



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**HIPERPARATIROIDISMO EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por

**Jéssica Hortelão Guia**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro de 2021**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**HIPERPARATIROIDISMO EM MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por

**Jéssica Hortelão Guia**

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

**Prof. Doutor Carlos Zagalo**

**Setembro de 2021**



## **DEDICATÓRIA**

“Viver é como andar de bicicleta: É preciso estar em constante movimento para manter  
o equilíbrio.”

**ALBERT EINSTEIN**



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer por me terem acompanhado nesta jornada:

Ao meu orientador, Professor Doutor Zagalo, por me ter ajudado e encaminhado sempre da melhor maneira e com o maior entusiasmo neste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz por estes cinco anos que vão ficar para sempre na minha memória.

À minha mãe e irmã, por tudo o que fizeram por mim nestes últimos 5 anos, todo o esforço, dedicação e por terem estado sempre lá para mim.

À minha família por me ter dado todo o apoio que precisei e por terem sempre estado ao meu lado.

Aos meus amigos e namorado por todos os momentos, risos e memórias que vou sempre guardar no meu coração.

Aos meus parceiros de *box*, por uma viagem e crescimento juntos nestes anos.



## **RESUMO**

Em Medicina Dentária, a saúde oral e sistêmica estão intimamente relacionadas, sendo necessário um equilíbrio entre ambas para alcançar a homeostasia. As glândulas paratiroideias são descritas como um órgão essencial, contudo, caso haja um excesso de estimulação da mesma, ou seja, um aumento da liberação da hormona paratiroideia (PTH), o funcionamento harmonioso do organismo vai ser comprometido.

O Hiperparatiroidismo é um distúrbio das glândulas paratiroideias que gera uma desregulação da hormona paratiroideia (PTH). Esta perturbação leva a um aumento da concentração de PTH no sangue, que se traduz no organismo sobre a forma de diversos sintomas, nomeadamente, hipercalcemia, fraqueza, dor e edema nos ossos, poliúria, dor abdominal, obstipação, náuseas, vômitos, depressão e delírio. A sua etiologia é diversificada, subdividindo este em três tipos: Primário, Secundário e Terciário.

A nível de anomalias na cavidade oral, podemos encontrar associadas a esta patologia: obliteração da câmara pulpar, alterações na erupção, perda de dentes, má oclusão, perda parcial da lâmina dura, sensibilidade à percussão e mastigação, mobilidade. Além disso, podemos encontrar manifestações como o tumor castanho da maxila ou da mandíbula, calcificação dos tecidos moles, sialolitíase decorrente da hipercalcemia, tórus mandibular, entre outros.

Na área da Medicina Dentária, é importante saber identificar as manifestações orais recorrentes desta condição, de forma a obter um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.

O objetivo deste trabalho é fornecer uma revisão sobre a fisiopatologia e as manifestações orais decorrentes do hiperparatiroidismo e dar a conhecer as características das suas diferentes manifestações para um melhor diagnóstico, por parte do médico dentista.

**Palavras-chave:** Paratiroide; Hiperparatiroidismo; Manifestações orais; Dentista.



## **ABSTRACT**

In Dentistry, oral and systemic health are closely related, requiring a balance between them to achieve homeostasis. The parathyroid glands are affected as an essential organ, however, if there is an excess stimulation of the same, that is, an increase in the release of parathyroid hormone (PTH), the harmonious functioning of the body will be compromised.

Hyperparathyroidism is a disorder of the parathyroid glands that causes dysregulation of parathyroid hormone (PTH). This disorder leads to an increase of the concentration of PTH in the blood, which can be reflected in the body in the form of various symptoms, such as hypercalcemia, weakness, pain and swelling of the bones, polyuria, abdominal pain, constipation, nausea, vomiting, depression and delirium. Its etiology is diverse, subdividing it into three types: Primary, Secondary and Tertiary.

Regarding the level of anomalies in the oral cavity, we can find associated with this pathology: obliteration of the pulp chamber, changes in the eruption, loss of teeth, malocclusion, partial loss of the lamina dura, sensitivity to percussion and chewing, mobility. In addition, we can find manifestations such as brown tumor of the maxilla or mandible, soft tissue calcification, sialolithiasis resulting from hypercalcemia, mandibular torus, among others.

In the field of Dentistry, it is important to know how to identify the recurrent oral manifestations of this condition in order to have an early diagnosis and proper treatment. The objective of this paper is to provide a review of the pathophysiology and oral manifestations of hyperparathyroidism and to make known the characteristics of its different manifestations for a better diagnosis by the dentist.

**Keywords:** Parathyroid; Hyperparathyroidism; Oral manifestations; Dentist



## ÍNDICE GERAL

<b>I-INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>II-DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>17</b>
1. Glândulas Paratiroideias.....	17
1.1 Embriologia.....	17
1.2 Anatomia.....	18
1.3 Histologia.....	19
1.4 Fisiologia.....	19
1.4.1 Importância do cálcio e do fosfato.....	19
1.4.2 Hormona Paratiroideia (PTH) .....	20
2. Alterações na fisiologia das glândulas paratiroideias.....	23
2.1 Hiperparatiroidismo.....	23
2.1.1 Hiperparatiroidismo Primário.....	24
2.1.1.1. Etiologia.....	24
2.1.1.2 Classificação.....	26
2.1.1.3 Manifestações.....	28
2.1.1.4. Diagnóstico.....	33
2.1.1.5. Tratamento.....	36
2.1.2 Hiperparatiroidismo Secundário.....	41
2.1.2.1 Etiologia.....	41
2.1.2.2 Diagnóstico.....	46
2.1.2.3 Manifestações.....	48
2.1.2.4 Tratamento.....	51
2.1.3 Hiperparatiroidismo Terciário.....	56
2.1.3.1 Etiologia.....	57
2.1.3.2 Manifestações.....	57

2.1.3.3 Tratamento.....	59
3. Manifestações orais do hiperparatiroidismo.....	62
3.1 Alterações dos tecidos duros.....	62
3.2 Alterações dentárias.....	64
3.3 Alterações dos tecidos moles.....	65
3.4 Alterações nas glândulas salivares.....	66
3.5 Tumor Castanho.....	67
3.6 Síndrome do Tumor Hiperparatiroidismo da Mandíbula.....	70
3.7 Síndrome de Saggliker.....	71
4. Diagnóstico radiográfico no consultório.....	75
5. Manejo do paciente com Hiperparatiroidismo no consultório.....	76
<b>III. CONCLUSÃO.....</b>	<b>79</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>81</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Desenvolvimento embriológico das glândulas paratiroideias. Adaptado de Balasubramanian, 2020.....	17
<b>Figura 2:</b> Percurso embrionário das glândulas paratiroideias inferiores. Adaptado de Scharpf et al., 2016.....	19
<b>Figura 3:</b> Percurso embrionário das glândulas paratiroideias superiores. Adaptado de Scharpf et al., 2016.....	19
<b>Figura 4:</b> Relação sigmoidal inversa entre o cálcio ionizado sérico e a produção e libertação da PTH. Adaptado de Tageldin & Martin, 2020.....	21
<b>Figura 5:</b> Inibição da libertação da PTH após ativação do recetor de cálcio. Adaptado de McPhee & Ganong, 2011.....	21
<b>Figura 6:</b> Biossíntese da PTH no interior das células das paratiroideias. Adaptado de McPhee & Ganong, 2011.....	21
<b>Figura 7:</b> Fisiologia da ação da hormona paratiroideia nos ossos. Adaptado de Gracitelli et al., 2002.....	22
<b>Figura 8:</b> Fisiologia da ação da hormona paratiroideia. Elaboração própria.....	23
<b>Figura 9:</b> Manifestação renal do HPTP: nefrocalcitose. Adaptado de Prospero et al., 2008.. ..	29
<b>Figura 10:</b> Manifestação óssea do HPTP: osteíte fibrosa cística. Adaptado de Prospero et al., 2008.....	30
<b>Figura 11:</b> Algoritmo para o diagnóstico de HPTP. Adaptado de Taniegra, 2004.....	35
<b>Figura 12:</b> Mecanismo Fitopatológico do HPTS. Elaboração própria.....	46
<b>Figura 13:</b> Perda da lâmina dura, alteração do osso trabecular e aumento do espaço do ligamento periodontal. Adaptado de Doscas et al., 2017.....	63
<b>Figura 14:</b> Alteração do osso trabecular e desmineralização óssea. Adaptado de Doscas et al., 2017.....	63
<b>Figura 15:</b> Calcificação pulpar. Adaptado de Doscas et al., 2017.....	65
<b>Figura 16:</b> Epúlide das células gigantes. Adaptado de Wémeau & Cardot-Bauters, 2017.....	64
<b>Figura 17:</b> Tumor castanho: alteração da estrutura óssea da mandíbula Adaptado de Lajolo et al., 2020.....	68
<b>Figura 18:</b> Tumor castanho com envolvimento da mandíbula. Adaptado de Lajolo et al., 2020.. ..	68

<b>Figura 19:</b> Tumor castanho na mandibula. Adaptado de Wémeau & Cardot-Bauters, 2017.....	69
<b>Figura 20:</b> Fibroma ossificante da mandibula. Adaptado de du Preez et al., 2016.....	71
<b>Figura 21:</b> Tomografia.computorizada (corte sagital). Adaptado de Panezai et al., 2019.....	72
<b>Figura 22:</b> Visão frontal do paciente com S. Sagliker. Adaptado de Panezai et al., 2019. ....	72
<b>Figura 23:</b> Ortopantomografia de uma paciente com HPTP. Adaptado de: Rai et al., 2012.....	75
<b>Figura 24:</b> Ortopantomografia de uma paciente com HPTS. Adaptado de: Palla & Otto, 2017.....	76

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Diferenças Bioquímicas dos diferentes tipos de HPTP.....	27
<b>Tabela 2-</b> Manifestações Clínicas do HPTP.....	32
<b>Tabela 3-</b> Tratamento Farmacológico para o HPTP.....	40
<b>Tabela 4-</b> Manifestações Clínicas do HPTS.....	50
<b>Tabela 5-</b> Manifestações Clínicas do HPTT.....	58
<b>Tabela 6-</b> Manifestações Oraís do Hiperparatiroidismo.....	73



## **ÍNDICE DE SIGLAS**

**CaSr**-Recetor Sensível ao Cálcio

**DRC**-Doença Renal Crónica

**HPT**-Hiperparatiroidismo

**HPTP**-Hiperparatiroidismo Primário

**HPTS**-Hiperparatiroidismo Secundário

**HPTT**- Hiperparatiroidismo Terciário

**IRC**-Insuficiência Renal Crónica

**KDIGO**-*Kidney Disease- Improving Global Organization*

**MEN**-Neoplasia Endócrina Múltipla

**PS**- Paratiroidectomia Subtotal

**PT**-Paratiroidectomia Total

**PTH**- Hormona da Paratiroide

**PTX**-Paratiroidectomia

**QCT**-Tomografia Computadorizada Quantitativa

**VDR**-Recetor Específico da Vitamina D



## I-INTRODUÇÃO

Ao longo dos tempos, a evolução da Humanidade foi acompanhada pelo desenvolvimento e construção do conceito de saúde. Contudo, ao contrário da doença, é difícil encontrar uma definição de saúde homogênea (Lourenço et al, 2012).

A Organização Mundial de Saúde (1946), define saúde como “um estado de completo bem estar físico, mental e social e não só a ausência de afeções e enfermidades” (Johnson. Glick, Mbuguye, 2006).

A relação entre saúde oral e sistêmica é bidirecional e complexa (Johnson et al., 2006). Cada vez mais, o aumento da esperança média de vida tem acompanhado o aumento da prevalência de doenças endócrino-metabólicas que levam a alterações do sistema estomatognático. O papel do Médico Dentista é, então, contribuir para o seu diagnóstico precoce e tratamento adequado (Paraguassú et al., 2013).

As glândulas paratiroideias são responsáveis pela secreção da hormona paratiroideia (PTH), cuja função é regular a concentração plasmática de cálcio e fósforo no organismo, atingindo assim a homeostasia (Paraguassú et al., 2013).

Segundo a Associação Portuguesa de Insuficientes Renais, o fósforo combinado com o cálcio, ou ambos individualmente, têm uma importância acrescida em estruturas como os ossos, os dentes e para o correto funcionamento de várias células do nosso organismo (Campos, Leal, Cartaxeiro, 2016).

Contudo, na história, as glândulas paratiroideias foram ignoradas nos tratados de medicina, durante vários anos, sendo descritas pela primeira vez em 1850, pelo curador do Museu de História Natural de Londres, Sir Richard Owen, através de uma necropsia a um rinoceronte. Foi descrita como “uma estrutura glandular pequena, compacta, amarela, anexada à tiroide, no ponto de onde emergem as veias” (Toneto, Prill, Debbon, Furlan, Steffen, 2016).

Foi apenas em 1880 que um estudante de medicina sueco, Ivan Sandström, definiu de maneira definitiva a existência da paratireoide, através do seu trabalho “Descoberta de uma nova glândula no homem e em diversos mamíferos”. Nesta descoberta, dissecou cinquenta cadáveres e descreveu de forma detalhada a sua coloração, forma, análise microscópica e localização, usando esta última como referência para a sua denominação de paratiroides (Toneto et al., 2016).

As glândulas paratiroideias são constituídas por dois pares, um superior e um inferior, com origem na terceira e quarta bolsa braquial no embrião (McPhee & Ganong, 2011), usualmente localizadas junto à glândula da tiroide. (Fancy, Gallagher, Hornig 2010). Apresentam uma coloração desde cinza até amarelo acinzentado (McPhee & Ganong, 2011), dependendo do seu grau de vascularização e de tecido adiposo (Ruis et al., 2011).

Têm um crescimento progressivo até à terceira década da vida, alcançando uma massa média de 45mg no sexo masculino e 50mg no feminino, tendo o maior eixo 5mm (Prospero, Batista, Amary, Santos 2008).

As glândulas paratiroideias são descritas ainda como um órgão essencial, pois, caso haja excesso de estimulação das mesmas, ou seja, aumento da libertação de PTH, o funcionamento harmonioso do organismo vai ser comprometido (Palla, Burian, Fliefel, Otto, 2017).

O hiperparatiroidismo (HPT) é um distúrbio endócrino onde ocorre um aumento anormal dos níveis da hormona paratiroideia (PTH), havendo uma desregulação dos níveis de cálcio e fósforo no sangue. A causa mais comum, verificada em 80% dos casos, é a disfunção primária das glândulas devido a um adenoma (Toneto et al., 2016).

Este distúrbio pode ser dividido em três tipos: primário, secundário e terciário (Srivastava, Verma, Singh, Shivakumar, 2018).

- Hiperparatiroidismo primário: resulta de patologias nas glândulas paratiroideias (Srivastava et al., 2018);
- Hiperparatiroidismo secundário: é descrito como uma resposta à hipocalcemia, resultante de doenças renais crónicas, doenças gastrointestinais ou défice de vitamina D (Srivastava et al., 2018);
- Hiperparatiroidismo terciário: caso tenhamos um caso longo de hiperparatiroidismo, passa a denominar-se hiperparatiroidismo terciário (Srivastava et al., 2018).

Os efeitos sistémicos desta patologia foram descritos pela primeira vez em 1891, por Von Recklinghausen, e só mais tarde, em 1945, foi apresentado o primeiro caso de hiperparatiroidismo secundário, com consequências na mandíbula, por Weinmann.

Por fim, em 1966, foi apresentado o primeiro caso de hiperparatiroidismo primário com repercussões na maxila e na mandíbula (Palla et al., 2017).

Embora os efeitos deste distúrbio na cavidade oral tenham sido estudados, debatidos e descritos durante vários anos, ainda existem algumas lacunas e dúvidas em relação à sua causa e efeitos (Palla et al., 2017).

Os pacientes com hiperparatiroidismo tendem a ter um conjunto extenso de manifestações orais, sendo necessário uma especial atenção e precaução por parte do médico dentista (Leuştean, Ungureanu, Teodoriu, Grigorovici, Bahrim, Stadoleanu, 2019) em procurar incluir o hiperparatiroidismo no seu diagnóstico diferencial quando necessário (Palla et al., 2017).



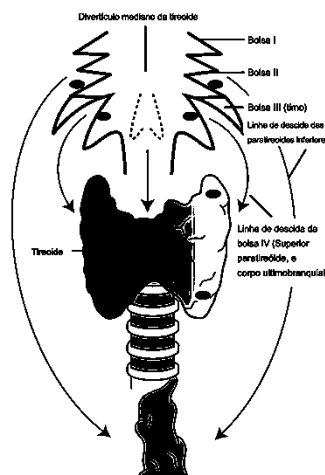
## II-DESENVOLVIMENTO

### 1. Glândulas Paratiroideias

#### 1.1 Embriologia

O estudo do desenvolvimento embrionário das paratireoides tem sido estudado desde 1930, de forma a obter uma melhor compreensão e respostas acerca dos distúrbios relacionados com a mesma (Peissig, Condie, Manley, 2018).

As paratireoides desenvolvem-se através do espessamento da endoderme dorsal da terceira e quarta bolsa faríngea, dando origem a dois conjuntos de glândulas bilaterais, por volta da quinta semana de vida (Peissig et al., 2018).



**Figura 1:** Desenvolvimento embriológico das glândula paratiroideias da terceira e quarta bolsas branquiais (Adaptado de Balasubramanian, 2020).

Inicialmente, o epitélio da porção dorsal da terceira bolsa faríngea dá origem às glândulas paratiroideias inferiores, enquanto a porção ventral se desenvolve para dar origem ao futuro timo, bilateralmente. Posteriormente, o timo migra até à região torácica, para se unir medialmente ao limite entre o pescoço e o tórax na futura região posterior do esterno, provocando uma perda da conexão e migração das glândulas paratiroideias inferiores até ao limite inferior do pescoço, ou seja, as glândulas paratiroideias inferiores separam-se do timo e deslocam-se até à superfície dorsal da glândula da tiroide (Campos, Susanibar, Carranza, 2015).

Por sua vez, cada porção dorsal da quarta bolsa faríngea dará origem às glândulas paratiroideias superiores (Peissig et al., 2018). Este par vai perdendo a ligação com a parede da faringe e sofre uma migração caudal curta, fixando-se na parede posterior da tiroide, acompanhando a região póstero-lateral dos lobos da tiroide (Scharpf et al., 2016).

## **1.2 Anatomia**

As glândulas paratiroideias localizam-se na face posterior da tireoide, adjacentes à cápsula. Apresentam uma coloração de cinza a amarelo acastanhado, um peso aproximado de 30 a 50 mg e medem cerca de 3 a 6 mm, tendo um crescimento progressivo até à terceira década de vida (Prospero et al., 2008; Toneto et al., 2016).

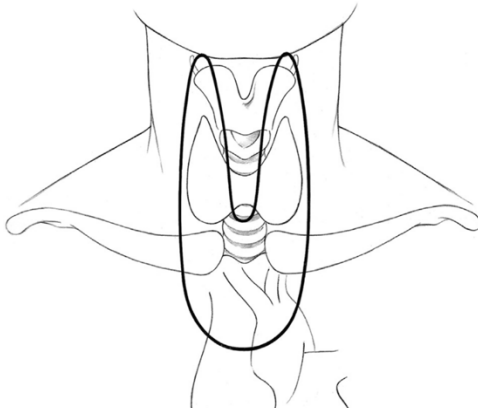
Cerca de 80% dos pacientes apresenta uma localização típica desta glândula e 84% tem duas superiores e duas inferiores, contudo, podem ocorrer algumas variações. No âmbito da localização, podem ser encontradas junto ao sulco traqueo-esofágico, na região retro-esofágica, no mediastino, dentro do timo ou da tireoide, na bainha carotídea ou numa posição cervical alta. Para além disso, cerca de 13% dos pacientes têm glândulas supranumerárias e 3% têm apenas três (Otmani & Bhatia, 2020; Xia et al., 2019).

Em cerca de 70% a 80% dos casos, as glândulas paratiroideias superiores e inferiores estão localizadas simetricamente no pescoço (Xia et al., 2019).

As glândulas paratiroideias superiores originam-se da quarta bolsa branquial, como referido anteriormente, e estão associadas à glândula da tireoide lateralmente (Scharpf et al., 2016). Cerca de 80% está localizado 1 cm acima da interseção entre a artéria tireóidea inferior e o nervo laríngeo, na parte posterior da cápsula tireóidea, em migração caudal, localizando-se, geralmente, nos dois terços superiores da tireoide, ao nível da articulação cricotiróidea da laringe (McPhee & Ganong, 2011; Mohebaty & Shaha, 2012).

