

Hiperparatireoidismo primário: uma revisão da literatura

Primary hyperparathyroidism: a review of the literature

DOI: 10.34117/bjdv8n5-619

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Analú Holanda Jordão dos Reis

Acadêmica de medicina - 11º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Dom José Costa Campos, 178, apto 303, Valença-RJ, CEP: 27600-000

E-mail: analu.hjr@gmail.com

Fabrizio Pinto de Souza Bonifácio

Acadêmico de medicina - 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Durval Curzio, 307/102 bloco 2, Bairro de Fátima, Valença-RJ

CEP: 27600-000

E-mail: fabriciopsbonifacio@gmail.com

Igor Manrico Costa

Acadêmico de medicina - 11º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Avenida Aldemir Martins, número 100, Recreio dos Bandeirantes, Rio de Janeiro-RJ, CEP: 22790707

E-mail: igormanricoc@gmail.com

Lívia Umbelino Ribeiro

Acadêmica de medicina - 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Durval Curzio, 294, Bairro de Fátima, Valença-Rio de Janeiro

CEP: 27600-000

E-mail: livia.urbr@gmail.com

Luigi Fernandes Barreto

Acadêmico de medicina - 2º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Carlos Palut 207, bloco 03 apt 302, Taquara, Rio de Janeiro-RJ

CEP 22710-903

E-mail: luigifbarreto@gmail.com

Luiza Carneiro Borges de Mattos Zacarias

Acadêmica de medicina - 10º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Dom José Costa Campos número 178, Torres Homem

CEP 27600000

E-mail: luizazacariasapp@hotmail.com

Marcelle de Castro Baraky

Acadêmica de medicina - 9º período

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Rua Maria José Leal, número 160, Granville, Juiz de Fora-MG

CEP: 36036-247

E-mail: marcellebaraky@hotmail.com

Sofia Breves Nogueira Mattos Dias

Acadêmica de medicina – 4º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Waldyr de Oliveira Lima, 103, Centro - Barra do Piraí-RJ

CEP: 27120050

E-mail: sofia breves22@gmail.com

RESUMO

Introdução: O paratormônio é um dos três principais hormônios responsáveis pela homeostase do cálcio e do fosfato. O hiperparatireoidismo primário consiste na regulação anormal desse hormônio, resultando em uma hipersecreção que não condiz com as concentrações séricas de cálcio. Diante disso, as manifestações clínicas, de uma maneira geral, refletem o excesso de cálcio circulante e a estimulação excessiva da reabsorção óssea. A sintomatologia da doença é cada vez menos frequente, uma vez que, a triagem bioquímica tem se popularizado e, conseqüentemente, o diagnóstico da doença tem sido feito em pacientes assintomáticos que apresentam hipercalcemia leve. Objetivos: O objetivo desse estudo é revisar sobre o hiperparatireoidismo primário, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. Métodos: Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores hiperparatireoidismo primário; HPTP nos idiomas inglês e português. Discussão e Conclusão: Trata-se de uma doença de manifestações clínicas variadas, a maioria dos pacientes diagnosticados são assintomáticos e possuem apenas achados laboratoriais, ao passo que alguns acometidos apresentam manifestações exacerbadas como nefrolitíase, arritmia cardíaca e disfunção do sistema nervoso central. Diante disso, a intervenção cirúrgica acaba sendo controversa por ser o único tratamento definitivo disponível e nem todos os pacientes acometidos se beneficiariam da intervenção, visto que grande parte deles não desenvolverão manifestações da doença.

Palavras-chave: hiperparatireoidismo primário, hiperparatireoidismo, HPTP.

