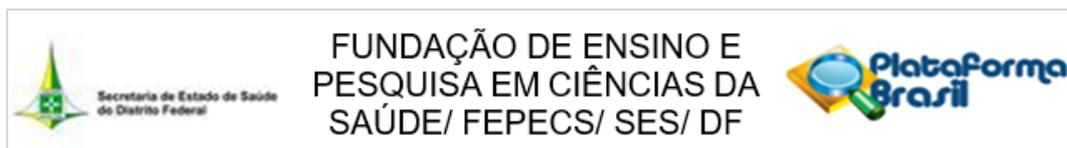
Presença de fratura morfométrica Sim Não

Vértebra(s) da(s) fratura(s):_____

Gravidade da fratura:_____

Presença de catarata: Sim Não

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



Continuação do Parecer: 3.850.487

<u>Pesquisador Responsável</u>	Carta.pdf	12/01/2020 17:30:37	CARVALHO	<u>Aceito</u>
<u>Declaração de Instituição e Infraestrutura</u>	Termo.pdf	12/01/2020 17:30:06	ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO	<u>Aceito</u>
<u>Declaração de Pesquisadores</u>	Termo_de_compromisso.pdf	12/01/2020 17:29:32	ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO	<u>Aceito</u>
<u>TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência</u>	TCLE.docx	12/01/2020 17:07:41	ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO	<u>Aceito</u>
<u>Cronograma</u>	CRONOGRAMA.docx	12/01/2020 17:06:43	ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO	<u>Aceito</u>
<u>Brochura Pesquisa</u>	Projeto_CEP_FEPECS.docx	12/01/2020 17:06:03	ANA RACHEL TEIXEIRA BATISTA CARVALHO	<u>Aceito</u>

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 20 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
(Coordenador(a))