Relativamente ao par inferior, este acompanha a deslocação caudal do timo e posiciona-se sobre ou perto do polo inferior da glândula tireoide, lateralmente à traqueia (McPhee & Ganong, 2011), sendo que cerca de 42% foram encontradas na superfície anterior ou postero-lateral do polo inferior da tireoide, 39% foram localizadas na região inferior do pescoço próximo do tecido tímico, 15% lateralmente à tireoide e apenas 2% contido no tecido tímico mediastinal (Mohebaty & Shaha, 2012).

O fornecimento sanguíneo das glândulas paratiroideias superiores é feito pela artéria tireóidea inferior e, por vezes, pela artéria tireoideia superior, enquanto que a inferior é irrigada pela artéria tireoideia inferior (McPhee & Ganong, 2011). A drenagem venosa é feita pelos plexos tiroidianos e a linfática é feita pelos gânglios linfáticos paratraqueais ou cervicais profundos. Por fim, a enervação é feita pelo nervo autónomo dos ramos da tireoide, dos gânglios simpáticos cervicais (Balasubramanian, 2020).



**Figura 2:** Percurso embrionário das glândulas paratiroideias inferiores (Adaptado de Scharpf et al., 2016).



**Figura 3:** Percurso embrionário das glândulas paratiroideias superior (Adaptado de Scharpf et al., 2016).

### 1.3 Histologia

As glândulas paratiroideias são compostas histologicamente por três tipos diferentes de células (McPhee & Ganong, 2011), sendo principalmente formada por cordões densos de células principais, agrupados em torno dos capilares. Acrescente-se ainda que o suprimento sanguíneo da glândula é suportado por um estroma fibroso (Balasubramanian, 2020).

Em primeiro lugar, temos as células principais que são responsáveis pela síntese e secreção da hormona paratiroideia (PTH). Apresentam um diâmetro pequeno, núcleos centrais e no seu estado ativo têm o reticulo endoplasmático proeminente e regiões do complexo de Golgi densas, pois são os locais onde é sintetizada e armazenada a PTH.

Além destas, temos as células claras que são células principais, com a diferença de terem o conteúdo aumentado de glicogénio (McPhee & Ganong, 2011). Por fim, as células oxifílicas, que são maiores do que as principais e aparecem após a puberdade, sendo que o seu número aumenta com o avançar da idade (McPhee & Ganong, 2011).

### 1.4 Fisiologia

#### 1.4.1 Importância do cálcio e do fosfato

No organismo, cerca de 99% do cálcio é encontrado nos ossos e nos dentes e o estando o restante 1% presente nos fluidos extracelulares, sobre a forma de cálcio ionizado, ligado à albumina. (McPhee & Ganong, 2011). Os níveis séricos normais de

cálcio são 2,2 a 2,6 mmol/l, sendo que este valor é equilibrado através de mecanismos homeostáticos (Tageldin & Martin, 2020).

O cálcio é responsável pela contração muscular, transmissão neuromuscular, coagulação sanguínea e regulação da atividade das enzimas ósseas (McPhee & Ganong, 2011).

Por outro lado, o fósforo está presente 85% nos ossos, como fosfato de cálcio, e é considerado um tampão intercelular e renal. Os níveis séricos de fósforo tendem a manter-se entre os 2,5 e 4,5 mg/dl, maioritariamente através de alterações na excreção renal deste (Tageldin & Martin, 2020).

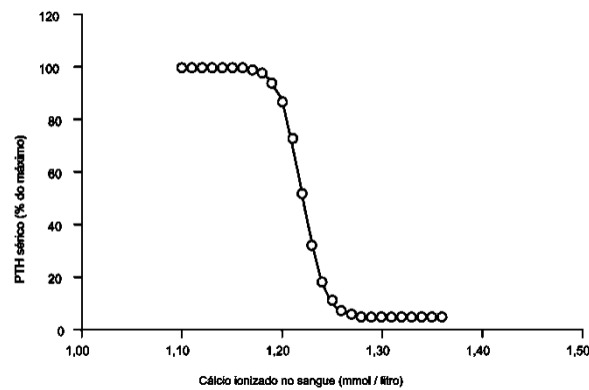
#### **1.4.2 Hormona Paratiroideia (PTH)**

As glândulas paratiroideias ajustam a quantidade de cálcio e de fósforo no organismo. Sendo as alterações na concentração de cálcio extracelular detetadas por um recetor acoplado à proteína G, designado recetor sensível ao cálcio (CaSR). Este encontra-se na superfície das células principais, responsáveis por sintetizar e secretar a PTH (Otmani & Bhatia, 2020; Pillai & Debono, 2020).

A hormona paratiroideia (PTH) trata-se de um polipéptido com 84 aminoácidos, sendo que apenas os 34 aminoácidos do N-terminal correspondem à sua parte ativa, tendo uma semi-vida de 4 a 5 minutos. A PTH é produzida nas glândulas paratiroideias, primeiramente como pré-pró-PTH, formado por 115 aminoácidos, e posteriormente é clivada sucessivamente dentro da célula, para formar a PTH madura. Esta forma é depois armazenada no interior de vesículas secretoras e libertada na circulação, quando necessária (Otmani & Bhatia, 2020; MCPhee & Ganong, 2011; Pillai & Debono, 2020; Tageldin & Martin, 2020).

A PTH é responsável pela rápida regulação dos níveis séricos de cálcio ionizado, dentro de uma faixa estreita, ou seja, concentrações baixas de cálcio extracelular levam a um aumento da secreção da hormona, enquanto um aumento do cálcio extracelular diminui a produção e libertação de PTH. A relação entre os dois é uma curva sigmoidal inversa (McPhee & Ganong, 2011).

A sua produção e libertação é controlada pelo recetor sensível ao cálcio (CaSR), presente na membrana das células principais das paratiroides. Este é ativado quando os valores de cálcio extracelular estão aumentados, o que leva, através das vias intracelulares

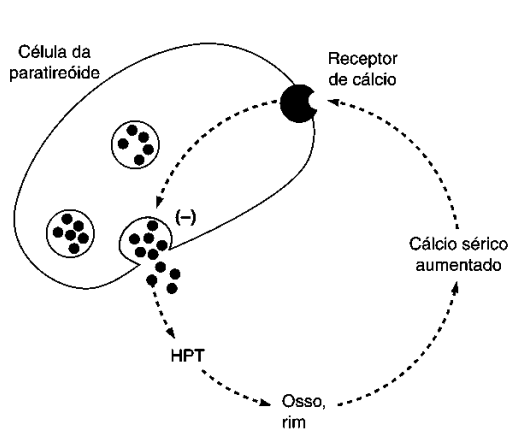


**Figura 4:** Relação sigmoidal inversa entre o cálcio ionizado no sangue e a produção e liberação da PTH (Adaptado de Tageldin & Martin, 2020).

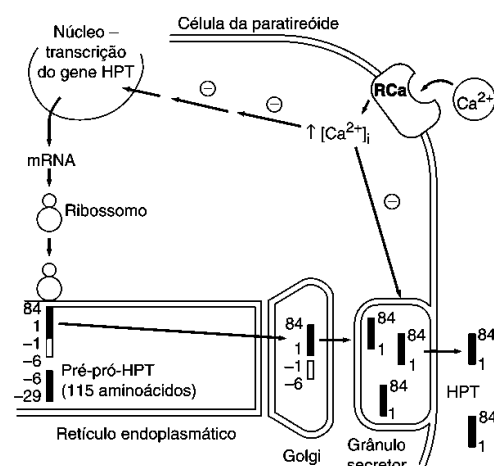
de transdução de sinal, à inibição da secreção da PTH e proliferação das células das paratiroides (McPhee & Ganong, 2011).

Após ser libertada, a PTH vai ter uma função direta nos ossos e nos rins e indireta no intestino (Pillai & Debono, 2020).

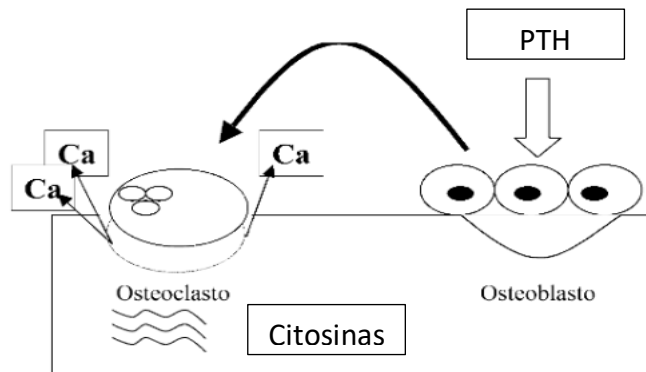
Nos ossos, vai ligar-se à membrana osteocítica, causando a liberação de cálcio do fluido ósseo que por sua vez, provoca, em minutos, um aumento dos níveis de cálcio sérico. De seguida, inicia-se uma fase mais lenta, no osso cortical, onde ocorre também liberação de cálcio, por meio dos osteoclastos (Pillai & Debono, 2020; Tageldin & Martin, 2020).



**Figura 5:** Inibição da liberação da PTH, após ativação do recetor de cálcio (Adaptado de MCPhee & Ganong, 2011).



**Figura 6:** Biossíntese da PTH, no interior da célula das paratiroides (Adaptado de MCPhee & Ganong, 2011).



**Figura 7:** Fisiologia da ação da hormona paratiroideia nos ossos (Adaptado de Gracitelli et al., 2002).

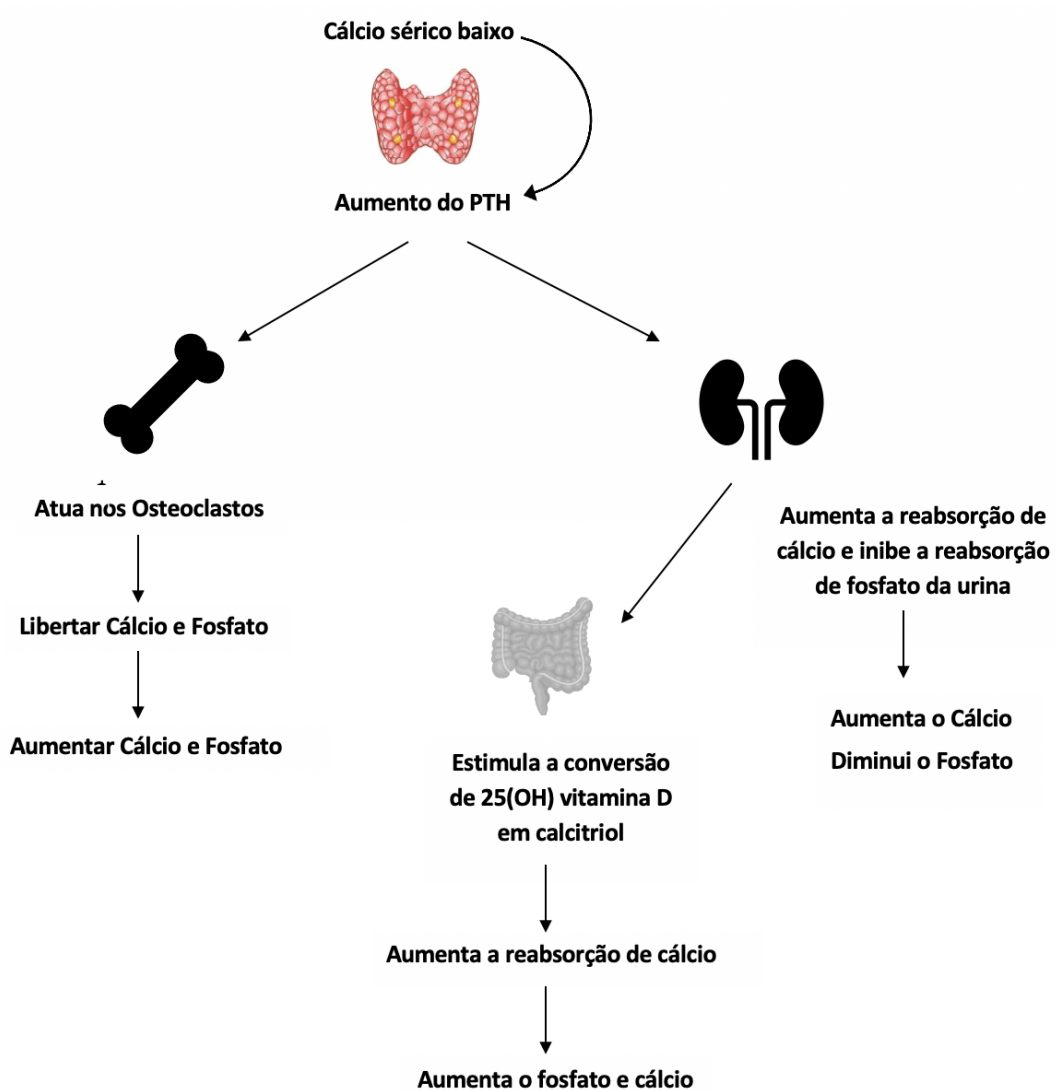
Nota-se que os osteoclastos não apresentam recetores para a PTH, pelo que a sua ativação é feita de forma indireta, através dos osteoblastos. A PTH liga-se a recetores presentes nos osteoblastos, promovendo a libertação de citosinas, que vão promover o aumento do número e atividade dos osteoclastos, levando assim ao aumento do cálcio sérico. Contudo, novos estudos têm provado que também é possível a ligação da PTH a osteoclastos imaturos (Pillai & Debono, 2020 ;Tageldin & Martin, 2020).

Nos rins, a PTH leva à reabsorção de cálcio na alça ascendente de Henle, no túbulo distal e no ducto coletor, e na diminuição plasmática de fósforo, através da inibição da reabsorção deste, no túbulo proximal e distal.

Além disto, a PTH aumenta a síntese de 1-alfa hidroxilase, nos túbulos proximais do rim, que vai converter a 25-hidroxivitamina D na sua forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D, também chamado de calcitriol, contribuindo para a elevação do cálcio sérico, através do aumento da absorção gastrointestinal de cálcio e fosfato pelo intestino delgado.

Por outro lado, promove a estimulação da diferenciação dos osteoclastos a partir das células estaminais, da produção de um feedback negativo nas paratiroides, que leva a uma diminuição da secreção de PTH e da inibição da 1-alfa hidroxilase no rim (Pillai & Debono, 2020; Tageldin & Martin, 2020).

Por fim, a PTH pode ser secretada de três maneiras distintas. Pode ter uma secreção tónica, dinâmica circadiana (com a maior quantidade secretada pela manhã e a menor à noite) e uma pulsátil, que parece ser estocástica (ocorrendo de forma



**Figura 8:** Fisiologia da ação da hormona paratiroideia. (Elaboração própria)

imprevisível, dez ou mais vezes por dia). A maior parte da hormona paratiroideia é secretada continuamente, ou seja, de forma tónica (Bilezikian, Bandeira, Khan, Cusano 2018).

## 2. Alterações na fisiologia das glândulas paratiroideias

### 2.1 Hiperparatiroidismo

As características anatómicas, fisiológicas e patológicas das glândulas paratiroideias foram apenas estudadas de forma mais aprofundada nos últimos 150 anos (Mallick & Chen, 2018).

A hormona paratiroideia (PTH) é responsável por controlar os níveis plasmáticos de cálcio ionizado. Em condições normais, uma diminuição da concentração de cálcio ionizado leva a um aumento dos níveis da PTH, de forma a restaurar as concentrações normais e, da mesma forma, o aumento leva à supressão dos seus níveis (Bilezikian et al., 2018; Marques & Moreira, 2020). O hiperparatiroidismo (HPT) resulta de uma hipersecreção da hormona PTH e pode ser dividido, de acordo com a sua causa, em três tipos: primário, secundário e terciário (Srivastava et al., 2018).

### **2.1.1 Hiperparatiroidismo Primário**

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma doença endocrinológica comum que resulta de uma perda do controlo homeostático da síntese e secreção da PTH. Esta alteração pode ocorrer devido a um aumento, por parte das células individuais das paratiroides, da secreção de PTH ou devido a um aumento da proliferação das células das paratiroides, com níveis de PTH secretados normais (Bilezikian et al., 2016; Torres & Martín, 2018).

Neste caso, trata-se de um distúrbio do metabolismo mineral, caracterizado pela presença de hipercalcemia, ou seja, níveis altos de cálcio sérico e níveis de PTH inadequadamente altos para o estado hipercalcémico (Bilezikian, 2018; Insogna & Pth, 2019).

A incidência e prevalência do HPTP tem aumentado nas últimas décadas e, embora possa variar por país e raça, é a terceira doença endocrinológica mais frequente. Tem maior prevalência no sexo feminino, geralmente pós-menopausa, de 4:1 em relação aos homens, e afeta 1 em 4 doentes por 1000 pessoas. Apresenta uma maior incidência na população idosa, entre os 50 e 60 anos, aumentando com a idade (Bilezikian, 2018; Mallick & Chen, 2018; Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

#### **2.1.1.1. Etiologia**

O HPTP ocorre, esporadicamente, em aproximadamente 85% a 90% dos casos, devido à presença do único adenoma benigno das paratiroides e, em cerca de 5% a 10%, devido a um envolvimento glandular múltiplo, ou seja, adenomas múltiplos (McPhee & Ganong, 2011; Bilezikian et al., 2016; Mallick & Chen, 2018; Torres & Martín, 2018; Insogna & Pth, 2019).

No geral, os adenomas costumam ser encapsulados e compostos por células principais, e cerca de 6% a 30% costumam ter uma localização ectópica (principalmente no timo). Os adenomas duplos tendem a surgir desde a forma embriológica, com ambas as glândulas anormais a desenvolver-se na mesma bolsa braquial (Machado & Wilhelm, 2019).

O HPTP esporádico também pode surgir, em 10% a 15% dos casos, devido a uma hiperplasia das glândulas, que se traduz no aumento das quatro glândulas, e, menos frequentemente, em 1% dos casos, devido a um carcinoma da paratiroide. O diagnóstico diferencial entre hiperplasia e adenomas múltiplos é complicado e geralmente requer o exame das quatro glândulas (McPhee & Ganong, 2011; Bilezikian et al., 2016; Mallick & Chen, 2018; Torres & Martín, 2018; Insogna & Pth, 2019).

Adicionalmente, a hiperplasia da paratiroide, em cerca de 5% a 10% dos casos, pode ocorrer como consequência de um distúrbio genético (origem sindrómica), limitado à glândula da paratiroide ou não, tais como neoplasia endócrina múltipla (MEN1, MEN2A e MEN 2B) e hiperparatiroidismo familiar isolado (Bilezikian et al., 2016; Torres & Martín, 2018; Machado & Wilhelm, 2019).

Por outro lado, o carcinoma da paratiroide é raro e maligno, sendo o seu diagnóstico considerado nos pacientes que apresentem uma hipercalcemia grave (cálcio > 14mg/dl) e uma massa cervical palpável, principalmente no sexo masculino. Por vezes, é difícil distinguir carcinomas de adenomas, a nível histológico, mas, no ato cirúrgico, os tumores malignos são mais firmes e a invasão vascular ou capsular, por parte das células tumorais, são um bom indicador de malignidade (McPhee & Ganong, 2011).

Fatores de risco individuais também têm sido associados ao HPTP, tais como a ingestão baixa de cálcio crónica, atividade física reduzida, alto peso corporal, hipertensão, história de exposição externa do pescoço na infância e terapia a longo prazo com lítio (diminuem a sensibilidade ao recetor do cálcio) e teazida (reduzem a excreção renal de cálcio) (Bilezikian et al., 2016; Bilezikian, 2018).

O HPTP pode ainda surgir, em 5% dos casos, devido a anomalias cromossómicas ou genéticas, tais como neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 1, 2A e 4, síndrome de hiperparatiroidismo, devido a um tumor mandibular, hiperparatiroidismo familiar isolado (HIF) e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) (Khan et al., 2017; Machado & Wilhelm, 2019).