ABSTRACT

Introduction: Parathyroid hormone is one of the three main hormones responsible for calcium and phosphate homeostasis. Primary hyperparathyroidism consists of abnormal regulation of this hormone, resulting in hypersecretion that does not match serum calcium concentrations. The clinical manifestations, in general, reflect the excess of circulating calcium and the excessive stimulation of bone resorption. The symptomatology of the disease is becoming less frequent, since, biochemical screening has become popular and, consequently, the diagnosis of the disease has been made in asymptomatic patients presenting with mild hypercalcemia. Objectives: The aim of this study is to review about primary hyperparathyroidism, comprising epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Methods: The databases Pubmed, Guidelines and UpToDate were searched electronically using the descriptors primary hyperparathyroidism; PTH in English and Portuguese. Discussion

and Conclusion: It is a disease of varied clinical manifestations, most patients diagnosed are asymptomatic and have only laboratory findings, while some affected have exacerbated manifestations such as nephrolithiasis, cardiac arrhythmia and central nervous system dysfunction. Therefore, surgical intervention is controversial because it is the only definitive treatment available, and not all affected patients would benefit from intervention, since most of them will not develop manifestations of the disease.

Keywords: primary hyperparathyroidism, hyperparathyroidism, PTH.

1 INTRODUÇÃO

O paratormônio (PTH), juntamente com o calcitriol e o fator de crescimento de fibroblastos são os três principais hormônios calciotrópicos que modulam a homeostase do cálcio e do fosfato. A regulação constante do cálcio ionizado sérico é realizada pelo PTH, por meio da estimulação da reabsorção tubular renal de cálcio e da reabsorção óssea.^{1,5}

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é caracterizado pela regulação anormal do PTH, resultando em uma hipersecreção do hormônio que não condiz com as concentrações séricas do cálcio. Diante disso, as manifestações clínicas, de maneira geral, refletem as consequências do excesso de cálcio circulante e do aumento da reabsorção óssea.¹

Com a popularização das triagens bioquímicas, cada vez menos o HPTP se apresenta como uma doença sintomática descoberta através de manifestações clínicas exacerbadas como nefrolitíase e anormalidades ósseas. A maioria dos pacientes diagnosticados são assintomáticos e apresentam hipercalcemia leve.²

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo é revisar sobre o hiperparatireoidismo primário, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

3 MÉTODOS

Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores hiperparatireoidismo primário; HPTP nos idiomas inglês e português. Foram utilizados apenas publicações de livre acesso e estudos com relevância clínica até os dias atuais.

4 DESENVOLVIMENTO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é caracterizado pela regulação anormal da secreção de paratormônio (PTH) pelo cálcio na glândula paratireoide, um dos três principais hormônios calciotrópicos que modulam a homeostase do cálcio e do fosfato, sendo os outros dois o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) e o fator de crescimento de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23). O resultado é uma hipersecreção de PTH em relação à concentração sérica de cálcio. Os achados experimentais avançaram na nossa compreensão da fisiopatologia e das causas do hiperparatireoidismo primário. ¹

A incidência do HPTP pode ocorrer em qualquer idade, evidencia-se que a grande maioria dos casos ocorram em pacientes com idade acima de 50 a 65 anos. As mulheres são duas vezes mais acometidas que os homens, fato esse, provavelmente, explicado pelo aumento da reabsorção óssea que se segue ao climatério que revelaria a hiperatividade da glândula paratireoide. ¹

As concentrações séricas de cálcio ionizado são normalmente mantidas dentro de uma faixa estreita que é necessária para a atividade ideal dos processos fisiológicos regulados pelo cálcio. A regulação minuto a minuto da concentração de cálcio ionizado é alcançada através de um sistema homeostático regulado através do PTH. O hormônio é secretado quase instantaneamente em resposta a reduções séricas de cálcio iônico, que são detectadas pelo receptor sensível ao cálcio (CaSR) na superfície das células da paratireoide. ¹

O aumento na liberação do PTH media a concentração do cálcio por meio da estimulação da reabsorção tubular renal de cálcio e da reabsorção óssea. A longo prazo, o PTH também estimula a conversão de calcidiol (25-hidroxitamina D) em calcitriol nas células tubulares renais, estimulando assim a absorção intestinal de cálcio, bem como a renovação óssea. ^{1,5}

O calcitriol retroage inibindo a secreção de PTH de duas maneiras, indiretamente através de sua ação calcêmica e diretamente através de uma ação inibitória direta na biossíntese de PTH e na proliferação de células paratireóides. ⁵