Um estudo recente do National Institutes of Health encontrou mutações germinativas em 60% dos pacientes com história familiar positiva de HPTP. Os fatores de risco considerados para ter uma mutação deste tipo são a idade dos 45 anos ou menos, sexo masculino, doença poliglandular e carcinoma da paratireoide (Walker & Bilezikian, 2018). Nestes casos, uma história familiar detalhada é a ferramenta de diagnóstico mais importante, seguida, se necessário, de testes genéticos (Insogna & Pth, 2019).

### 2.1.1.2 Classificação

Ao longo do tempo, as características clínicas associadas ao HPTP foram mudando, em 80% a 90% dos casos de uma doença sintomática para uma doença assintomática, e por fim, para um novo tipo, o hiperparatiroidismo primário normocalcémico (Marques & Moreira, 2020)

#### – Sintomático

Entre 1930 e 1970, quando descoberto, o HPTP era considerado um distúrbio sintomático, com complicações esqueléticas e renais. Os sintomas desta patologia eram litíase renal, nefrocalcitose, doença óssea, fraqueza muscular proximal e sintomas de hipercalcemia. Radiologicamente, encontrava-se desgranulação da periferia do crânio, afilamento distal das clavículas, reabsorção óssea das falanges, quistos ósseos e tumores castanhos (Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018).

Nos dias de hoje, com o aumento dos rastreios ambulatoriais, a versão assintomática tornou-se maior e a sintomática menos frequente. A apresentação mais comum do HPTP sintomática é a *bones, stones, abdominal moans and phychic groans*, sendo mais prevalente nos países em desenvolvimento, devido à falta de rastreios nestes (Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018).

A crise hipercalcémica, é um sintoma prevalente neste tipo de HPTP. É uma emergência rara, caracterizada por calcemia sérica superior a 15mg/dl, associada à disfunção de múltiplos órgãos, principalmente disfunção do SNC, que pode levar a coma, manifestações renais (nefrolitíase), ósseas, cardíacas e digestivas (Torres & Martín, 2018).

A principal etiologia associada a estas crises é o HPTP, sendo a paratireoidectomia o tratamento definitivo após a crise, contudo, existe uma taxa de 7% de mortalidade associada a complicações de 7% (Torres & Martín, 2018).

– **Assintomático**

Na década de 1970, com o aumento da triagem bioquímica, a apresentação clínica mais comum de HPTP mudou de sintomático para assintomático, tal como referido anteriormente. O HPTP é definido como assintomático em pacientes com HPTP estabelecido por exames laboratoriais e com falta de sintomas ou sinais, normalmente atribuídos à hipercalcemia e à elevação da PTH. Apesar disto, os sinais mais comuns, embora não sendo os típicos, de HPTP assintomático são os de envolvimento renal e ósseo (Anastasilakis, Makras, Polyzos, Anastasilakis, 2019; Bilezikian, 2018; Bilezikian et al., 2018).

**Tabela 1**

*Diferenças Bioquímicas dos diferentes tipos de HPTP*

	Cálcio Sérico	PTH	Fosforo sérico	Cálcio na urina
HPTP sintomático	Aumentado	Aumentado ou inapropriadamente normal	Baixo ou normalmente baixo	Aumentado
HPTP assintomático	Aumentado (inferior ao HPTP sintomático)	Aumentado ou inapropriadamente Normal (inferior ao HPTP sintomático)	Baixo ou normalmente baixo	Aumentado (inferior ao HPTP sintomático)
HPTP normocalcémico	Normal	Aumentado (igual ou inferior ao HPTP sintomático)	Baixo ou normalmente baixo	Aumentado (igual ao HPTP sintomático)

– **Normocalcémico**

A variante normocalcémica do HPTP foi descrita, pela primeira vez, na primeira década do século XI. É caracterizada por níveis de cálcio total e ionizado sérico normais e níveis elevados de PTH, que não podem ser atribuídos a causas secundárias (Anastasilakis et al., 2019; Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018).

Normalmente, o HPTP normocalcémico é diagnosticado aquando numa avaliação laboratorial se encontra um valor reduzido da densidade mineral óssea, uma fratura ou um episódio de nefrolitíase. Embora as manifestações clínicas sejam mais leves do que no HPTP sintomático, grande parte dos casos sugere taxas altas de perda óssea, fraturas e nefrolitíase (Anastasilakis et al., 2019).

Por fim, estudos têm demonstrado que os pacientes com HPTP normocalcémico podem-se tornar hipercalcémicos ou manter o cálcio normal ao longo do tempo e continuar a ter níveis de PTH continuamente elevados (Anastasilakis et al., 2019; Marques & Moreira, 2020).

### **2.1.1.3 Manifestações**

A secreção excessiva de PTH e a conseqüente hipercalcemia levam a manifestações clínicas do HPTP, que podem afetar diversos órgãos, tipicamente os ossos e os rins. Embora menos comum, podem também surgir distúrbios cardiovasculares, metabólicos, sintomas neuropsiquiátricos, distúrbios cognitivos e manifestações neuromusculares, reumatológicas e gastrointestinais (Bilezikian, 2018; Marques & Moreira, 2020).

De um ponto de vista geral, a doença óssea e a nefrolitíase são diretamente atribuíveis ao aumento dos níveis de PTH, enquanto que a anorexia, obstipação, polidipsia, poliúria e náusea estão mais relacionadas à hipercalcemia (Machado & Wilhelm, 2019).

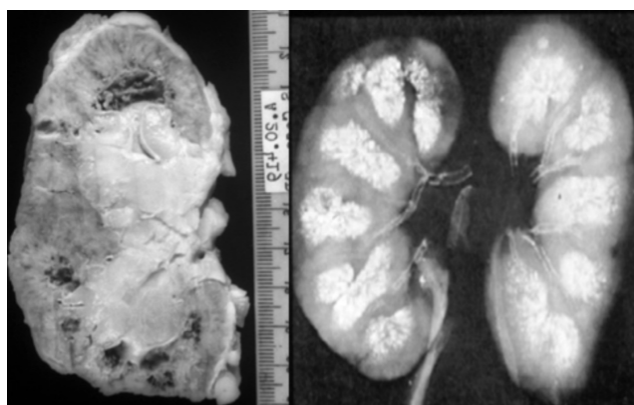
#### **– Renais**

Os sinais e sintomas derivados do envolvimento renal mais comuns no HPTP são a nefrolitíase, nefrocalcinose, hipercalcúria e função renal reduzida. Além disto, a presença de hipercalcemia pode levar a polidipsia e poliúria (Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018).

A hipercalcúria, definida como uma excreção aumentada de cálcio na urina (> 250 mg/dia para mulheres ou 300 mg/dia para homens), é uma complicação da HPTP, que leva muitas vezes à nefrolitíase. A nefrolitíase está presente em 15% a 20% dos casos de HPT e é a principal complicação renal em pacientes com esta condição. Contudo, não é possível prever quais os pacientes com HPTP que vão desenvolver esta patologia,

embora seja mais prevalente em jovens do sexo masculino (Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

Estes pacientes tendem a apresentar níveis mais elevados de cálcio na urina de 24 horas e níveis séricos de 1,25-di-hidroxitamina D. Além disto, a hipocitratúria (diminuição da excreção urinária de citrato) e hiperoxalúria (excreção urinária maior que 40-45 mg/dia de oxalato) também são fatores de risco para o aparecimento de nefrolitíase, nestes pacientes (Insogna & Pth, 2019; Marques & Moreira, 2020).



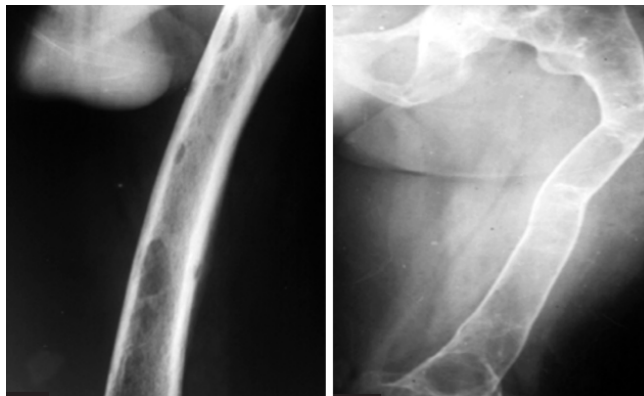
**Figura 9:** Manifestação renal do HPTP: Nefrocalcitose (Adaptado de Prospero et al., 2008).

#### – Ósseos

Os sinais e sintomas com envolvimento ósseo mais prevalentes são a osteodistrofia fibrosa, osteoporose de predominância cortical e fraturas (Machado & Wilhelm, 2019).

A doença óssea típica do HPTP era a osteodistrofia fibrosa, que se manifesta com dor óssea, deformidades ósseas, fraturas e fraqueza muscular. A nível radiográfico, eram identificadas lesões como quistos ósseos, lesões com aparência de “sal e pimenta” na abóbada craniana, tumor castanho e reabsorção e erosão subperiosteal no terço distal do rádio e falanges médias (Bilezikian, 2018; Marques & Moreira, 2020). Contudo, atualmente a sua incidência é inferior a 5%, pois em grande parte dos casos é diagnosticada antes do aparecimento das suas manifestações (Machado & Wilhelm, 2019).

A osteoporose é, atualmente, a apresentação mais comum e ocorre devido aos níveis aumentados de PTH, que causam um aumento da renovação ossea e, conseqüentemente, diminuição da densidade mineral óssea. Afeta mais os ossos ricos e



**Figura 10:** Manifestação óssea do HPTP: Osteodistrofia fibrosa (Adaptado de Prospero et al., 2008).

osso cortical, como o rádio a distal e o fêmur, contudo, um estudo recente demonstrou que o aumento da PTH afeta tanto o osso cortical como o trabeculado (Machado & Wilhelm, 2019).

Num estudo feito observou-se que 23% a 58% dos pacientes com HPTP tinham menos 80% de densidade óssea no fêmur e no rádio e 15% apresentavam osteopenia na coluna (Insogna & Pth, 2019).

As fraturas também são mais recorrentes nos pacientes com HPTP, sendo o seu risco 2 a 3 vezes maiores no terço distal do rádio, no quadril e nas vertebrae (Torres & Martín, 2018; Machado & Wilhelm, 2019).

As altas taxas de remodelação óssea, alterações na microarquitetura e uma qualidade óssea geral prejudicada contribuem para um aumento do risco de fratura (Insogna & Pth, 2019). Este risco está aumentado em mulheres com HPTP pós-menopausa, pois já têm um déficit de estrogénio (Machado & Wilhelm, 2019).

#### – Neuropsiquiátricos, neuromusculares e reumatológicos

Os distúrbios neuropsiquiátricos e neuromusculares são inespecíficos, contudo, estudos atuais indicam que podem ser decorrentes do aumento da PTH e da gravidade e velocidade da elevação dos níveis de cálcio sérico. A depressão, ansiedade, falta de memória e concentração, declínio cognitivo, fadiga, astenia e risco aumentado de morte são sintomas deste âmbito, encontrados em pacientes com HPTP (Insogna & Pth, 2019; Torres & Martín, 2018).

A literatura mostra uma prevalência mais alta destes sintomas em pacientes com HPTP e um maior declínio cognitivo em mulheres na pós-menopausa com HPTP, contudo, a realização, em ambos os casos, de uma paratireodectomia mostrou uma

melhoria dos mesmos (Marques & Moreira, 2020). No entanto, é difícil estimar a prevalência correta destes sintomas, devido à sua natureza subjetiva, podendo por vezes ser atribuídos a alterações hormonais, ao envelhecimento ou à presença de fadiga crónica (Machado & Wilhelm, 2019).

Por fim, podemos encontrar manifestações musculares e reumatológicas em pacientes com HPTP, em vários estudos. Os mais comuns são hiperuricemia, gota e pseudogota, com formação de cristais de pirofosfato nas articulações. Podemos ainda encontrar a presença de artralguas e mialgias que afetam os músculos proximais do ombro e da cintura pélvica, que podem ser confundidas com uma polimialgia reumática (Marques & Moreira, 2020).

#### – **Cardíacos**

A PTH tem influência no aparelho cardiovascular, havendo uma associação entre o HPTP e um risco de morte cardiovascular aumentado (Khan et al., 2017; Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

Por um lado, a PTH afeta direta e indiretamente os cardiomiócitos e a musculatura lisa, ligando-se aos recetores acoplados à proteína G, presentes nesses locais, podendo levar a uma hipertrofia ventricular. Além disto, foi observada uma correlação entre as concentrações de PTH e o aumento da massa ventricular esquerda, sendo mais comum a hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com HPTP (Torres & Martín, 2018).

Por outro lado, a hipertensão também é frequentemente encontrada. Uma explicação para tal, é que a PTH aumentada pode alterar as propriedades vasodilatadoras do endotélio vascular, através do desenvolvimento de aterosclerose e calcificações. Outra hipótese é que a hipercalcemia, para além de gerar um aumento das catecolaminas, aumenta a resposta endotelial a estas e ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que leva a uma vasoconstrição arterial periférica e aumento da volémia (Marques & Moreira, 2020).

Por fim, podemos encontrar outras manifestações cardíacas, tais como doença arterial coronária, calcificações valvulares e no miocárdio em pacientes sintomáticos com HPTP e hipercalcemia acentuada, e um risco vascular em pacientes diabéticos com HPTP (Khan et al., 2017; Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

– **Gastrointestinais**

Sintomas como obstipação, náuseas, dor abdominal e vômitos foram associados à hipercalcemia grave. O sintoma mais comum é obstipação e dor abdominal vagal em 30% dos pacientes, devido à diminuição da tonicidade intestinal, causada pela hipercalcemia sustentada (Machado & Wilhelm, 2019; Marques & Moreira, 2020).

Além disto, a hipercalcemia é considerada um fator de risco para a pancreatite (1% a 10%) e a úlcera péptica, visto que níveis séricos elevados de cálcio levam a uma

**Tabela 2**

*Manifestações Clínicas do HPTP*

Renais	Nefrolitíase (hipocitraturia e hiperoxalúria)
	Nefrocalcinose
	Hipercalcúria
	Perda da Função Renal
	Polidipsia (devido hipercalcemia)
	Poliúria (devido hipercalcemia)
Ósseos	Osteíte fibrosa cística
	Osteoporose
	Fraturas
Neuropsiquiátricos, neuromusculares e reumatológicos	Depressão e Ansiedade
	Falta de Memória e concentração
	Declínio Cognitivo
	Astenia
	Risco elevado de morte
	Hiperuricemia
	Gota e Pseudogota
Artralgias e Mialgias	

Cardíacos	Aumento do risco de morte cardiovascular
	Hipertrofia Ventricular (Esquerda)
	Hipertensão
	Doença Arterial Coronária
	Calcificações Vasculares/Miocárdio
Gastrointestinais	Obstipação
	Náuseas
	Vômitos
	Dor abdominal (vaga)
	Pancreatite
	Úlcera Péptica

redução da excitabilidade neuromuscular e da hipergastrinemia (Marques & Moreira, 2020).

#### 2.1.1.4. Diagnóstico

O HPTP é caracterizado por hipercalcemia e níveis elevados ou inadequadamente, normais de PTH, sendo o seu diagnóstico laboratorial simples e recorrente. Na maioria dos casos, é diagnosticado em regime ambulatorio, em pacientes assintomáticos, por medição do cálcio de rotina (Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

Após a descoberta em ambulatorio de níveis elevados de cálcio sérico, a hipercalcemia deve ser confirmada. Para isso, devemos proceder à repetição das medições do cálcio sérico total e, se necessário, ajustado à albumina, ou, em situações específicas, do cálcio ionizado. Fazemos este ajuste pois o cálcio total é afetado pelas proteínas séricas (principalmente a albumina), o que pode alterar os valores reais (Taniegra, 2004; Khan et al., 2017).

Além disto, também devemos medir os níveis de 25-hidroxivitamina D, pois a deficiência de D ocorre frequentemente em pacientes com HPTP e pode mascarar a hipercalcemia, havendo um aumento dos níveis de cálcio, anormalmente baixos para esta condição, após a reposição de vitamina D (Marques & Moreira, 2020).

Por sua vez, quando a hipercalcemia é diagnosticada, devemos fazer um diagnóstico definitivo relativo à sua causa, visto que esta pode ter como etiologia o HPTP ou ser a primeira manifestação de uma neoplasia maligna. As próximas causas mais comuns de hipercalcemia, em adultos, são hipercalcemia hipocalciúrica familiar e certos medicamentos, como a hidroclorotiazida ou lítio (Khan et al., 2017; Torres & Martín, 2018).

Para este diagnóstico definitivo devemos realizar exames de segunda ou terceira geração dos níveis de PTH e, após a realização destes, podemos obter três resultados:

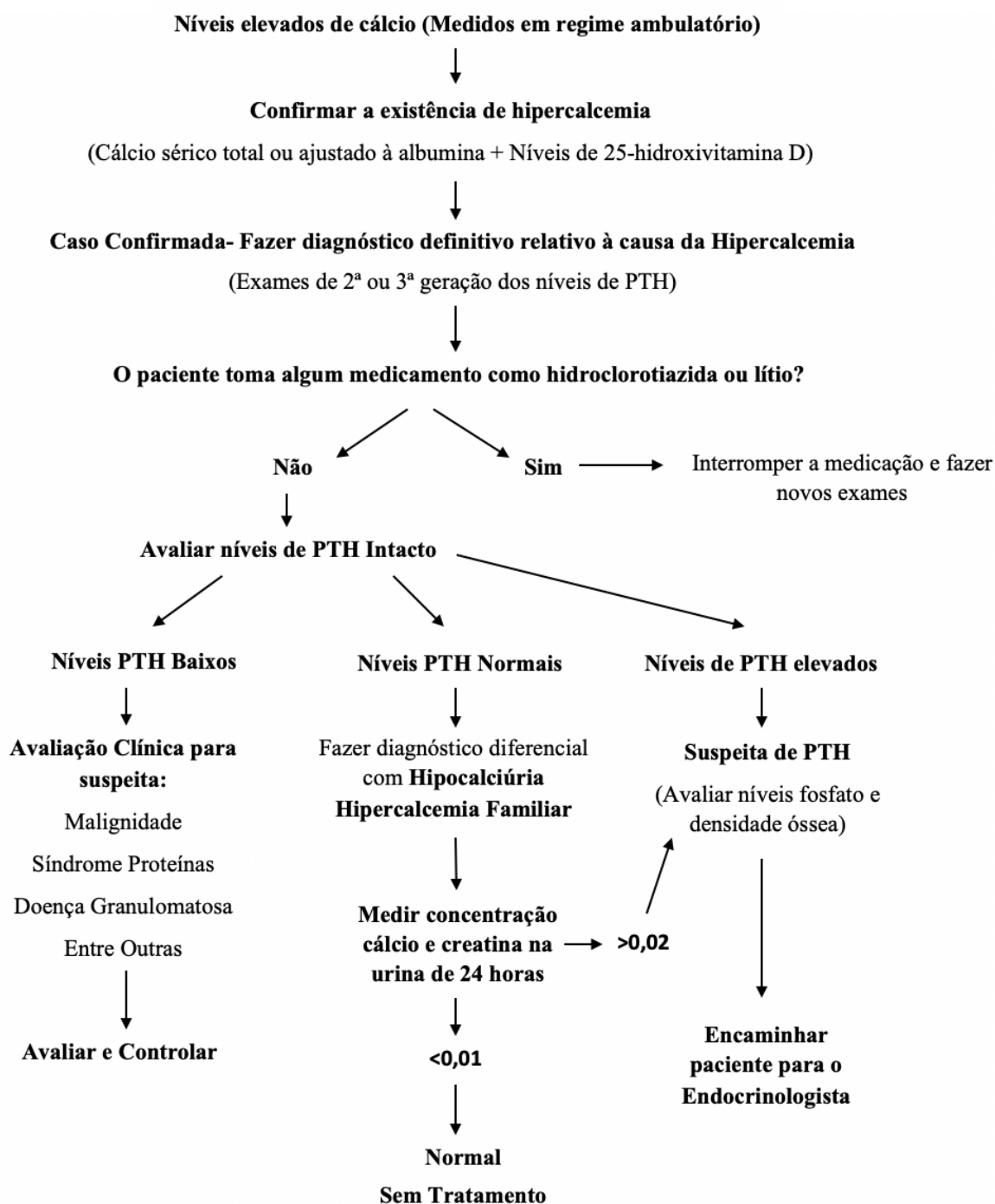
- Níveis de PTH baixos: nestes casos, devemos fazer uma avaliação clínica para suspeitada de malignidade, síndrome de proteínas, doenças granulomatosas, entre outras (Taniegra, 2004; Bilezikian et al., 2016);
- Níveis de PTH normais: nestes casos, devemos fazer um diagnóstico diferencial com a hipercalcemia hipocalciúria familiar (HHF), através da medição do cálcio ou do coeficiente entre a concentração de cálcio e creatina na urina de 24h, visto que os pacientes com HHF apresentam hipocalciúria e os pacientes com HPTP apresentam níveis normais ou aumentados (Taniegra, 2004; Bilezikian et al., 2016);
- Níveis de PTH aumentados: devemos suspeitar de HPTP, no entanto, devemos verificar os níveis de fósforo (geralmente diminuído) e a densidade óssea (Taniegra, 2004; Bilezikian et al., 2016);

No caso de um paciente com HPTP com níveis de cálcio normais, níveis de PTH aumentados e densidade óssea baixa, devemos suspeitar de HPTP normocalcémico. No entanto, devemos procurar excluir outras causas para o aumento do PTH, e repetir as análises ao cálcio sérico ionizado, que devem ter valores normais neste caso (Anastasilakis et al., 2019; Marques & Moreira, 2020).