Entre as causas evidenciadas de HPTP destacam-se a exposição à radiação na cabeça e pescoço, em média 20 a 40 anos antes do desenvolvimento da doença em si. Foi relatado o desenvolvimento da patologia inclusive em pacientes que receberam radiação em condições benignas, ressaltando que o risco é dose-dependente. Há relatos que sugerem também a associação entre a terapia de iodo radioativo e o desenvolvimento subsequente da doença. Além disso, diversos defeitos genéticos ou cromossômicos que

se relacionam às células do tecido anormal da paratireoide, que compreendem adenomas ou carcinomas, podem cursar com o desenvolvimento do hiperparatireoidismo.¹

As seguintes condições patológicas foram encontradas com hiperparatireoidismo, adenomas únicos, que são responsáveis por até 80 a 90% dos casos de hiperparatireoidismo, hiperplasia multiglandular, três ou mais adenomas representando 6% dos casos e adenomas duplos em 4% dos casos aproximadamente, além dos carcinomas da paratireoide que representam não mais que 1 a 2% dos casos de HPTP.¹

Além das condições patológicas, algumas são as condições associadas à doença, como as raras formas hereditárias de hiperparatireoidismo, pacientes que persistem com hipercalcemia após cessar o uso de tiazídicos e um possível efeito de hiperparatireoidismo leve induzido pelo lítio, porém este ainda não é muito elucidado.¹

Anos atrás, a apresentação clínica do hiperparatireoidismo era de doença renal ou esquelética sintomática com hipercalcemia moderada ou grave. Hoje em dia, a apresentação clínica mais comum do hiperparatireoidismo primário é a hipercalcemia assintomática detectada pela triagem bioquímica de rotina. Entretanto, a apresentação pode ser atípica e incluir um espectro de distúrbios na homeostase do cálcio, variando de hipercalcemia grave sintomática a HPTP normocalcêmicos.^{1,2}

Atualmente, testes de triagem bioquímicos que incluem medições de cálcio sérico são responsáveis pela identificação de pelo menos 80% dos pacientes com HPTP nos países ocidentais. Esses pacientes geralmente são assintomáticos e apresentam hipercalcemia leve e, às vezes, apenas intermitente. Na maioria dos pacientes assintomáticos, a concentração média de cálcio sérico é inferior a 1,0 mg/dL (0,25 mmol/L) acima do limite superior da faixa normal.²

Outro fenótipo de HPTP é o normocalcêmico, geralmente descoberto após evidência de baixa densidade óssea ou outras condições que podem ter níveis de PTH obtidos na ausência de hipercalcemia, uma condição difícil de caracterizar, uma vez que parte dos pacientes evoluem com desenvolvimento de hipercalcemia evidente, outros podem cursar com indicações de doença progressiva, como cálculos renais, hipercalciúria, perda óssea e fratura, mesmo sem elevações nos níveis séricos do cálcio.²

Foi estimado que 1 a 2% dos pacientes com HPTP leve não tratados evoluam com uma crise da paratireoide, uma condição rara caracterizada por hipercalcemia grave e sintomas marcantes de hipercalcemia, em particular, disfunção do sistema nervoso central.²

Os sintomas e sinais clássicos de HPTP, não muito frequentes atualmente, são conhecidos como “ossos, pedras, gemidos abdominais e gemidos psíquicos”. Eles refletem os efeitos combinados do aumento de PTH e hipercalcemia. Os sintomas no HPTP não estão necessariamente relacionados aos níveis séricos de cálcio, embora evidencie-se que são mais comuns em pacientes nos quais a hipercalcemia se desenvolve rapidamente. As manifestações da forma clássica incluem: osteíte fibrosa cística, nefrolitíase, fraqueza e fadiga decorrentes de uma síndrome neuromuscular caracterizada por atrofia das fibras musculares do tipo 2 e distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo sintomas de letargia, humor deprimido, interação social diminuída e disfunção cognitiva.²

Diversas são as manifestações clínicas citadas na literatura, algumas delas ainda sugestivas, sendo evidenciadas por alguns estudos e outros não. Entre elas destacam-se: diminuição da densidade mineral óssea, nefrolitíase assintomática, hipercalciúria, nefrocalcinose, insuficiência renal crônica, anormalidades na função tubular renal, hipertensão, arritmia, hipertrofia ventricular, calcificação vascular e valvar, intolerância à glicose, diabetes tipo 2, hiperuricemia, gota e pseudogota com cristais de pirofosfato na articulação.²