Por fim, podem ser realizadas algumas análises complementares como marcadores de reabsorção óssea (telo-peptídeo N e C), marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina, N-propeptídeo tipo I de procolágeno e osteocalcina), perfil de análise risco cálculo (fosforo sérico, oxalato, sódio, ácido úrico, sulfato e níveis de citrato) e função

renal. Todos os parâmetros acima tendem a estar aumentados, excluindo o fósforo sérico, que está diminuído (Bilezikian et al., 2016)

Após uma confirmação bioquímica do HPTP, o estudo imagiológico deve passar pela medição da densimetria óssea, principalmente da zona da espinha lombar, anca e 1/3 distal do rádio, em todos os pacientes. Além disso, deve ser considerada a realização de



**Figura 11:** Algoritmo para o diagnóstico de HPTP (Adaptado de Taniegra, 2004).

uma ecografia (rins e trato urinário), em pacientes com suspeita de nefrolitíase e nefrocalcitose (Bandeira et al., 2014).

Contudo, o estudo imagiológico é mais utilizado com o intuito de identificar os candidatos adequados para a paratiroidectomia minimamente invasiva (Nies, 2017).

#### **2.1.1.5. Tratamento**

##### **– Cirúrgico**

Durante muitos anos, a exploração cervical bilateral foi o tratamento tradicional de escolha para o HPTP. Esta técnica requer uma exploração completa do pescoço, com identificação das quatro glândulas e excisão das anormais (Mallick & Chen, 2018).

O procedimento é bem tolerado e a taxa de cura é de 95%. Contudo, tem alguns riscos como sangramento pós-operatório, lesão do nervo laríngeo, danos da traqueia ou esófago, hipocalcemia, transitória ou permanente, e infecção (Mallick & Chen, 2018).

Com os recentes avanços tecnológicos, o tratamento cirúrgico de preferencial para estes casos passou a ser a paratiroidectomia (PTX), através de uma técnica minimamente invasiva. Esta técnica permitiu uma redução dos tempos operatórios, menor morbidade e taxas altas de cura (Mallick & Chen, 2018; Marques & Moreira, 2020).

Em 2003, realizou-se a conferência de consenso do National Institutes of Health, que fez referência a certos grupos de pacientes que devem ser encaminhados para a realização de uma paratiroidectomia, sendo eles: pacientes com menos de 50 anos, hipercalcemia (1 mg/dl acima do normal), história de hipercalcemia com risco de vida, depuração da creatina reduzida em 30%, níveis de cálcio na urina de 24h > 400mg/dl; nefrolitíase ou nefrocalcinose, osteodistrofia fibrosa, osteoporose (massa óssea > 2D) e doença sintomática, embora essas recomendações se aplicassem mais a pacientes assintomáticos (Bilezikian, 2018; Insogna & Pth, 2019; Machado & Wilhelm, 2019).

Contudo, a PTX é a única cura definitiva para estes casos e, devido a isso, deve ser recomendada a qualquer paciente com HPTP, tenha este sintoma ou não (Machado & Wilhelm, 2019). A PTX pode ser realizada em pacientes que não tenham nenhuma das indicações acima descritas, desde que não tenham contraindicações e que o endocrinologista, cirurgião, e o paciente concordem (Bilezikian, 2018). Para além disso, é recomendada pelo *American Association of Endocrine Surgeons* a pacientes com HPTP e sintomas neurocognitivos e neuropsiquiátricos (Machado & Wilhelm, 2019).

A paratiroidectomia minimamente invasiva é, maioritariamente, realizada sob anestesia loco-regional e é dependente de uma localização pré-operatória precisa. Além disto, deve ser complementada por ferramentas intraoperatórias, incluindo a monitorização do PTH e localização orientada por rádio (Mallick & Chen, 2018).

As glândulas paratiroideias estão localizadas nos quatro pólos da glândula tiroide, no entanto, podem ser encontradas noutros locais, tornando difícil a sua localização. De forma a combater esta dificuldade, apareceu o estudo da localização pré-operatória, falada anteriormente, para conseguir localizar o tecido das paratiroides anormal (Khan et al., 2017).

A localização pré-operatória é feita, a maior parte das vezes, por ecografia. É um método altamente sensível, não invasivo e barato. A cintigrafia Tc-sestamibi também é usada e é o método de eleição para a identificação de glândulas anormais. Além destas, a tomografia computadorizada e tomografia computadorizada quadrimensional são usadas em casos de suspeita de hiperplasia glandular (Machado & Wilhelm, 2019). O uso destas técnicas aumentou a taxa de sucesso das cirurgias para mais de 95% (Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018).

Além destas técnicas, também foram adicionadas, tal como falado anteriormente, algumas ferramentas intraoperatórias, de forma a melhorar o sucesso das mesmas (Mallick & Chen, 2018). A medição intraoperatória do PTH é indicada e deve diminuir até 50%, dez minutos após extração do adenoma. Além disso, é necessário garantir uma quantidade de vitamina D pré-operatória adequada, de forma a facilitar o controlo do cálcio, após cirurgia, e evitar o *hungry bone syndrom* (Marques & Moreira, 2020).

A síndrome do osso com fome ou “*hungry bone syndrom*” pode ocorrer em pacientes com uma doença óssea extensa. Embora seja um efeito adverso raro, e o uso de bifosfanatos pré-operatório possa reduzir a sua incidência, esta síndrome ocorre devido a uma hipocalcemia rápida e profunda, associada à hipofosfatemia e hipomagnesemia com níveis baixos de PTH. Requer acompanhamento pós-operatório e passa pelo manejo de altas doses de calcitriol, cálcio e em caso de níveis vitamina D baixos, calcitriol (Marques & Moreira, 2020).

Após a realização da PTX, ocorre uma normalização da calcemia, eliminação do risco de litíase, aumento da densidade óssea e diminuição do risco de fratura (Torres & Martín, 2018).

Além disso, ocorre uma resolução das insónias, diminuição da dispepsia e dos sintomas neuropsiquiátricos, diminuição risco doença aterosclerótica e cardiovascular (Mallick & Chen, 2018).

Atualmente, foram propostas novas abordagens cirúrgicas, tais como a PTX com abordagem lateral focada, mais indicada para glândulas paratiroideias, mais orientadas para posterior, e que evita etapas iniciais típicas de mobilização da tiroide, estratégias abertas, endoscopias e até mesmo cirurgias vídeos assistidas, de forma a minimizar a dor e a cicatrização. Surgiu assim a paratireoidectomia vídeo assistida, minimamente invasiva (Mallick & Chen, 2018).

Para finalizar, o HPTP tende a desaparecer definitivamente após cirurgia, tendo apenas uma taxa de recidiva de 4% em pacientes com adenoma duplo, 1,3% pacientes com um único adenoma e 2,2% em caso de hiperplasia (Mallick & Chen, 2018).

- **Prognóstico com e sem cirurgia**

A nível ósseo, os pacientes não submetidos a cirurgia apresentam índices bioquímicos estáveis, podendo ocorrer um aumento do cálcio sérico em 13 a 15 anos. A densidade média óssea tende a permanecer constante até ao 8º ano, contudo, após este tempo, a densidade do colo do fémur e do terço distal do rádio começam a baixar, tornando-se mais evidente entre 10º e 15º ano (Bilezikian, 2018).

Os pacientes submetidos a cirurgias tiveram uma normalização dos índices bioquímicos e melhoria da densidade óssea, primeiro na coluna lombar, seguida por melhorias no quadril e no terço distal do rádio, e diminuição de fraturas (Bilezikian, 2018).

A nível renal, nos pacientes não submetidos a cirurgia, os níveis de creatina sérica e de cálcio na urina tendem a ficar estáveis ao longo dos tempos, no entanto, o reaparecimento de cálculos renais é recorrente (Bilezikian, 2018). Os pacientes sujeitos a cirurgia apresentam uma redução de cálcio na urina e de cálculos renais, embora o risco permaneça maior do que na população em geral (Khan et al., 2017). Adicionalmente, uma cirurgia bem sucedida previne um declínio renal em pacientes com doença renal crónica, e parece haver uma relação de preditor entre a função renal pré-cirúrgica e a função renal pós-cirurgia (Khan et al., 2017)

A nível neuromuscular e neuropsiquiátrico, também foram encontradas melhorias pós-cirurgia (Machado & Wilhelm, 2019). Contudo, sintomas como pseudogota e sinovite, causada pela deposição de cristais de pirofosfato de cálcio, foi relatada após a PTX, embora o seu mecanismo de ação não seja claro (Walker & Bilezikian, 2018).

#### **– Farmacológico**

Alguns pacientes não são candidatos ao tratamento cirúrgico ou não o querem fazer. Nestes casos, o tratamento passa por um protocolo de monitorização, que inclui testes semestrais do cálcio sérico e PTH, medições anuais de cálcio na urina, conforme clinicamente indicado, e exames de imagem esquelética e renal (Bilezikian, 2018; Torres & Martín, 2018; Insogna & Pth, 2019).

Além disto, inclui a correção dos baixos níveis de cálcio e das respetivas consequências do HPTP nos diferentes órgãos alvo, através de: terapia de reposição hormonal (usado com mais frequência nas mulheres), bifosfonatos e medicamentos que atuam nos CaSRs das paratiroides, chamados de calcimiméticos (Torres & Martín, 2018).

Por um lado, de forma a reduzir os valores de cálcio, na hipercalemia, podemos usar cinacalcet. O cinacalcet é um agente calcimimético que reduz os níveis de cálcio sérico e PTH. Atua como modelador alostérico nos CaSR, aumentando a sua sensibilidade ao cálcio extracelular e reduzindo, assim, os níveis de PTH sérico e a reabsorção tubular renal de cálcio, em pacientes com HPTP. Além disso, são observadas melhorias na densidade óssea, embora reduzida (Khan et al., 2017, Torres & Martín, 2018; Marques & Moreira, 2020).

De forma a melhorar a densidade óssea e prevenir fraturas por fragilidade, devemos associar ao cinacalcet uma terapia anti-reabsortiva. Os bifosfanatos e a terapia de reposição hormonal mostraram melhorar a densidade óssea e reduzir os marcadores químicos da renovação óssea nestes pacientes (Khan et al., 2017).

Adicionalmente, ainda dentro da terapia anti-reabsortiva, o alendronato mostrou melhorar a densidade óssea da coluna lombar no HPTP normocalcémico, sem alterações do cálcio sérico, e o raloxifeno foi associado a melhorias da densidade óssea. A terapia com estrogénio, em mulheres pós-menopausa, também diminui a renovação óssea, a excreção de cálcio na urina e melhorou a densidade óssea das mesmas (Khan et al., 2017;

Bilezikian, 2018). Contudo, atualmente, a administração de zoledronato (4mg em infusão IV) é o procedimento de eleição (Torres & Martín, 2018).

Por outro lado, também é necessário corrigir a desidratação e aumentar a excreção renal de cálcio. A desidratação deve ser corrigida através de uma reposição de volume, com uma solução salina isotônica (3-5l/dia). Os diuréticos de ansa, mais especificamente a furosemida, costumam ser combinados com a hidratação, para aumentar a excreção de cálcio na urina, contudo, não devem ser usados antes de corrigir a hipovolêmia, de forma a evitar um colapso circulatório (Torres & Martín, 2018).

**Tabela 3**

*Tratamento Farmacológico para o HPTP*

Redução valores cálcio	Cinacalcet
	Bifosfanatos
Melhorar densidade óssea e prevenir fraturas	- Alendronato - Zoledronato Terapia com Estrogénio
	Solução salina
Corrigir a desidratação e aumentar a excreção renal cálcio	Diuréticos de Ansa - Furosemida - Hidroclorotiazida
Corrigir a Deficiência de Vitamina D	Suplementos de Vitamina D

Em adição, um estudo recente avaliou o uso de hidroclorotiazida na hipercalcúria e hipercalcemia, em pacientes com HPTP, que não realizaram cirurgia e com doses entre 12,5mg e 25mg houve uma redução dos níveis de cálcio na urina e PTH, sem alteração do cálcio sérico. Sendo este um potencial tratamento conservador para reduzir a hipercalcúria e cálculos renais (Marques & Moreira, 2020).

Por fim, a deficiência e insuficiência de vitamina D ocorre em muitos pacientes com HPTP, sendo necessário a sua reposição até aos seus níveis ideais (>50 nmol /L)

A suplementação com vitamina D mostrou ser segura e eficaz na redução dos níveis de PTH, sem efeito no cálcio sérico (Khan et al., 2017).

### **2.1.2 Hiperparatiroidismo Secundário**

A incidência e prevalência da insuficiência renal crónica (IRC) tem aumentado, afetando cerca de 5 a 10% da população mundial. Além disto, a IRC é considerada a causa mais frequente de hiperparatiroidismo secundário (HPTS) (Cunningham, Locatelli, Rodriguez, 2011; Plas, Noltes, Ginhoven, Kruijff, 2020).

O HPTS é uma doença multifatorial, complexa e compensatória, causada como resposta a um comprometimento da função renal. Nesta patologia, encontramos valores de PTH elevados, cálcio diminuído, fatores de crescimento de fibroblastos aumentados e hiperfosfatemia. Além disso, em caso de exposição crónica a estes fatores, podemos ter presente hiperplasia das glândulas paratiroideias (Portillo & Ortiz, 2017).

#### **2.1.2.1 Etiologia**

Na IRC, o rim começa a perder a sua capacidade de absorver o cálcio, eliminar o fósforo e produzir calcitriol (diminuindo a absorção de cálcio no intestino), devido à diminuição da sua massa e função. Com o progredir da condição, começamos a observar a presença de hiperfosfatemia, menor capacidade de produção de calcitriol, diminuição da concentração sérica de cálcio e aumento do fator de crescimento de fibroblastos que, no seu conjunto, leva as glândulas paratiroideias a produzir e secretar mais PTH e, consequentemente, ao HPTS (Messa, 2019; Plas et al., 2020).

#### **- Retensão de fósforo (P)**

A diminuição da excreção renal leva a um aumento da retenção de fósforo. Este aumento atua como uma das principais causas de HPTS, em pacientes com doença renal crónica (DRC), através de mecanismos diretos e indiretos (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Em 1996, foi demonstrado que o fósforo estimula diretamente a secreção de PTH das glândulas paratiroideias, ou seja, um aumento da concentração de fósforo sérico aumenta a secreção de PTH (Font, Rios, Martin, 2019; Mizobuchi, Ogata, Koiwa, 2019; Plas et al., 2020).

Além disto, também foram descritos alguns mecanismos indiretos, como a relação inversa entre os níveis séricos de fósforo e cálcio, ou seja, concentrações altas de fósforo podem induzir uma diminuição do cálcio, devido à formação de sais de fosfato de cálcio, levando as glândulas paratiroideias a produzir mais PTH (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Também podemos ter em conta o efeito inibitório do fósforo na enzima CYP27B1 (envolvida na síntese do calcitriol), que leva a menores concentrações de calcitriol, sendo este responsável por inibir a secreção e síntese de PTH. Nota-se ainda o possível efeito estimulador do fósforo na produção do fator de crescimento de fibroblasto-23, que também estimula a produção de PTH. Altas concentrações de fósforo mostraram ainda reduzir a expressão do recetor sensível ao cálcio nas paratiroideias, fazendo com que este não identifique as alterações séricas de cálcio, não modificando, assim, a produção de PTH (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

#### **- Deficiência de vitamina D**

A vitamina D tem várias funções no nosso organismo, sendo a principal manter a saúde óssea, através do aumento da absorção intestinal de cálcio, e reduzir a formação e secreção de PTH, contudo pacientes com DRC tendem a ter uma redução da biodisponibilidade da vitamina D (Messa & Alfieri, 2019).

Esta redução pode estar relacionada com uma síntese diminuída da mesma, devido à perda progressiva da massa do rim, com a inibição da CYP27B1, responsável pela síntese do calcitriol, ao aumento do catabolismo, devido ao aumento da CYP24A1 (enzima que catalisa reações de hidroxilação, que levam à degradação do calcitriol), à redução da disponibilidade da vitamina D nativa e à redução da captação da forma inicial da vitamina D, pelas células tubulares proximais (Messa & Alfieri, 2019).

Por outro lado, também foi observado uma redução no recetor específico da vitamina D (VDR), na glândula da paratireoide, em pacientes com HPTS, e uma alteração na capacidade de ligação do calcitriol ao VDR, quando presentes alterações urémicas (Messa, 2019; Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017)

No entanto, ainda não está claro se esta redução do VDR é um fator causal e de progressão do HPTS, ou se é uma consequência das alterações que ocorrem nos estágios mais graves do HPTS (Messa & Alfieri, 2019).

Em alguns estudos, foi observado, no desenvolvimento de formas mais graves de HPTS na DRC, a presença de polimorfismos do gene VDR, confirmando que este influencia a gravidade do HPTS. Pessoas com genótipo BB e Bb mostraram ter um nível de gravidade inferior do que os com o genótipo bb, pois apresentam uma redução da atividade transcricional do gene VDR e têm uma maior instabilidade do mRNA, que afeta o efeito inibitório da vitamina D, na secreção e síntese de PTH (Messa & Alfieri, 2019).

Por fim, o calcitriol (forma ativa da vitamina D) é um regulador negativo da função das paratiroides. Este pode atuar através de uma ação direta nos recetores específicos das paratiroides, ou indiretamente, através do aumento do cálcio sérico, ao desencadear uma maior absorção intestinal deste. Além disso, ainda reduz a proliferação das células da paratireoide, através da supressão de fatores de transcrição e crescimento (Messa, 2019; Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Assim sendo, alterações nesta forma ativa da vitamina D levam a alterações na produção e regulação do PTH, havendo um aumento da mesma, e estimulação da proliferação das células das paratiroides (Messa, 2019; Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

#### **- Diminuição da sensibilidade ao cálcio**

Foi demonstrado que as células das paratiroides conseguem reconhecer mudanças mínimas de cálcio, através de recetores de membrana sensíveis ao cálcio, controlando assim a libertação e síntese da PTH. Ou seja, um reconhecimento por parte destes de um aumento do cálcio sérico tende a inibir a secreção de PTH. Contudo, no HPTS, a sensibilidade da glândula paratireoide ao cálcio é modificada (Messa, 2019; Mizobuchi et al., 2019).

A hipocalcemia presente no HPTS é resultante de vários fatores, como uma diminuição da absorção intestinal de cálcio, devido aos baixos níveis calcitriol, uma maior resistência óssea à ação do PTH e precipitação de CaHPO<sub>4</sub>, devido ao aumento da concentração de fosfato (Portillo & Ortiz, 2017)

Os pacientes com DRC e HPTS tendem a ter uma menor expressão do CaSR no tecido da paratireoide. Este acontecimento faz com que haja um aumento da resistência das paratiroides ao efeito inibitório do cálcio, o que requer concentrações mais elevadas de cálcio para atingir o seu efeito inibitório. Além disto, uma expressão reduzida do CaSR

leva a um aumento da potência de proliferação celular e tem uma forte associação com a progressão do HPTS (Messa, 2019; Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Adicionalmente, foram encontrados alguns fatores relacionados com esta menor expressão do CaSr. Foram identificados VDRE's, em promotores do gene CaSr, o que nos leva a crer que o calcitriol modula a transcrição do CaSr, regulando assim a sua expressão (Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Por outro lado, o fósforo também influencia a expressão do CaSr, visto que um aumento do fósforo, na DRC, leva a um aumento da progressão do HPTS que, por sua vez, leva a uma diminuição de CaSr (Mizobuchi et al., 2019).

Por último, visto haver uma relação entre o aumento da proliferação das células das paratiroides e a diminuição da expressão do CaSr, podemos assumir que fatores associados à proliferação das células das paratiroides regulam a expressão do gene CaSr (Mizobuchi et al., 2019).

### **-Alterações no sistema FGF23**

O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) pertence à família dos fatores de crescimento de fibroblastos. Podemos encontrar a expressão deste fator em diversos tecidos, contudo, é principalmente secretado pelos tecidos ósseos, através dos osteoblastos e osteoclastos (Messa, 2019; Oliveira & Moysés, 2010).

O funcionamento da FGF23 apenas é possível se esta se ligar a um dos quatro recetores da família de FGF, em que atuam como cofatores os proteoglicanos de heparan sulfato e a proteína Klotho. Estes cofatores têm como função aumentar a afinidade dos recetores com a FGF23 (Oliveira & Moysés, 2010).

Nas paratiroides, existe um complexo Klotho, receptor 1 de FGF, o que promove que a FGF23 tenha um efeito nestas. O FGF23 atua como inibidor da produção e libertação de PTH. Além disso, o FGF23 atua no controlo do fósforo, aumentando a sua excreção renal, através da redução da reabsorção do mesmo, no túbulo proximal, e a diminuição da produção de calcitriol ativa, nos túbulos renais, que, por sua vez, vai diminuir a absorção intestinal de fósforo (Messa, 2019; Oliveira & Moysés, 2010).

Em conclusão, o sistema FGF23/Klotho está também envolvido no sistema de regulação dos níveis de fosfato (Oliveira & Moysés, 2010).

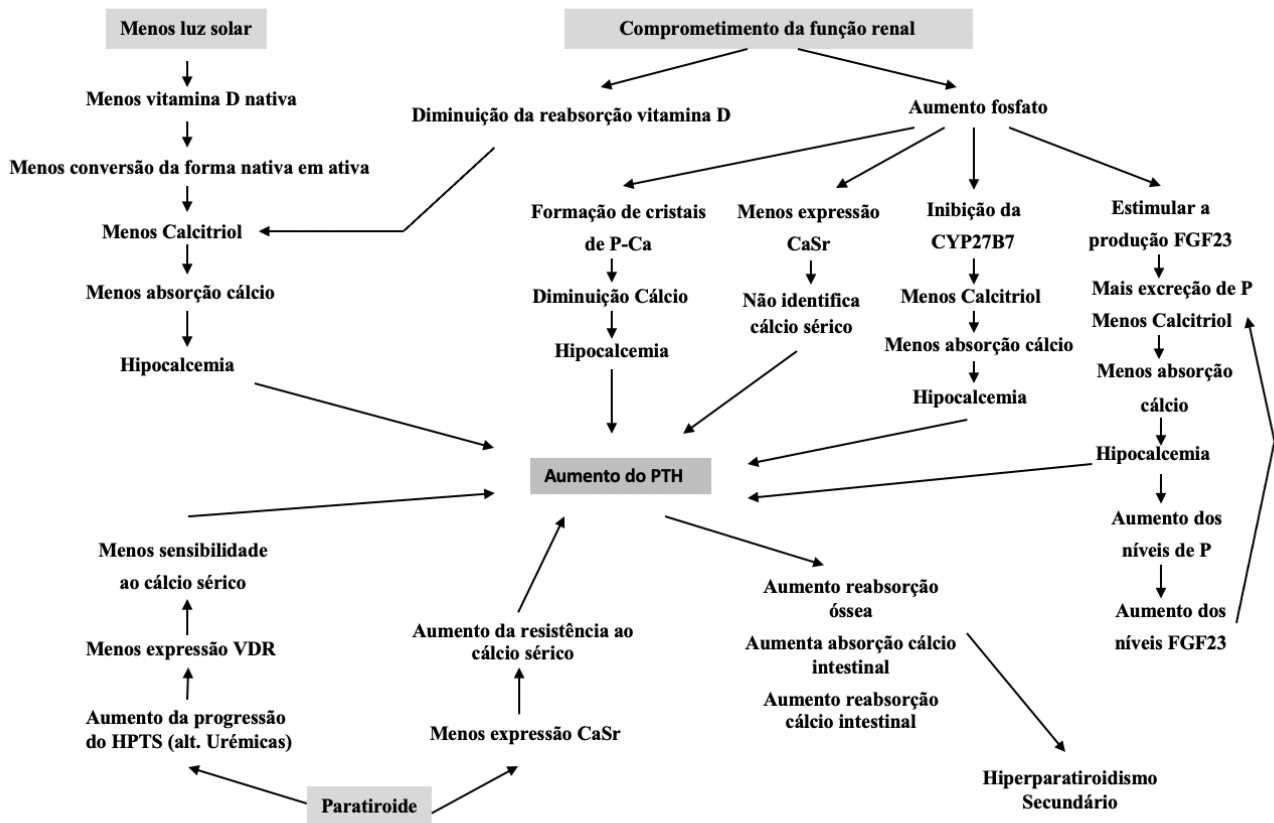


Figura 12 – Mecanismo Fisiopatológico do HPTS. (Elaboração própria)

As alterações no sistema FGF23 começam quando os pacientes com IRC têm um aumento do fosfato sérico e, de forma a aumentar a fosfatúria e equilibrar a redução da filtração glomerular de fosfato, ocorre um aumento da FGF23, conforme o declínio progressivo da função renal (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Com a progressão da IRC e a redução da massa renal funcional, o FGF23 e a PTH deixam de compensar os valores de fósforo e consequente aumento dos níveis séricos deste induz um acréscimo dos valores de FGF23 e PTH (Portillo & Ortiz, 2017)

Relativamente à PTH, uma exposição constante de FGF23 na glândula da paratiroide promove a proliferação da mesma e compromete a ação inibitória do FGF23 na síntese de PTH, promovendo assim a sua secreção (Mizobuchi et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

### **2.1.2.2 Diagnóstico**

#### **-Bioquímico**

No diagnóstico bioquímico do HPTS, é comum encontrar um aumento dos níveis de PTH, uma diminuição do cálcio sérico e ainda um aumento do FGF-23 e do fósforo (Ferreira, 2008).

A hipocalcemia está presente em pacientes com DRC, devido à diminuição dos níveis de calcitriol, diminuição da ingestão de cálcio, retenção de fósforo e resistência à PTH. Esta avaliação é feita através da medição dos níveis de cálcio sérico ionizado (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

A hiperfosfatemia, consequente da retenção de fósforo, também é um parâmetro a avaliar nestes pacientes. Na fase inicial de IRC, em que a função renal está parcialmente mantida, temos níveis normais ou baixos de fósforo, devido à diminuição da síntese de calcitriol, que vai diminuir a absorção intestinal de fósforo, e um aumento dos níveis de PTH, que aumentam a fosfatúria. Porém, com o avançar desta patologia, ocorre um aumento dos níveis de fósforo, devido ao comprometimento da função renal e resistência ao efeito da FGF-23 (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

Além disso, pacientes com DRC têm um déficit de calcitriol. Contudo, a avaliação deste parâmetro não mostra grande utilidade e tem sugerido alguma discussão, embora seja sugerido um controlo dos valores de vitamina D e, no caso de insuficiência, a sua reposição (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

Os níveis de PTH também devem ser avaliados através de ensaios de terceira geração. A PTH, que circula no sangue, é constituída por PTH intacta, e fragmentos N- e C- terminal, contudo, apenas a forma intacta parece ter uma ação agonista e antagonista. Pacientes com IRC tendem a ter uma diminuição da relação entre estas duas formas de PTH, contudo, ainda existe alguma dúvida sobre qual o melhor ensaio para medir a PTH intacta e os seus fragmentos, e se é vantajoso medir este último (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

Adicionalmente, devemos avaliar ainda marcadores da remodelação óssea no HPTS, como a fosfatase alcalina, FGF-23, alfa-Klotho, fosfatase ácida, interleucina 1, interleucina 2, interleucina 6, interleucina 11, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , entre outros, de forma a obter informação sobre a remodelação óssea e a eficácia de eventuais intervenções (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

Níveis elevados de fosfatase alcalina têm sido associados a maiores riscos de fratura e de mortalidade em pacientes com DRC, e pacientes com sintomas urémicos tendem a ter um aumento de citocinas presentes na remodelação óssea. Para concluir, existe uma relação entre o volume de remodelação óssea e os níveis séricos dos respetivos marcadores (Ferreira, 2008; Messa, 2019).

Por fim, é necessário monitorizar estes parâmetros em intervalos que variem de acordo com o estágio da DRC. O cálcio e o fósforo devem ser medidos de 6-12 meses, em pacientes com estágio 3 de DRC, sendo este intervalo reduzido para 1-3 meses, no estágio 5 de DRC. A PTH deve ser medida a cada 6-12 meses, no estágio 4, e a cada 2-3 meses, em estágio 5. A mudança e a gravidade das anormalidades variam muito entre os pacientes (Portillo & Ortiz, 2017).

#### **- Morfológico**

- **Biopsia**

Doentes com doença renal crónica em estágios 3 a 5 apresentam uma patologia óssea, chamada de osteodistrofia renal (ROD). A ROD é uma alteração da estrutura do osso que tem como causa o hiperparatiroidismo secundário (níveis altos de PTH e baixos níveis de vitamina D) e o metabolismo mineral anormal que, juntamente com a osteoporose, leva a fraturas (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

A análise histomorfométria, feita através de biópsia na crista ilíaca, é o protocolo padrão para o diagnóstico da ROD. Porém, devido a ser um exame invasivo e necessitar de profissionais experientes, apenas é realizado em situações específicas, como fraturas sem explicação, dor óssea contínua, suspeita de toxicidade por alumínio, hipercalcemia e hipofosfatemia (Custódio et al., 2013; Messa, 2019)

- **Imagiológico**

Reabsorções, fraturas, pseudofraturas e tumores castanhos são lesões esqueléticas específicas de HPTS em pacientes com DRC. A avaliação radiológica primária destas patologias é realizada através de um exame de raio-x clássico das falanges distais das mãos, crânio, pelve e coluna vertebral (Messa & Alfieri, 2019).

A avaliação da massa óssea e da densidade mineral óssea obtida através da absorptometria de raio-x dupla (DXA) mostrou não ter resultados de diagnóstico em

pacientes com DRC quando comparada com a população em geral (Messa & Alfieri, 2019). Contudo, mostrou prever fraturas em pacientes com DRC em estágios 3 a 5, sendo recomendado pela KDIGO nestes casos (Portillo & Ortiz, 2017).

Por outro lado, a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) e a QCT periférica de alta resolução (HR-pQCT) mostraram resultados de diagnóstico consistentes e uma avaliação da predisposição do risco de fratura numa extensão significativa. Além disso, outros avanços tecnológicos como a micro tomografia computadorizada e a micro ressonância magnética surgiram, e apresentam dez vezes mais resolução que a HR-pQCT e uma definição mais próxima da histologia óssea, contudo, não são muito utilizados devido à sua baixa existência em centros de exame (Messa & Alfieri, 2019).

- **Avaliação da Glândula da Paratireoide**

A avaliação das características funcionais e morfológicas das glândulas da paratireoide (número de glândulas hiperplásicas e o seu volume) é feita através da ultrassonografia de alta resolução, com Doppler colorido, Cintilografia 99m Tc-MIBI, Tomografia computadorizada, Ressonância Magnética, Tomografia por Emissão de Positrões, e TC por emissão de um único fóton (Messa & Alfieri, 2019).

Embora ainda haja dúvidas relativamente às indicações clínicas destes instrumentos, os resultados positivos têm sido altos. Esta avaliação é utilizada para ter uma definição mais precisa do estágio da DRC, obter um planeamento da intervenção cirúrgica e controlar os efeitos da terapia médica (Messa & Alfieri, 2019).

### **2.1.2.3 Manifestações**

O HPTS associado à DRC apresenta manifestações ósseas específicas. Contudo, estas também podem ser um fator causal de complicações extra esqueléticas (Messa & Alfieri, 2019).

Pacientes com DRC têm manifestações ósseas, quase sempre, lineares. Dor óssea, alterações estruturais músculo-esqueléticas, redução do crescimento dos ossos longos (nas crianças), fraturas, aumento dos osteoclastos e fibroblastos (em estágios mais avançados do hiperparatireoidismo), que resultam em tumores castanhos e consequências ósseas preocupantes, são as manifestações presentes (Messa & Alfieri, 2019).

A manifestação relatada com 2 a 4 vezes mais frequência em pacientes com DRC, e associada a um aumento da mortalidade, é a fratura óssea (Messa & Alfieri, 2019).

Estas patologias ocorrem devido ao aumento crônico dos níveis de PTH, que levam a um aumento da renovação óssea, ou seja, redução do conteúdo mineral ósseo e alteração da estrutura do mesmo (Messa & Alfieri, 2019).

Contudo, embora os níveis de PTH aumentados desenvolvam manifestações ósseas, também é visto que muitas doenças esqueléticas em pacientes com DRC são causa de fatores heterogêneos (Messa & Alfieri, 2019).

Por outro lado, o HPTS também pode ser a causa do desenvolvimento de eventos cardiovasculares, começando por calcificações vasculares e eventos cardiovasculares relacionados (Messa & Alfieri, 2019).

As calcificações extra ósseas, mais especificamente as vasculares, promovem a progressão da DRC. Estas surgem através de um metabolismo mineral anormal, altos níveis de fósforo, cálcio e PTH, e estão associadas a resultados clínicos adversos (Portillo & Rodríguez-Ortiz, 2017). A avaliação da densidade do cálcio arterial coronariano, baseado em TC, tem sido o exame de eleição para a deteção destas calcificações vasculares, contudo, a radiografia abdominal lateral, as medições da velocidade de onda de pulso e a ecocardiografia também mostraram ser suficientes (Portillo & Ortiz, 2017).

O PTH elevado mostrou estar associado a um aumento do impulso simpático, *stress* endotelial e aumento da atividade neuroendócrina. Contudo, outros fatores podem estar associados a estes eventos como o aumento de fósforo, cálcio, FGF23, diminuição da vitamina D e  $\alpha$ Klotho, alterações metabólicas como dislipidemia e diminuição da sensibilidade ou secreção à insulina, que são complicações frequentes da DRC (Messa & Alfieri, 2019)

A presença de anemia, característica presente em pacientes com DRC, e o seu grau de gravidade também estão relacionados com valores aumentados de PTH. Além disso, no HPTS grave, foi observado uma resistência aos efeitos da eritropoietina, havendo um risco aumentado de problemas de coagulação nestes pacientes (Messa & Alfieri, 2019)

Por fim, outras manifestações têm sido sugeridas como estando direta e indiretamente relacionadas com HPTS, na DRC, tais como disfunção imunológica, alterações periféricas e do sistema nervoso central (SNC), alterações glicémicas e

**Tabela 4**

*Manifestações Clínicas do HPTS*

Músculo-esqueléticas	Dor óssea
	Retardo do Crescimento
	Miopatia
	Deformidades ósseas
	Fraturas
	Tumores Castanhos
Cardiovasculares	Calcificações vasculares
	Anemia
	Resistência á eritropoietina
Neurológicas	Aumento do impulso simpático
	Stress
	Aumento da atividade neuro endócrina
	Alteração periférica e do SNC
Outras	Alterações lipídicas- dislipidemia
	Alterações glicêmicas- diminuição da sensibilidade ou secreção da insulina
	Disfunção imunológicas
	Prurido

lipídicas metabólicas, prurido, etc. Porém, nenhum estudo foi realizado para demonstrar uma relação causal entre o HPTS e estes eventos clínicos (Messa & Alfieri, 2019).

Assim sendo, é difícil provar se as manifestações presentes nestes pacientes são resultado dos níveis aumentados de PTH, de fatores causais do HPTS ou de alterações metabólicas não relacionadas com o aumento do PTH (Messa & Alfieri, 2019).

#### 2.1.2.4 Tratamento

##### - Regulação do Fósforo

A regulação do fósforo é necessária pois existe uma associação entre níveis elevados de fósforo e a mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC avançada (Bellorin-Font et al., 2019). Assim sendo, a hiperfosfatemia pode ser controlada através de três mecanismos. Podemos reduzir a ingestão de fosforo, diminuir a sua absorção intestinal ou, em pacientes com IRC, promover a sua eliminação pela diálise (Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

- **Dieta**

Os níveis elevados de fósforo podem ser controlados por restrição da ingestão de alimentos que contenham este elemento. Contudo, existem algumas desvantagens como a baixa adesão por parte do paciente, risco de desnutrição e mortalidade, sendo necessário um plano dietético individual para cada paciente (Custódio et al., 2013; Messa, 2019; Portillo & Ortiz, 2017; Plas et al., 2020).

Pacientes em diálise com HPTS, tendem a ter os níveis de fósforo muito acima do normal, sendo necessário, além disso, medicação para a redução da absorção intestinal deste (Font et al., 2019; Custódio et al., 2013; Messa, 2019).

- **Diminuição da absorção intestinal**

Os quelantes de fósforo têm sido usados na redução de fósforo na DRC, por serem capazes de reduzir a absorção intestinal de fósforo, ligando-se a este primeiro. O seu uso é iniciado logo que os valores de fósforo comecem a aumentar, visto ser uma das primeiras manifestações de falha na excreção renal (Portillo & Ortiz, 2017; van der Plas et al., 2020). Assim sendo, a sua toma é, geralmente, iniciada durante os estágios 4 e 5 (Almquist et al., 2020).

Os quelantes de fósforo são agrupados de acordo com as suas características bioquímicas principais (Messa & Alfieri, 2019).

Os agentes à base de alumínio foram muito usados durante décadas. Contudo, foram descontinuados devido aos seus efeitos tóxicos nos ossos e no sistema nervoso central. Para substituir estes, surgiram os ligantes à base de cálcio (Almquist et al., 2020; Font et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Os agentes à base de cálcio (carbonato de cálcio e acetato de cálcio) apresentam uma eficaz ligação ao fósforo. No entanto, têm como desvantagem o risco de hipercalcemia, aumento da calcificação vascular e mortalidade cardiovascular, em pacientes com DRC avançada (Almquist, Isaksson, Clyne, 2020; Font et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Além destes, foram desenvolvidos ligantes de fósforo modernos (cloridrato de sevelâmero, carbonato de lantânio, magnésio e agentes que contêm ferro), que mostraram também ser eficazes (Almquist et al., 2020; Portillo & Ortiz, 2017).

O cloridrato de sevelâmero é um polímero sintético sem cálcio, fosfato e alumínio, não absorvível. É indicado para a regulação da hiperfosfatemia, em pacientes com DRC com contraindicação para tomar agentes à base de cálcio, em programa de diálise há pelo menos 3 meses, e que tenham valores de fósforo sérico, constante, igual ou superior a 5,5mg/dl e cálcio sérico superior a 9,5mg/dl (Custódio et al., 2013; Portillo & Ortiz, 2017).

Este agente mostrou ter, em comparação com os agentes à base de cálcio, um menor índice de mortalidade cardiovascular ou por outras causas, menor risco de hipercalcemia, calcificações intraósseas e melhor controlo do HPTS (Custódio et al., 2013; Font et al., 2019). Além disso, mostrou ter um efeito positivo na arteriosclerose, na redução do ácido úrico e no perfil lipídico (Font et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

O carbonato de lantânio mostrou ser tão eficaz como os agentes à base de cálcio e o cloridrato de sevelâmero em reduzir a hiperfosfatemia, contudo, ao contrário dos agentes à base de cálcio, consegue evitar o risco de hipercalcemia (Font et al., 2019; Ortiz, 2017). No entanto, apresenta alguns efeitos colaterais, principalmente gastrointestinais, e é de difícil toma (Font et al., 2019).

Dentro dos agentes que contêm ferro, temos o citrato férrico. Este agente é capaz de se ligar ao fósforo no intestino e reduzir os seus níveis séricos e, simultaneamente, libertar ferro, promovendo uma melhoria dos parâmetros relacionados com o ferro em pacientes com DRC. Contudo, deve ser evitado em pacientes com excesso de ferro e pode levar a efeitos adversos gastrointestinais (Portillo & Ortiz, 2017).