Além de anormalidades no cálcio sérico, e no PTH, outros achados laboratoriais podem acompanhar o paciente com HPTP, como hipofosfatemia, concentrações de 1,25-dihidroxitamina D em limites superiores ou elevados, hipomagnesemia leve, acidose metabólica leve, anemia e gamopatia monoclonal.²

Diante de qualquer das manifestações clínicas em que a hipercalcemia esteja presente, o diagnóstico da HPTP se dá ao encontrar uma concentração da PTH francamente elevada. Quando o PTH está apenas minimamente elevado ou dentro da faixa normal (porém inadequadamente elevado para o paciente específico devido a hipercalcemia apresentada), embora haja raros casos de hipercalcemia hipocalciúria familiar, condição que possui esta apresentação clínica, o HPTP ainda continua sendo o diagnóstico mais provável.³

Já nos casos de HPTP normocalcêmico, fenótipo reconhecido pela primeira vez em 2009, para que o diagnóstico seja feito, certas condições devem ser atendidas. Em particular, os níveis de cálcio ionizado devem ser normais, e todas as causas secundárias de hiperparatireoidismo devem ser descartadas. A deficiência de vitamina D e a doença renal crônica são as causas mais comuns de hiperparatireoidismo secundário, no entanto,

os limites séricos precisos de 25-hidroxivitamina D e taxa de filtração glomerular estimada para defini-los não estão bem estabelecidos na literatura.³

Pacientes que possuem a apresentação sintomática da doença devem ser submetidos à cirurgia de paratireoidectomia. Esta é considerada a única terapia definitiva eficaz que cura a doença, diminui o risco de cálculos renais, melhora a densidade mineral óssea, pode diminuir o risco de fratura e melhorar modestamente algumas medidas de qualidade de vida. Estudos observacionais relatam uma redução acentuada na formação de cálculos renais após cirurgia bem-sucedida. Além disso, ao longo de um período de acompanhamento de 10 anos, todos os pacientes com história de nefrolitíase que não optaram pela paratireoidectomia tiveram progressão da doença. Assim, uma história de nefrolitíase é também considerada uma indicação clara para a cirurgia.^{6,7}

Se houver comorbidades, contraindicações ou explorações cervicais prévias malsucedidas que impeçam a cirurgia, ou se o paciente recusar a cirurgia, medidas preventivas e monitoramento adequado são importantes. Além disso, para esses pacientes que não podem ser operados e cuja indicação primária para cirurgia é hipercalcemia sintomática e/ou grave (particularmente aqueles em que a densidade óssea é normal), é sugerido o tratamento farmacológico com cinacalcete em vez de bisfosfonatos.⁷

A maior discussão é instaurada nos casos de HPTP assintomáticos, condição em que a cirurgia não é obrigatória. A maioria dos pacientes assintomáticos não apresenta progressão da doença, definida pelo agravamento da hipercalcemia, hipercalcúria, doença óssea e/ou nefrolitíase. No entanto, alguns indivíduos progridem e se beneficiariam do tratamento cirúrgico. Sendo assim, o principal objetivo é identificar potenciais pacientes assintomáticos que possuam risco de progressão da doença, além de indivíduos que possuam características que podem melhorar após a paratireoidectomia. Esses dois grupos de indivíduos provavelmente se beneficiaram da intervenção cirúrgica.⁷

As diretrizes do Quarto Workshop Internacional sobre Hiperparatireoidismo Primário Assintomático sugerem a intervenção cirúrgica em oposição à observação em pacientes que atendem a um dos seguintes critérios: concentração de cálcio sérico de 1,0 mg/dL (0,25 mmol/L) ou mais acima do limite superior do normal; densidade óssea no quadril, coluna lombar ou rádio distal que é mais de 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea; fratura vertebral assintomática prévia; taxa de filtração glomerular estimada <60 mL/min; cálcio urinário de 24 horas > 400 mg/dia (> 10 mmol/dia); nefrolitíase ou nefrocalcinose por radiografia, ultrassonografia ou TC; idade inferior a 50 anos.