Outro composto com ferro usado é o oxihidróxido sucroférico, que apresenta o mesmo controlo da hiperfosfatemia que o cloridrato de sevelâmero, com a exceção de aumentar os níveis de saturação (Portillo & Ortiz, 2017).

Por último, temos o colestilan, um agente não metálico e sem cálcio, que mostrou ser eficaz na melhoria da hiperfosfatemia e no perfil lipídico dos pacientes, e a nicotinamida, que inibe a absorção de fósforo intestinal mas está associada a uma maior ocorrência de efeitos adversos (Portillo & Ortiz, 2017).

- **Promover a eliminação pela diálise**

A diálise é um dos tratamentos mais utilizados para o controlo do fósforo e do cálcio, em pacientes com HPTS. Pacientes que apresentam hiperfosfatemia persistente devem realizar, além do controlo do fósforo pela dieta e agentes quelantes, sessões de hemodialise mais frequentes e prolongadas (Font et al., 2019; Custódio et al., 2013).

#### **- Gestão do Cálcio**

O cálcio controla a secreção da PTH pelas paratiroideias. Esta relação faz com que o aparecimento de um estado de hipocalcemia, em pacientes com DRC, leve ao desenvolvimento do HPTS. Adicionalmente, ainda foi encontrada uma ligação entre a hipocalcemia e o risco de mortalidade (Font et al., 2019).

Contudo, a correção da hipocalcemia tem riscos associados, visto que a faixa de normalidade é estreita e um excesso de correção pode levar a um aumento da carga de cálcio e um risco de calcificações vasculares (Font et al., 2019).

Com isto, as diretrizes da KDIGO indicam que devemos evitar estados de hipercalcemia em pacientes adultos com DRC G3a-G5D (Font et al., 2019).

#### **- Redução da PTH**

A regulação da PTH, nas glândulas paratiroideias, pode ser feita por agentes redutores de PTH específicos, como a vitamina D, análogos da vitamina D e calcimiméticos (Font et al., 2019).

O calcitriol, forma ativa da vitamina D, está reduzido em pacientes com DRC, o que contribui para o desenvolvimento e progressão do HPTS. Existem vários ativadores não seletivos do recetor da vitamina D, os de 1ª geração (calcitriol) e os de 2ª geração (alfacalcidol e doxecaliferol) e os ativadores seletivos do recetor da vitamina D, que compreendem os de 3ª geração (pericalcitol e mexacalcitol) (Almquist et al., 2020; Font et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

O calcitriol reduz os níveis séricos de marcadores de metabolismo ósseo e é indicado em pacientes em que o PTH intacto não é corrigido e continua a aumentar independentemente da dieta, diálise adequada e o uso de quelantes (Custódio et al., 2013).

Além disso, vários estudos indicam que tanto o calcitriol como outros análogos da vitamina D são eficazes na redução dos níveis de PTH, na melhoria da remodelação óssea e na redução do risco de fratura (Font et al., 2019).

Por sua vez, existe controvérsia sobre a altura em que se deve iniciar a toma da vitamina D e se as suas formas nativas e ativas podem e devem ser utilizadas nos estágios iniciais da DRC em pacientes em diálise (Font et al., 2019).

As diretrizes do KDIGO de 2017 dizem que pacientes com DRC G3a-G5, que não estejam em diálise, não devem usar calcitriol ou análogos da vitamina D de forma rotineira, de forma a evitar a hipercalcemia e um bloqueio excessivo de PTH, e que os tratamentos devem ser baseados em avaliações contínuas dos níveis de cálcio, fósforo e PTH. Os pacientes com DRC G4-G5 com hiperparatiroidismo grave e progressivo podem usar vitamina D ativa e análogos da vitamina D (Font et al., 2019; KDIGO, 2017; Portillo & Ortiz, 2017).

Além disso, pacientes com DRC G5D devem usar uma terapia para redução de PTH, através de calcimiméticos, calcitriol ou análogos da vitamina D, ou uma combinação dos mesmos (KDIGO, 2017).

Os calcimiméticos atuam nos CaSR, aumentando a sensibilidade das glândulas da paratireoide, imitando assim o efeito do cálcio. Estes reduzem o PTH, o cálcio e o fósforo sérico (Ortiz, 2017; Plas et al., 2020).

Existem calcimiméticos naturais (tipo 1), como o magnésio e outros compostos inorgânicos, que atuam diretamente nos canais de cálcio na glândula da paratireoide, diminuindo a secreção de PTH e os calcimiméticos moduladores alostéricos positivos (tipo 2) que se ligam a um local distinto do fisiológico (Font et al., 2019).

O cinacalcet é um calcimimético administrado por via oral que se mostrou eficaz na diminuição da produção de PTH, em pacientes em hemodiálise, e na diminuição das altas taxas de formação e remodelação óssea. Contudo, o seu efeito não se mostrou vantajoso no tratamento a longo prazo do HPTS em pacientes com DRC, e está associado a um risco elevado de desenvolvimento de hipocalcemia (Almquist et al., 2020; Font et al., 2019; Portillo & Ortiz, 2017).

Além disso, o cinacalcet pode levar ao aparecimento de alguns efeitos adversos, como náuseas e vômitos. Os efeitos gastrointestinais são o principal motivo de paragem da toma deste medicamento, por parte dos pacientes. (Almquist et al., 2020).

O etelcalcetide é um calcimimético, administrado por via venosa, e o mais recentemente aprovado para o tratamento do HPTS, em pacientes em diálise. A sua adesão, por parte dos pacientes, é mais fácil, contudo, não apresenta diferenças nos efeitos adversos, quando comparado ao cinacalcet. Apresenta apenas um risco maior de hipocalcémia (Almquist et al., 2020; Plas et al., 2020).

Além disso, o seu custo é superior ao cinacalcet, o que faz com este apenas seja usado em pacientes que não respondem aos calcimiméticos orais ou pacientes que não reagem bem ao cinacalcet (Plas et al., 2020).

Concluindo, tanto a vitamina D ativa como os calcimiméticos são uma ferramenta eficaz no tratamento do HPTS, na regulação dos níveis de PTH. Contudo, ainda permanecem algumas questões relativas aos níveis de PTH a alcançar, quando iniciar e parar a toma e qual o medicamento a escolher ou a combinação destes (Font et al., 2019).

#### **- Tratamento Cirúrgico: Paratireoidectomia**

No HPTS, uma das opções de tratamento é a remoção cirúrgica das paratiroides, principalmente nos casos de hiperplasia nodular, e, segundo a KDIGO, nos casos clínicos de HPTS graves que não respondem ao tratamento (Almquist et al., 2020; Custódio et al., 2013; Portillo & Ortiz, 2017).

A paratireoidectomia demonstrou estar associada a um risco reduzido de fraturas, doença cardiovascular e mortalidade (Almquist et al., 2020). Além disso, observou-se uma melhoria no metabolismo mineral, uma resolução da anemia através da melhoria dos valores de hemoglobina e de hematócrito, e da qualidade de vida (Portillo & Ortiz, 2017).

Por outro lado, podem decorrer algumas complicações associadas a esta cirurgia como hiperparatireoidismo persistente, parestesia do nervo laríngeo, transitório ou recorrente, e síndrome do *hungry bone* (Portillo & Ortiz, 2017). Por fim, atualmente as técnicas mais usadas são a paratireoidectomia total com autotransplante de tecido da paratireoide e a subtotal (Almquist et al., 2020; Custódio et al., 2013).

### **2.1.3 Hiperparatiroidismo terciário**

O hiperparatiroidismo terciário (HPTT) baseia-se numa secreção excessiva e de longa duração de PTH, acompanhado de hipercalcemia (Jamal & Miller, 2013).

No HPTT, as glândulas paratiroideias assumem um funcionamento autónomo na produção excessiva de PTH, após períodos prolongados de HPT fisiológico ou secundário (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013; Patel, Lee, Sloan, Randle, 2021; Soni, Dey, Mittal, Malik, Malik, 2018; Tang et al., 2017).

A apresentação clássica do HPTT surge em pacientes com DRC em estágio final, com HPTS persistente após o transplante renal. Esta condição tende a afetar 30% a 40% destes pacientes (Alqahtani, 2020; Koc et al., 2021; Patel et al., 2021; Soni et al., 2018; Tang et al., 2017).

Em 20% dos casos pode ocorrer hiperplasia de todas as glândulas paratiroideias, adenomas simples ou duplos (Alqahtani, 2020).

O HPTT é visto com mais frequência após o transplante renal pois embora os estimulantes crónicos para o aumento da massa e função das células da paratireoide sejam corrigidos os níveis de PTH não são suprimidos e permanecem elevados. Contudo, estes valores elevados não são uma preocupação pois tendem a diminuir com o tempo, e apenas são considerados um perigo caso estejam acima das diretrizes estabelecidas durante um longo período de tempo (Messa & Alfieri, 2019).

A principal indicação para intervenção cirúrgica ou clínica para reduzir os valores de PTH elevados é a hipercalcemia acima de 11,0 mg/dl consistente e sustentada, pois pode levar a consequências arrasadoras (Messa & Alfieri, 2019).

Por sua vez, existem ainda outras causas de HPTT. Qualquer anomalia que leve a hipocalcemia de longa duração, como má absorção gástrica ou diálise crónica, podem levar a esta condição (Jamal & Miller, 2013; Tang et al., 2017).

O HPTT está associado ao aumento da mortalidade e da morbidade em pacientes em hemodiálise. Além disso, também pode ser prejudicial no funcionamento do transplante renal pois aumenta o risco de disfunção do aloenxerto renal e perda do enxerto, e aumenta ainda o risco de fraturas ósseas durante os primeiros cinco anos após o transplante (Alqahtani, 2020; Dulfer, Franssen, Hesselink, Hoorn, Eijck, 2017; Koc et al., 2021; Patel et al., 2021).

### **2.1.3.1 Etiologia**

A causa do HPTT ainda não é explícita, contudo, pensa-se que seja devido a uma expansão monoclonal de um clone das células da paratireoide que provoca uma alteração nos recetores sensíveis ao cálcio, de forma que o PTH é secretado mesmo com altos níveis séricos de cálcio (Jamal & Miller, 2013).

Além disso outras doenças como o raquitismo hipofosfatémico ligado ao X, raquitismo hipofosfatémico de início na idade adulta e osteomalacia oncogénica também podem estar na origem desta patologia (Jamal & Miller, 2013).

Existem ainda fatores que contribuem para o desenvolvimento do HPTT, como a duração da diálise, os níveis séricos elevados da PTH intacta, do cálcio, do fósforo e da fosfatase alcalina, na altura do transplante. Adicionalmente, fatores como deficiência de calcitriol, medicamentos imunossupressores, excesso de peso e pessoas do sexo feminino também parecem ter mais probabilidade de desenvolver HPTT (Alqahtani, 2020).

### **2.1.3.2 Manifestações**

As manifestações presentes no HPTT podem ser esqueléticas e extra esqueléticas, sendo semelhantes ao HPTP. Afeta o sistema cardiovascular, nervoso, imunológico, hematológico e endócrino (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013; Soni et al., 2018).

Os sintomas mais frequentes atribuídos principalmente à hipercalcemia são náuseas, vômitos, prurido, nefrolitíase, dor abdominal, constipação, nefrolitíase, úlcera péptica, calcificações vasculares, fraqueza muscular, cálculos renais e alterações do estado mental e do metabolismo de hidratos de carbono e lípidos (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013; Soni et al., 2018; Tang et al., 2017).

Adicionalmente, o baixo nível de cálcio nos ossos leva a uma diminuição da densidade mineral óssea que, por sua vez, leva a fraturas, osteoporose e dor óssea (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013).

Por fim, o HPTT pode ainda levar à perda do enxerto renal e mortalidade (Koc et al., 2021).

**Tabela 5**

*Manifestações Clínicas do HPTT*

Ossos e Músculos	Diminuição da densidade óssea
	Dor óssea
	Fraqueza muscular
	Fraturas patológicas
	Osteopenia
Renal	Nefrolitíase
Pele e Tecidos Moles	Prurido
	Calcificações dos tecidos moles
Gastrointestinais	Úlcera Péptica
	Pancreatite
	Náuseas
	Vómitos
Sistema Nervoso Central	Alteração neurológicas
Sistema Cardiovascular	Hipertensão
	Cardiomiopatia
	Calcificações Vasculares
	Calcificações das válvulas cardíacas
Outras	Função do enxerto é prejudicada
	Anormalidades metabólicas do metabolismo de hidratos de carbono e lípidos
	Calcificações dos órgãos

### 2.1.3.3 Tratamento

#### - Cirúrgico

O tratamento do HPTT não apresenta muitas diretrizes baseadas na evidência nem estudos para comparar intervenções. O tratamento principal é a cirurgia e tem como objetivo reduzir a massa da paratireoide e número de células, normalizando assim a concentração de cálcio sérico (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013).

A cirurgia usada é a paratiroidectomia, que revelou altas taxas de cura (94,5% PT em operações iniciais e 93,7% em segundas operações) e mostrou não afetar o enxerto (Alqahtani, 2020; Delman, Mirza, Sillski, Holm, 2020; Patel et al., 2021). Além disso, também mostrou melhorar a densidade óssea (melhorando a osteoporose e osteopenia) e a sobrevida do paciente (Alqahtani, 2020; Tang et al., 2017).

Não existem diretrizes clínicas universalmente aceites sobre quando intervir, contudo, existem algumas indicações:

- Hipercalemia sustentada (> 11,0 mg/dl) de longo prazo (mais de 3-12 meses após transplante renal) (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013);
- Níveis de PTH sustentados (2 a 9 vezes acima do limite normal, mesmo com normocalcemia) (Jamal & Miller, 2013);
- Outras situações clínicas como: hipercaleiúria persistente, perda de fósforo renal, hiperfosfatemia, baixa densidade de medula óssea, nefrocalcinose, prurido, glândula da paratireoide com um peso superior a 500 mg, osteopatia renal grave, calcificação dos tendões e tecido mole, calcifilaxia, calcificações Extra esqueléticas progressivas, dor óssea severa ou fratura e formação de cálculos renais, em enxertos do rim (Alqahtani, 2020);

Contudo, é importante ter em consideração que a hipercalemia leve e o hiperparatiroidismo são considerados comuns após transplante renal. Foram encontradas evidências contraditórias em relação à melhor altura para se considerar que a hipercalemia é sustentável (Jamal & Miller, 2013; Patel et al., 2021).

Existem estudos que dizem ser necessário esperar 12 meses após o transplante, enquanto outros sugerem que a paratiroidectomia precoce, aos 3 meses, pode melhorar a longevidade do transplante (Jamal & Miller, 2013; Patel et al., 2021).

O tipo de paratireoidectomia também deve ser avaliado e escolhido de acordo com as diferentes evidências científicas apresentadas. As opções que existem são a paratireoidectomia total (PT) com ou sem autotransplante, e a paratireoidectomia subtotal (PS), com ou sem timectomia (Alqahtani, 2020; Soni et al., 2018).

Ambas têm taxas de persistência e recorrência, sendo a escolha sobre qual a abordagem a ser realizada feita pela cirurgião (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013).

- A PT com autotransplante e a PS são os procedimentos padrão (Soni et al., 2018)
- A PS apresentou, em alguns estudos, um controle metabólico favorável e preservação da função do aloenxerto (Alqahtani, 2020);
- A PT mostrou taxas de recorrência de 0% em alguns estudos (Soni et al., 2018) e a PT sem autotransplante mostrou reduzir o risco de doenças persistentes e recorrentes (Jamal & Miller, 2013). Contudo, em alguns estudos, a PT mostrou redução da função renal, deterioração do enxerto e hipocalcemia, no período pós-operatório (Tang et al., 2017);
- A PT com autoenxerto do antebraço mostrou ser uma técnica adequada nestes pacientes (Alqahtani, 2020). Por outro lado, a eliminação de um autoenxerto também mostrou reduzir as chances de recorrência (Soni et al., 2018);
- A variação da PS em paratireoidectomia quase total também é feita no qual o remanescente restante é feito com mais precisão. Não há diferença significativa na recorrência ou complicações permanentes entre os dois procedimentos (Soni et al., 2018);
- Existem abordagens menos radicais, feitas a pacientes com apenas uma ou duas glândulas afetadas, como a paratireoidectomia limitada, ou uma menor que a subtotal. No entanto, relataram um risco 5,2 vezes maior de HPT persistente ou recorrente (Alqahtani, 2020; Soni et al., 2018);

A percentagem de cura de HPTT é influenciada por diversos fatores. Alguns deles são a realização de imagens pré-operatórias, monitoramento intraoperatório de PTH e paratireoidectomias radio-reguladas (Tang et al., 2017).

Por sua vez, a paratireoidectomia pode envolver algumas complicações pós-cirúrgicas, como a hipocalcemia e doença persistente e, embora raros, paralisia das cordas vocais, pneumonia e hematoma (Dulfer et al., 2017).

Por último, ao relacionar a realização da paratiroidectomia com a função renal, observamos que esta pode prejudicar a função do enxerto renal e diminuir a taxa de filtração glomerular (Alqahtani, 2020).

#### **- Médico**

O tratamento médico mais utilizado são os calcimiméticos, mais especificamente o cinacalcet. O cinacalcet aumenta a sensibilidade do recetor sensível ao cálcio, inibindo a secreção de PTH, diminuindo assim os níveis séricos de PTH (Alqahtani, 2020; Jamal & Miller, 2013)

Embora os calcimiméticos não sejam aprovados para o tratamento do HPTT, relatos provaram que juntamente com a toma destes houve um declínio das concentrações de cálcio e PTH, sendo que cerca de 80% dos pacientes conseguem atingir a normocalcemia (Alqahtani, 2020; Dulfer et al., 2017; Jamal & Miller, 2013).

Foi ainda relatado a ausência de alterações na função renal e nenhum efeito adverso. Apenas cerca de 6% a 4% dos pacientes relatam alguns efeitos colaterais, como hipocalcemia, intolerância gastrointestinal e parestesia, o que leva normalmente à sua suspensão (Dulfer et al., 2017; Jamal & Miller, 2013).

Por outro lado, a evidência sugere que a paratiroidectomia apresenta melhores resultados na normalização dos níveis de PTH e de cálcio, taxas mais baixas de complicações que a toma de calcimiméticos (Alqahtani, 2020) e ainda tem um menor custo que o uso crónico de cinacalcet (Dulfer et al., 2017).

Por fim, a relação entre a função renal e a toma de cinacalcet mostra manter a função do enxerto renal estável, durante o tratamento, contudo, também foi encontrada alguma evidência que relata um declínio na taxa de filtração glomerular aquando a escolha deste tipo de tratamento (Dulfer et al., 2017).

#### **- Outras estratégias**

Além dos tratamentos descritos acima, existem outras estratégias para o tratamento do HPTT, como monitoramento do fósforo sérico, da função renal, dos ossos, através de DMO e medições da fosfatase alcalina (Jamal & Miller, 2013).

Com o intuito de diminuir os níveis de PTH, além dos calcimiméticos, também podem ser usados ligantes de fosfato orais, análogos da vitamina D e restrições de fosfato na dieta. Além disto, também foi utilizada em alguns países o uso da injeção de etanol, na glândula da paratireoide (Koc et al., 2021).

Concluindo, a paratireoidectomia aparenta ser eficaz e segura, apresentando menores taxas de complicações pós-cirurgia e igual taxa de sobrevivência do enxerto que o cinacalcet (Dulfer et al., 2017; Patel et al., 2021). Assim sendo, a preocupação por parte dos médicos na eficácia e complicações pós-operatórias não devem ser um impedimento para um tratamento precoce e cirúrgico do mesmo (Patel et al., 2021)

Além disso, com o surgimento de novas tecnologias e terapias, o plano de tratamento para pacientes com HPTT continua a crescer, havendo cada vez mais opções (Tang et al., 2017).

### **3. Manifestações orais do hiperparatiroidismo**

O hiperparatiroidismo apresenta manifestações orais a nível dentário, dos tecidos moles, tecidos duros e das glândulas salivares. Alguns exemplos destas manifestações são obliteração da câmara pulpar, tumor castanho, perda da densidade óssea, deslocamento dos dentes, alterações na erupção, anomalias dentárias, tórus, sialitíase, entre outros (Kesidi, Bhayya, 2019; Khalekar, Zope, Brahmankar, Chaudhari, 2016).

Lesões pseudo quísticas e lesões radio-translucidas nos ápex dos dentes também podem estar presentes (Kesidi et al., 2019).

#### **3.1 Alterações dos tecidos duros**

No HPTT a expansão óssea com perda e afinamento da lâmina dura está presente em 58% dos pacientes, sendo um sinal clássico desta condição. Contudo, é inexistente na forma assintomática da doença (Wémeau & Bauters, 2017; Srivastava et al., 2021).

A lâmina dura faz parte da constituição do córtex interno do osso alveolar. Em vários estudos, observou-se uma relação entre os índices de espessura cortical mandibular e os níveis de PTH séricos, em que pacientes com níveis PTH elevados mostram maior perda e afinamento da lâmina dura. Além disso, também foi relatada perda da lâmina dura e aparência de vidro nos ossos da mandíbula, em pacientes com HPT (Rai et al., 2012; Wémeau & Bauters, 2017).

Em resposta a estas alterações, muitos pacientes relatam assimetrias da face, dificuldades na fala, dificuldades na mastigação, obstrução das vias aéreas, má oclusão e reabsorção condilar (Palla & Otto, 2017).

A mobilidade dentária, embora raro e tardio, também está relacionado com a perda de altura do osso de suporte, fazendo com que o dente pareça mais comprido. Posteriormente, os dentes tendem a perder a sua fixação, ocorrendo deslocamento dentário, levando a má oclusão e espaçamento definitivo entre os dentes (Mittal, Gupta, Sekhri, Goyal, 2021; Palla & Otto, 2017; Wémeau & Bauters, 2017).



**Figura 13:** Perda da lâmina dura, alteração do osso trabecular e aumento do espaço do ligamento periodontal. (Adaptado de Doscas et al., 2017)



**Figura 14:** Alteração do osso trabecular e desmineralização óssea. (Adaptado de Doscas et al., 2017)

Outro sintoma associado às alterações dos tecidos duros foi a presença de dor oral. Em estudos, foi visto que cerca de 14% dos pacientes apresentam este sintoma, sendo que 15,9% nos casos de HPTP, 7,2% nos casos de HPTS e 25% nos casos de HPTT (Palla & Otto, 2017).

A perda de densidade óssea, desmineralização do osso alveolar com alterações no ligamento periodontal, evulsão dos dentes e fraturas mandibulares também foram encontrados nestes pacientes (Honarmand, Mollashahi, Nakhaee, Sargolzaie 2017; Palla & Otto, 2017).

No HPTS, a alteração dos tecidos duros mais prevalente é a erosão subperiosteal das falanges das mãos, punhos, clavículas, ossos longos, costelas, ossos pélvicos e mandíbula. As alterações que afetam os ossos maxilo-faciais e da mandíbula são os primeiros sinais de osteodistrofia renal, sendo que estas alterações se tornam piores à medida que os pacientes vão sobrevivendo com DRC, por meio de diálise ou transplante (Davis, 2015).

Também podemos observar, nestes pacientes, perda óssea e sinais de reabsorção subperiosteal, sendo mais propensos a destruição do osso alveolar e estreitamento da câmara pulpar. Alguns estudos verificaram que a uremia nestes pacientes promove a ossificação da polpa do dente e inibe a ossificação do alvéolo dentário (Wémeau & Bauters, 2017).

Por fim, também foram relatadas calcificações no pavimento da cavidade oral, em indivíduos com insuficiência renal crónica e HPT (Wémeau & Bauters, 2017)

No HPT, também é frequente o aparecimento de torús e protuberâncias ósseas ao longo do bordo lingual da mandíbula, na região dos pré-molares (Palla & Otto, 2017; Rai et al., 2012). Nos pacientes com HPTS em hemodiálise, são mais frequentes no palato e na mandíbula (Wémeau & Bauters, 2017).

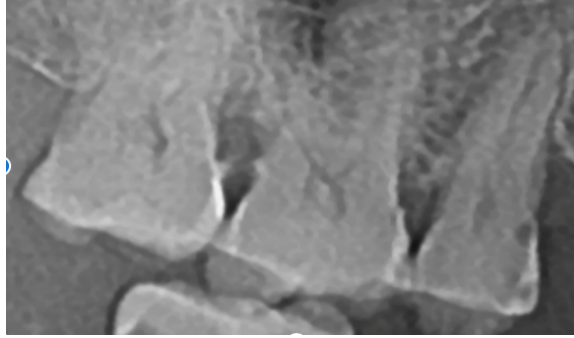
O torús mandibular ocorre por diversos fatores (genéticos e ambientais), contudo, neste caso pensa-se que resulte da combinação de forças biomecânicas. Em suma, pensa-se que a perda óssea cortical e a expansão trabecular levam a um aumento de torús mandibular nestes pacientes, principalmente no estágio inicial de HPTP (Rai et al., 2012).

### **3.2 Alterações dentárias**

As alterações dentárias encontradas em pacientes com hiperparatiroidismo são defeitos no desenvolvimento, alterações na erupção, obliteração da câmara pulpar, esmalte hipoplásico, dentina hipoplásica, perda de cimento e sensibilidade à percussão e mastigação (Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017).

Em estudos, foram ainda relatados, em pacientes com HPTS com DRC, erupção tardia, esmalte hipoplásico (crianças), erosão dentária e obliteração pulpar, devido a calcificações dos tecidos moles dentro da câmara pulpar, em pacientes adultos (Davis, 2015).

No HPTS, temos deficiência de vitamina D, que leva a alterações na estrutura dos dentes. Em crianças e grávidas, observamos uma deterioração da estrutura do esmalte e da dentina, o que torna os dentes mais frágeis e suscetíveis a cárie, sendo de extrema importância a sua correta higienização. Além disso, uma das formas de expressão da deficiência de vitamina D nas crianças é o raquitismo, que se apresenta na cavidade oral na forma de estrias acastanhadas nos dentes (Wémeau & Bauters, 2017).



**Figura 15:** Calcificação pulpar (Adaptado de Doscas et al., 2017).

### 3.3 Alterações dos tecidos moles

As alterações dos tecidos moles vistas em pacientes com hiperparatireoidismo primário foram presença de recessão gengival, enquanto que no HPTS foram relatados casos de gengivite e periodontite como consequência da deficiência de vitamina D (Wémeau & Bauters, 2017).

No HPTP, a alteração mais frequente dos tecidos moles é a presença de epúlides e aumento gengival regional e generalizado (Danciulescumiulescu, Rosca, Guja, Mîndrescu, Davila, 2018).

As epúlides são tumores benignos, situados na mucosa gengival ou alveolar, que podem causar desconforto funcional ou estético. São lesões reativas, caracterizadas por um processo inflamatório gengival, hiperplasia celular e proliferação de tecido de granulação (Danciulescumiulescu et al., 2018; Wémeau & Bauters, 2017).



**Figura 16:** Epúlida das células gigantes. (Adaptado de Wémeau & Bauters, 2017)

Podem representar a primeira lesão de HPTP porém, raramente são descritas numa forma particular de célula gigante, sendo que o diagnóstico HPTP feito através desta manifestação é apenas realizado quando as lesões são múltiplas (Danciulescumiulescu et al., 2018; Wémeau & Bauters, 2017).

No HPPS, o sangramento gengival foi o sintoma menos relatado em cerca de 16,7% dos casos, não sendo um problema natural mas sim associado à hemodiálise. O sangramento surge como consequência de uma anormalidade intrínseca das plaquetas, alterações na interação entre as plaquetas e os vasos, anemia, diálise e acúmulo de medicamentos devido à sua fraca eliminação (Honarmand, Farhad-Mollashahi, Nakhaee, Sargolzaie, 2017).

Nestes pacientes também podemos encontrar aumento gengival após transplante renal devido aos medicamentos tomados para prevenir a rejeição do aloenxerto (Anti-hipertensivos, imunossupressores), tendo sido relatado que a toma de imunossupressores também provou aumentar a suscetibilidade a infecções orais (Davis, 2015). Além disso, lesões eritematosas e ulcerativas da mucosa também são frequentes. A doença mais grave associada à DRC é a estomatite urêmica, relacionada com os níveis elevados de compostos nitrogenados interligados com a uremia (Davis, 2015).

Por outro lado, também podemos encontrar mucosas pálidas, resultantes da anemia vinda da incapacidade dos rins em secretar eritropoietina, perda de glóbulos vermelhos na diálise, aumento da fragilidade dos glóbulos vermelhos e a sua destruição precoce (Honarmand et al., 2017).

No geral, o HPT pode promover o aparecimento de periodontite e parece estar associado ao agravamento de infecções e problemas de cicatrização pós extração (Palla & Otto, 2017). Também foram encontradas lesões pseudo-quísticas e lesões radio translúcidas no ápex de dentes, alargamento do ligamento periodontal e calcificações dos tecidos moles, em indivíduos com esta condição (Mittal et al., 2021).

A presença de edemas endurecidos com envolvimento da região da mandíbula, até ao ramo posterior da mesma, envolvendo o coronoide e o côndilo, também foram descritos, juntamente com obliterações do vestíbulo. (Srivastava et al., 2021).

### **3.4 Alterações nas glândulas salivares**

A alteração que mais ocorre no HPT é a formação de cálculos salivares, ou seja, a sialolitíase. A sialolitíase afeta as glândulas mandibulares e a parótida e pode ocorrer

devido a alterações eletrolíticas, estase ou infecções crônicas. Além disso, a ocorrência de hipercalcemia persistente predispõe a cálculos salivares (Danciulescumiulescu et al., 2018).

No HPTS, o Ph e os níveis de ureia na saliva, em pacientes com DRC, encontram-se elevados. Além disso, manifestações como halitose, xerostomia e aumento da formação de cálculos são prevalentes (Cheng, 2019; Honarmand et al., 2017).

Em adição, pacientes em hemodiálise também relataram alterações no paladar, possivelmente devido aos níveis aumentados de ureia e de dimetilamina e trimetilamina, distúrbios metabólicos, medicação, redução do número de papilas gustativas, alterações da taxa de fluxo salivar e da composição da saliva (Honarmand et al., 2017).

### **3.5 Tumor Castanho**

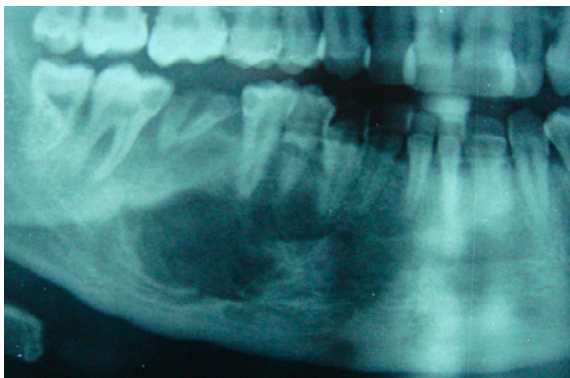
O termo tumor castanho foi criado devido à apresentação macroscópica da massa que representa. (Palla & Otto, 2017). Clinicamente, no HPTP e HPTS, a manifestação clínica mais óbvia é o tumor castanho que pode estar associado a dor e edema (Cheng, 2019).

O tumor castanho é um pseudotumor expansivo com desenvolvimento intraósseo. É caracterizado como uma lesão osteolítica que se desenvolve devido a alterações no metabolismo ósseo, provocadas por níveis séricos altos de PTH. Desenvolve-se através de uma rápida osteólise e fibrose peritrabecular, que resulta num fenómeno destrutivo local (Danciulescumiulescu et al., 2018; Doscas et al., 2017; Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017; Wémeau & Bauters, 2017).

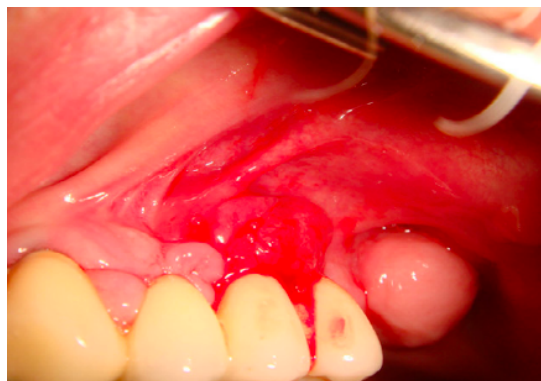
A sua localização é mais frequente nas costelas, clavículas, mãos, ossos longos e cintura pélvica. A região maxilo-facial é afetada em 2% dos casos, podendo este ser encontrado nos ossos maxilares, palato duro, osso nasal e seios perinasais (Danciulescumiulescu et al., 2018; Doscas et al., 2017; Wémeau & Bauters, 2017). Quando existem no palato duro, podem interferir na deglutição e respiração, o que leva à sua remoção (Wémeau & Bauters, 2017).

Contudo, são mais comuns na mandíbula, especialmente na região dos molares e pré-molares, e nas mulheres com mais de 50 anos (Danciulescumiulescu et al., 2018; Doscas et al., 2017; Mittal et al., 2021).

Ocorre principalmente em pacientes com HPTS e com insuficiência renal crônica ou osteodistrofia renal. Contudo, também pode surgir como uma manifestação rara de má absorção de cálcio, Ostemalacia e HPTP (Mittal et al., 2021)



**Figura 17:** Tumor castanho- alteração da estrutura óssea da mandíbula. (Adaptado de Lajolo et al., 2020)



**Figura 18:** Tumor castanho com envolvimento da mandíbula. (Adaptado de Lajolo et al., 2020)

No HPTP é um achado raro e só é visto em estágios mais avançados da doença, sendo que apenas em 6% dos casos é a manifestação mais precoce não diagnosticada (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021; Rai et al., 2012). No HPTS, o seu diagnóstico também é incomum, tendo uma incidência de 1% a 2% (Wiederkehr, 2020).

Clinicamente, aparece como uma massa castanha avermelhada friável, devido aos infiltrados hemorrágicos e depósitos de hemossiderina que estão no seu interior (Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017). Surge em forma de inchaço na bochecha, palato ou gengiva. As manifestações clínicas dependem da sua localização, sendo a maioria assintomática, contudo, podem provocar dor espontânea ou desencadeada pela mastigação ou precursão dentária e mobilidade ou queda dentária (Wémeau & Bauters, 2017; Wiederkehr, 2020).

Radiograficamente, é caracterizado por uma lesão com áreas radio-translúcidas uni ou multiloculares bem definidas, em 64,7% dos casos (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017; Wémeau & Cardot-Bauters, 2017). Não tende a invadir as partes moles, embora, a invasão do seio maxilar seja possível (Wémeau & Bauters, 2017).

Além disso, radiograficamente podemos encontrar ainda perda generalizada da lâmina dura e mudanças no padrão do osso trabecular da mandíbula. A longo prazo, pode

ocorrer uma expansão significativa do osso cortical, reabsorção radicular e deslocamento das raízes (Mittal et al., 2021)



**Figura 19:** Tumor castanho na mandíbula. (Adaptado de Wémeau & Bauters, 2017)

Histologicamente, é caracterizado por um estroma fibroso com fibroblastos, denso e abundante, associado a feixes de células fusiformes ou ovais e células gigantes multinucleadas, depósitos de hemossiderina, tecido osteoide, macrófagos com depósitos fagocitados e osteoclastos (Doscas et al., 2017; Mittal et al., 2021; Wémeau & Bauters, 2017). Também podemos encontrar material calcificado e zonas com extravasamento de hemácias (Lajolo et al., 2020; Mittal et al., 2021).

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras lesões, como o quisto ósseo aneurismático, querubismo, granuloma das células gigantes central ou periférico, tumores das células gigantes que não contêm cálcio, anormalidades hormonais e displasia fibrosa (Doscas et al., 2017; Mittal et al., 2021; Wémeau & Bauters, 2017). A maior parte das vezes, é estabelecido um diagnóstico positivo, aquando da presença de insuficiência renal em estágio terminal ou HPTS (Doscas et al., 2017).

Por fim, estudos têm afirmado que existem diferenças na presença deste tumor na mandíbula ou na maxila. E ainda foi identificada uma relação entre os níveis elevados de PTH sérico e a ocorrência do tumor castanho (Palla & Otto, 2017). As lesões tendem a regredir, após tratamento cirúrgico (Wémeau & Bauters, 2017).

### **3.6 Síndrome do Tumor Hiperparatiroidismo da Mandíbula**

A Síndrome do Tumor Hiperparatiroidismo da Mandíbula é rara e ocorre devido a uma mutação, sendo caracterizada como uma condição autossômica dominante, com risco de evoluir para uma doença maligna (Danciulescumiulescu et al., 2018; Marchiori, Isom, Indresano, 2015; Mittal et al., 2021; Wémeau & Bauters, 2017).

Surge de uma mutação genética do HRPT2 (gene responsável pela expressão da parafibromina) que inibe a produção de parafibromina normal, uma proteína que regula a proliferação celular, o que permite que certos tecidos cresçam sem impedimento (Preez, Adams, Richards, Whitley, 2016).

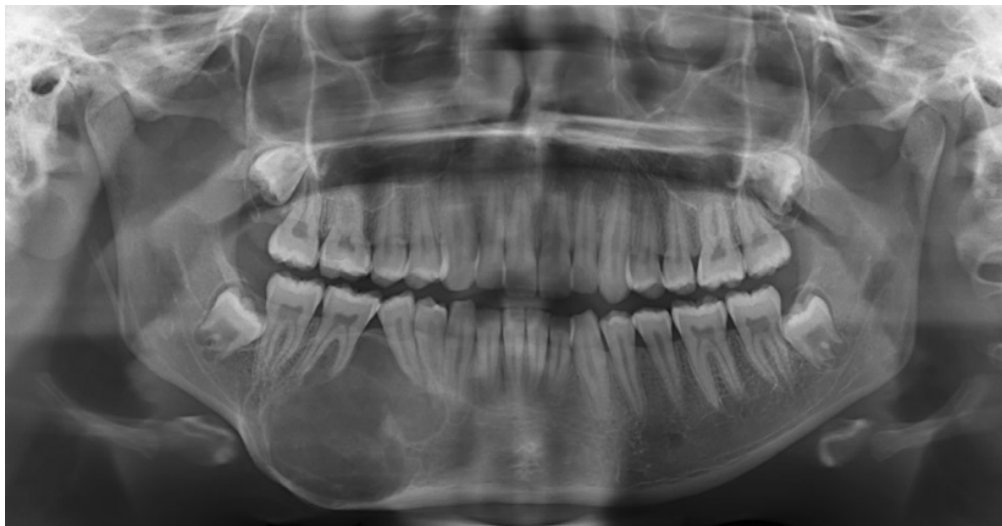
É caracterizada por adenomas ou carcinomas da paratireoide, fibromas ossificantes da mandíbula, tumores renais e uterinos (Danciulescumiulescu et al., 2018). Adicionalmente, foi visto que esta condição tem uma baixa penetrância em indivíduos do sexo feminino, é mais encontrada na terceira década de vida e engloba um risco elevado de mortalidade e morbidade, devido à grave hipercalcemia (Marchiori et al., 2015).

Clinicamente, pacientes com esta condição apresentam deformidades na mandíbula e nos dentes, secundárias a fibromas ossificantes da mandíbula, tais como inchaço, deformação, tecido duro à palpação e deslocamento precoce dos dentes (Preez et al., 2016).

O fibroma ossificante da mandíbula é uma lesão fibro-óssea benigna, formada por osteoide, osso maduro, tecido fibroso e cimento. Afeta principalmente a mandíbula, é predisposto a recorrência e malignidade (<0,5%), e é vista em 50% dos pacientes com esta síndrome, principalmente jovens adultos e adolescentes (Danciulescumiulescu et al., 2018; Preez et al., 2016; Wémeau & Bauters, 2017).

Surgem das células mesenquimais do ligamento periodontal e são compostos por tecido fibroso, com quantidades diferentes de osso maduro, osteoide e cimento (Preez et al., 2016).

Radiograficamente, apresenta-se com zonas radio-translúcidas bem circunstâncias na maxila ou na mandíbula bilateralmente (Mittal et al., 2021). Demostram ter um crescimento abundante e por vezes podem ter uma radio-opacidade mista ou até mesmo ser completamente radiopacos, de acordo com os componentes fibrosos e calcificados. Além disso, apresentam uma borda esclerótica (Preez et al., 2016).