Entretanto, pacientes com HPTP assintomático que não atendem aos critérios de intervenção cirúrgica ainda podem optar pela paratireoidectomia por ser a única terapia definitiva.^{4,7}

Se a cirurgia não for recomendada, então é apropriado recomendar medidas preventivas de suporte com monitoramento adequado. Pacientes assintomáticos que não são submetidos à cirurgia requerem monitoramento de longo prazo para agravamento da hipercalcemia, insuficiência renal e perda óssea. O desenvolvimento de qualquer um desses achados indica progressão da doença e necessidade de intervenção cirúrgica. Monitoramos o cálcio sérico e a creatinina anualmente e a densidade óssea a cada um ou dois anos. Se ocorrer progressão da doença, sugere-se a cirurgia.⁷

Várias medidas preventivas devem ser recomendadas aos pacientes não submetidos à cirurgia, incluindo as seguintes: evitar fatores que possam agravar a hipercalcemia, se possível, incluindo terapias com diurético tiazídico e/ou carbonato de lítio, depleção de volume, repouso prolongado ou inatividade e dieta rica em cálcio (> 1.000 mg/dia); incentivar a atividade física para minimizar a reabsorção óssea; incentivar a hidratação adequada para minimizar o risco de nefrolitíase; manter uma ingestão moderada de cálcio. Uma dieta pobre em cálcio pode levar a aumentos adicionais na secreção de PTH e pode agravar a doença óssea. No entanto, em pacientes com altas concentrações séricas de calcitriol, a ingestão recomendada de cálcio demonstrou exacerbar a hipercalcemia ou a hipercalcúria. Assim, a restrição moderada de cálcio é provavelmente justificada quando a concentração sérica de calcitriol é alta; manter ingestão moderada de vitamina D para manter um nível sérico de 25-hidroxivitamina D de pelo menos 20 ou 30 ng/mL (50 ou 75 nmol/L). A deficiência de vitamina D estimula a secreção de PTH e a reabsorção óssea e, portanto, é deletéria em pacientes com HPTP.⁷

Ainda há debates sobre o tratamento assintomático do HPTP em pacientes assintomáticos. Embora a paratireoidectomia melhore as manifestações clínicas de uma forma geral e evite a progressão da doença e, por isso, é amplamente defendida por profissionais da área, alguns profissionais argumentam que o manejo não cirúrgico para esses indivíduos possa ser benéfico pela baixa frequência de progressão da doença nesses pacientes e pela capacidade de tratar, se necessário, com terapias alternativas para evitar um procedimento invasivo.⁷

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, trata-se de uma patologia que, cada vez mais, vem sendo diagnosticada incidentalmente e que pode culminar em diversos desfechos desfavoráveis se a doença não for conduzida de forma adequada. Por se tratar de um distúrbio no mecanismo de regulação da homeostase do cálcio e fosfato, as manifestações sistêmicas são diversas, muitas delas graves como é o caso das arritmias, nefrolitíase e distúrbios neuropsiquiátricos. Há muito debate no que diz respeito à cirurgia, único tratamento definitivo para a HPTP, nos pacientes assintomáticos visto que as decisões são baseadas em risco de progressão da doença.

REFERÊNCIAS

1. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH; Andrew Arnold, MD. **Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism.** UpToDate. Abril 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-etiology-of-primary-hyperparathyroidism?search=hiperparatireoidismo&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5#H76602906
2. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH; Shonni J Silverberg, MD. **Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations.** UpToDate. Agosto 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-clinical-manifestations?search=hiperparatireoidismo&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
3. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH; Shonni J Silverberg, MD. **Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and-evaluation?search=hiperparatireoidismo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
4. John P Bilezikian, Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, John T Potts Jr. **Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop.** PubMed. Agosto 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162665/>
5. Michael Mannstadt, MD. **Parathyroid hormone secretion and action.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-secretion-and-action?search=hiperparatireoidismo&topicRef=2038&source=see_link#H2043020932
6. S J Silverberg, E Shane, T P Jacobs, E Siris, J P Bilezikian. **A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.** PubMed. Outubro 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10528034/>
7. Shonni J Silverberg, MD; Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH. **Primary hyperparathyroidism: Management.** UpToDate. Agosto 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-management?search=hiperparatireoidismo&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2