**Figura 20:** Fibroma ossificante da mandíbula. (Adaptado de Preez et al., 2016)

Clinicamente, o diagnóstico é feito através de palpação da bochecha da mandíbula e toque intraoral. Tende a provocar assimetrias faciais e pode expandir-se até ao seio maxilar ou até ao assoalho orbital, o que pode levar a complicações (Preez et al., 2016). Adicionalmente, é feita uma avaliação radiográfica ou tomografica, medição do cálcio sérico e testes genéticos (Wémeau & Bauters, 2017).

O tratamento desta condição engloba uma completa excisão das lesões da mandíbula, com enxerto ósseo e reconstrução, e em casos de lesões das paratiroides é indicado paratireoidectomia subtotal ou total com autotransplante. Além disso, pacientes com esta síndrome devem ser tratados com um plano de vigilância médica (Preez et al., 2016).

### **3.7 Síndrome de Sagliker**

A síndrome de Sagliker ocorre em 0,5% dos pacientes com HPTS e insuficiência renal crónica, tratados de forma insuficiente, ou seja, resulta de um acesso inadequado à saúde. Esta síndrome ocorre mais em crianças e adolescentes e torna-se irreversível (Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017; Wémeau & Bauters, 2017).

Clinicamente, esta síndrome engloba a presença de DRC progressiva, HPTS ou HPTT, níveis de PTH muito elevados e constantes, hipocalcemia, fosfatase alcalina elevada e hiperfosfatemia. A nível radiológico e físico, inclui alterações dos ossos do crânio e da face, tumores ósseos espalhados de forma irregular, expansão óssea maxilar

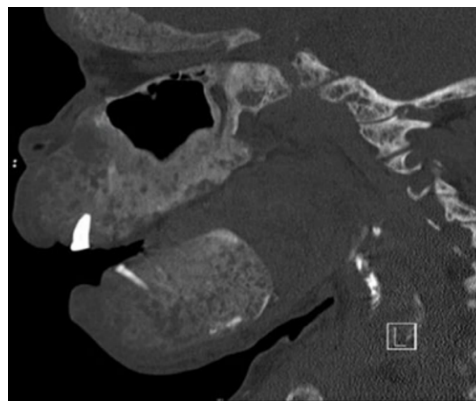
e mandibular, movimento lateral dos dentes, destruição dos ossos nasais e crescimento de tecido mole na cavidade oral (Panzai, Ahmed, Colbert, 2019; Dorado et al., 2020).

Os sintomas incluem alteração e deformidade da face, baixa estatura, alterações graves na maxila e mandíbula, associado a mal oclusões (classe II), alterações dentárias, deformidade dos dedos, joelho e ombros, perda auditiva, atraso neurológico e psicológico (Mittal et al., 2021; Wémeau & Bauters, 2017).

O tratamento desta condição necessita de uma abordagem agressiva desde a primeira vez que é descoberto, sendo a paratireoidectomia o tratamento de eleição para estes casos de DRC e HPTS tratados de forma inadequada (Panzai et al., 2019).



**Figura 21:** Visão frontal do paciente com S. Sagliker. (Adaptado de Panzai et al., 2019)



**Figura 22:** Tomografia computadorizada (corte sagital) - crescimento exagerado dos ossos da mandíbula e maxila e do osso frontal, juntamente com depósitos nestes mesmos ossos. (Adaptado de Panzai et al., 2019)

**Tabela 6***Manifestações Oraís do Hiperparatiroidismo*

Alterações dos tecidos duros	Expansão do córtex
	Perda e afinamento da lâmina dura
	Ossos com aparência de vidro fosco
	Assimetrias faciais
	Reabsorção do côndilo
	Desmineralização osso alveolar
	Dor óssea
	Osteodistrofia Renal (HPTS)
	Calcificações no soalho da cavidade oral
	Torús
Consequências de alterações nos tecidos duros	Dificuldade na fala
	Dificuldade na mastigação
	Obstrução das vias aéreas
	Má oclusão
	Afrouxamento dentário
	Deslocamento dentário
	Espaçamento entre os dentes
	Expulsão dos dentes
	Fraturas mandibulares
	Estreitamento e ossificação da camara pulpar
Alterações Glândulas Salivares	Sialolitíase
	Ph salivar aumentado
	Halitose e Xerostomia
	Alterações do paladar

---

Alterações dentárias	Defeitos no desenvolvimento
	Alterações na erupção
	Esmalte e dentina hipoplásico
	Perda cimento
	Sensibilidade à percussão e mastigação
	Dentes mais frágeis (deficiência vitamina D)
	Estrias acastanhadas (raquitismo)

---

Alterações dos Tecidos moles	Recessão gengival
	Gengivite
	Periodontite
	Epúlides
	Alargamento gengival regional e generalizado
	Sangramento gengival
	Hiperplasia gengival
	Lesões eritematosas e ulcerativas
	Lesões pseudo quísticas e radio translúcidas
	Estomatite urémica
	Mucosas pálidas
	Infeções
	Alterações na cicatrização
	Alargamento do ligamento periodontal
Calcificações dos Tecidos Moles	
Edemas endurecidos	

---

---

	Tumor Castanho
Outras	Síndrome do Tumor Hiperparatiroidismo Mandibular (Fibroma ossificante)
	Síndrome de Sagliker

---

#### 4. Diagnóstico radiográfico no consultório

A nível radiográfico, ao realizar radiografias intraorais e panorâmicas, em pacientes com HPT, é comum encontrar perda do padrão trabecular medular. Nesta condição, a mandíbula está mais fina e radiopaca, sendo descrita com uma aparência de “vidro fosco” transparente (Mittal et al., 2021).



**Figura 23:** Ortopantomografia de uma paciente com HPT. Podemos observar uma largura cortical da mandíbula diminuída e ainda uma aparência de vidro fosco. (Adaptado de: Rai et al., 2012)

Além disso, ao observarmos as radiografias intraorais e panorâmicas, devemos ainda estar atentos às seguintes características desta condição:

- Perda da lâmina dura generalizada (sinal precoce da doença, devido à taxa de renovação óssea aumentada do osso alveolar) (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017);
- Perda da espessura cortical no bordo inferior e ângulo da mandíbula (sinal específico de HPTS) (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021; Palla & Otto, 2017);
- Quistos ósseos líticos (tumores castanhos) na mandíbula (Mittal et al., 2021);

- Alargamento do espaço do ligamento periodontal, ao redor dos dentes (Mittal et al., 2021);
- Câmara pulpar estreita e calcificada (cálculo pulpar) (Mittal et al., 2021);
- Calcificações nos tecidos moles e glândulas salivares (Mittal et al., 2021);
- Reabsorção radicular e deslocamento dentário (Khalekar et al., 2016; Palla & Otto, 2017);
- Obliteração do canal alveolar inferior (Palla & Otto, 2017).



**Figura 24:** Ortopantomografia de uma paciente com HPTS. Podemos observar uma radio translucidez periapical na raiz distal do 46 com perda da lâmina dura compatível com tumor castanho. Também podemos ver mudanças escleróticas na mandíbula. (Adaptado de: Palla & Otto, 2017)

## **5. Abordagem do paciente com Hiperparatiroidismo no consultório**

A abordagem do HPT deve ser realizado com especial consideração e atenção pelo Médico Dentista. É importante que o médico dentista tenha conhecimento das manifestações orais e extra orais desta condição, de forma a fazer um diagnóstico precoce e correto, seguido de um tratamento exato e imediato (Khalekar et al., 2016).

Os Médicos Dentistas devem ter especial atenção:

- Ao maior risco de fratura óssea, devendo ter mais cuidado na realização de tratamentos cirúrgicos (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021);
- De forma a reconhecer o tumor castanho e saber fazer um diagnóstico diferencial correto, indicando um tratamento correto (Mittal et al., 2021);

- Para saber gerir o aumento da mandíbula, através da gestão ortodôntica e cirúrgica da maxila e da mandíbula. Podendo usar a reconstrução tridimensional da TC para avaliação das deformidades e elaboração de um plano de tratamento (Mittal et al., 2021);
- A realizar um exame clínico e radiográfico, antes de qualquer tratamento endodôntico. Visto que muitas lesões radio-transparentes que aparecem na zona peri apical dos dentes nos levam a um diagnóstico incorreto de lesão de origem endodôntica (Khalekar et al., 2016; Mittal et al., 2021);
- Ao considerar HPT, se avistarem radio-transparências únicas ou múltiplas, em radiografias da mandíbula, visto que o primeiro sinal de HPT pode ser um quisto mandibular, o que faz com que o médico dentista tenha um papel de especial importância na deteção desta condição (Mittal et al., 2021).

No caso mais específico do HPTS, as manifestações orais e radiográficas são de extrema importância para uma deteção precoce desta condição, devido à osteodistrofia renal (Mittal et al., 2021).

Além disso, o Médico Dentista deve ter especial atenção à higiene oral e manifestações orais de pacientes em hemodiálise, visto que estes apresentam um maior risco de desenvolver manifestações orais. Além disso, um diagnóstico e tratamento precoce também promove uma melhoria na qualidade de vida destes pacientes (Honarmand et al., 2017).

Em suma, o Médico Dentista deve ter conhecimento sobre a etiologia, características clínicas e diagnóstico do hiperparatiroidismo, visto que esta condição apresenta uma quantidade considerável de manifestações intraorais. Durante o seu controlo e tratamento, uma abordagem multidisciplinar é adequada (Khalekar et al., 2016).



### III. CONCLUSÃO

Com esta revisão bibliográfica podemos concluir que embora a descoberta e estudo das paratiroides seja recente, e os factos relativos a esta ainda estejam numa fase crescente, saber a sua importância e ser capaz de fazer um diagnóstico precoce da mesma é imprescindível.

As glândulas paratiroideias fazem parte do sistema endócrino e são responsáveis pela produção da PTH e consequentemente pela regulação do cálcio e fosfato, balanceando a homeostasia do organismo.

O hiperparatiroidismo é uma condição patológica, onde ocorre uma desregulação da produção de PTH, por parte da paratiroide, aumentando a quantidade desta, o que, por sua vez, resulta em diferentes alterações e respetivas consequências no organismo. Este pode ser dividido em três tipos: primário, secundário e terciário. Esta condição leva a manifestações renais, ósseas, gastrointestinais, neurológicas, entre outras.

Esta patologia também traduz alguns dos seus sintomas na cavidade oral, nomeadamente nos tecidos duros, moles, nas estruturas dentárias e nas glândulas salivares. O Médico Dentista deve ser conhecedor destas manifestações e ser capaz de as identificar precocemente.

As prevalências de doenças do foro endócrino-metabólico estão em constante aumento, sendo o hiperparatiroidismo a 3ª mais prevalente a nível mundial. Ainda são necessários mais estudos para aprofundar este tema e uma visão mais ampla por parte dos Médicos Dentistas, face a esta patologia.



#### IV. BIBLIOGRAFIA

- Almquist, M., Isaksson, E., & Clyne, N. (2020) The treatment of renal hyperparathyroidism. *Endocrine-related cancer*, 27(1), R21-R34. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0284>
- Alqahtani, S. M. (2020). Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Mini-Review. *Majmaah Journal of Health Sciences*, 8(2), 140–147. <https://doi.org/dx.doi.org/10.5455/mjhs.2020.02.015>
- Anastasilakis, D. A., Makras, P., Polyzos, S. A., Anastasilakis, A. D., & Part of the Combo Endo Team: 2017 (2019). Asymptomatic and normocalcemic hyperparathyroidism, the silent attack: a combo-endocrinology overview. *Hormones (Athens, Greece)*, 18(1), 65–70. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0069-6>
- Balasubramanian, S. P. (2020). Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. *Surgery (United Kingdom)*, 38(12), 758–762. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.009>
- Bandeira, F., Cusano, N. E., Silva, B. C., Cassibba, S., Almeida, C. B., Machado, V. C. C., & Bilezikian, J. P. (2014). Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(5), 553–561. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003381>
- Bilezikian, J. P. (2018). Primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 103(11), 3993–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
- Bilezikian, J. P., Bandeira, L., Khan, A., & Cusano, N. E. (2018). Hyperparathyroidism. *The Lancet (London, England)*, 391(10116), 168–178. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
- Bilezikian, J. P., Cusano, N. E., Khan, A. A., Liu, J. M., Marcocci, C., & Bandeira, F.

- (2016). Primary hyperparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1-38. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.333>
- Campos, B., Susanibar, F., Carranza, C., & Oliveira, N. (2015). Embriologia do Sistema Estomatognático. In Book Toy, *Motricidade Orofacial: fundamentos neuroanatômicos, fisiológicos e linguísticos* (1nd ed., pp. 23–60).
- Campos, M., Leal, M., & Cartaxeiro, S. (2016). Equilíbrio Cálcio-Fósforo. *Associação Portuguesa de Insuficientes Renais*. [https://www.apir.org.pt/wpcontent/uploads/2017/04/Equil%C3%ADbrio-C%C3%A1lcioF%C3%B3sforo.p df](https://www.apir.org.pt/wpcontent/uploads/2017/04/Equil%C3%ADbrio-C%C3%A1lcioF%C3%B3sforo.pdf)
- Cheng, J. (2019). Secondary Hyperparathyroidism: a case report and literature review. *Faculdade de Odontologia, Universidade de British Columbia*, 6(1), 952–960. <https://doi.org/10.12968/denu.2018.45.10.952>
- Cunningham, J., Locatelli, F., & Rodriguez, M. (2011). Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(4), 913–921. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710>
- Custódio, M. R. ibeir., Canziani, M. E. ugêni. F., Moysés, R. M. ari. A., Barreto, F. C. arvalh., Neves, C. L. ar., de Oliveira, R. B. uen., Karohl, C., Sampaio, E. de A., Gueiros, J. E. de B., Jorgetti, V., & de Carvalho, A. B. (2013). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* , 35(4), 308–322. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130050>
- Danciulescumiulescu, R., Rosca, R. I., Guja, L., Mîndrescu, N., & Davila, C. (2018). The Oral Implications of Primary Hyperparathyroidism. *Romanian Academia*, 20(1), 43-48. <https://academiaromana.ro/sectii2002/proceedingsChemistry/doc20181/art05.pdf>
- Davis, E. M. (2015). Oral manifestations of chronic kidney disease and secondary renal hyperparathyroidism: a comparative review. *Journal of Veterinary Dentistry*,

32(2), 87–98. <https://doi.org/10.1177/089875641503200202>

Delman, A. M., Mirza, A., Silski, L. A. S., & Holm, T. M. (2020). Surgery Is Underutilized in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(4), 81. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.07.147>

Doscas, A. R., Balan, M., Ciofu, M. L., Forna, D. A., Martu, M. C., & Popescu, E. (2017). Oral and maxillofacial manifestations of mineral and bone diseases associated with chronic renal failure. *Revista de Chimie*, 68(6), 1325–1328. <https://doi.org/10.37358/RC.17.6.5667>

Dorado, M. R. M., Díaz, V. P., Alberdi, M. F., Ruíz, J. P., & Martínez, J. M. M. (2020). Sagliker Syndrome. *Cirugía Española (English Edition)*, 98(7), 414–416. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2019.11.0>

Dulfer, R. R., Franssen, G. J. H., Hesselink, D. A., Hoorn, E. J., & Eijck, C. H. J. Van. (2017). Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *The British journal of surgery*, 104(7), 804–813. <https://doi.org/10.1002/bjs.10554>

Fancy, T., Gallagher, D., & Hornig, J. D. (2010). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43(2), 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>

Ferreira, A. (2008). Diagnóstico clínico e laboratorial do hiperparatiroidismo secundário. *Brazilian Journal of Nephrology*, 30(1), 11–17.

Font, E. B., Rios, G. V., Martin, K. J., & Martin, K. J. (2019). Controversies in the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. *Current osteoporosis reports*, 17(5), 333–342. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00533-x>

Gracitelli, M. E. C., Vidoris, A. A. C., Luba, R., & Lazaretti-Castro, M. (2002).

Paratormônio e osteoporose: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 46(3), 215–220. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302002000300003>

Honarmand, M., Farhad-mollashahi, L., Nakhaee, A., & Sargolzaie, F. (2017). Oral manifestation and salivary changes in renal patients on hemodialysis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(2), 207–210. <https://doi.org/10.4317/jced.53215>

Insogna K. L. (2018). Primary Hyperparathyroidism. *The New England journal of medicine*, 379 (11), 1050–1059. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1714213>

Jamal, S. A., & Miller, P. D. (2013). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*, 16(1), 64–68. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.0>

Johnson, N. W., Glick, M., & Mbuguye, T. N. L. (2006). Oral Health and General Health. *Advances in Dental Research*, 19(1), 118–121. <https://doi.org/10.1177/154407370601900122>

KDIGO.(2017). Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Official Journal of the International Society of Nephrology*, 7(15–21).

Kesidi, S., Bhayya, H., & Kesidi, S. (2019). Oral manifestations of endocrine disorders. *International Journal of Applied Dental Sciences 2019*, 5(2), 476–478. <https://www.semanticscholar.org/paper/Oral-manifestations-of-endocrine-disorders-Kesidi-Bhayya/961fd63a17f76787eab12af9bbba7925f324ffde>

Khalekar, Y., Zope, A., Brahmanekar, U., & Chaudhari, L. (2016). Hyperparathyroidism in dentistry: Issues and challenges!!. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 581–582. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.183452>

- Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E. M., Rejnmark, L., Thakker, R., D'Amour, P., Paul, T., Van Uum, S., Shrayyef, M. Z., Goltzman, D., Kaiser, S., Cusano, N. E., Bouillon, R., Mosekilde, L., Kung, A. W., Rao, S. D., Bhadada, S. K., ... Bilezikian, J. P. (2017). Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International*, 28(1). <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>
- Koc, N. S., Yilmaz, R., Yildirim, T., Eldem, G., Peynircioglu, B., & Erdem, Y. (2021). A New Approach to Tertiary Hyperparathyroidism: Percutaneous Embolization: Two Case Reports. *Transplantation Proceedings*, 53(3), 1010–1013. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.08.033>
- Lajolo, C., Patini, R., Limongelli, L., Favia, G., Tempesta, A., Contaldo, M., De Corso, E., & Giuliani, M. (2020). Brown tumors of the oral cavity: presentation of 4 new cases and a systematic literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129(6), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.002>
- Leuştean, L., Ungureanu, M. C., Teodoriu, L., Grigorovici, A., Bahrim, D., & Stadoleanu, C. (2019). Oral Manifestations of Hyperparathyroidism: Pitfalls in Dental Management. *International Journal of Medical Dentistry*, 9(4), 492–497.
- Lourenço, L., Danczuk, R., Painazzer, D., Junior, N., Maia, A., & Santos, E. (2012). A Historicidade filosófica do Conceito Saúde. *Revista Da Associação Brasileira de Enfermagem*, 3, 17–35.
- Lourenço, L., Danczuk, R. F. T., Painazzer, D., Ferreiar de Paula Junior, N., Rosete Camargo Rodrigues Maia, A., & Kotzias Atherino Dos Santos, E. (2012). A Historicidade filosófica do Conceito Saúde. *Revista Da Associação Brasileira de Enfermagem*, 3, 17–35.

- Machado, N. N., & Wilhelm, S. M. (2019). Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surgical Clinics of North America*, 99(4), 649–666. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.006>
- Mallick, R., & Chen, H. (2018). Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Advances in Surgery*, 52(1), 137–153. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2018.03.006>
- Marchiori, É. C., Isom, B. A., & Indresano, A. T. (2015). Management of Ossifying Fibroma in a Suspicious Case of Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndrome. *Craniofacial trauma & reconstruction*, 8(3), 228–233. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395381>
- Marques, J. V. O., & Moreira, C. A. (2020). Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(3). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101514>
- McPhee, S. J., & Ganong, W. F. (2015). *Fisiopatologia da doença* (7th.ed.). McGraw Hill.
- Messa, P., & Alfieri, C. maria. (2019). Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Frontiers of hormone research*, 51, 91–108. <https://doi.org/10.1159/000491041>.
- Mittal, S., Sekhri, S., Gupta, D., & Goyal, S. (2014). Oral manifestations of parathyroid disorders and its dental management. *Journal of Dental and Allied Sciences*, 3(1), 34. <https://doi.org/10.4103/2277-4696.156527>
- Mizobuchi, M., Ogata, H., & Koiwa, F. (2019). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 23(4), 309–318. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12772>
- Mohebati, A., & Shaha, A. (2012). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands and neurovascular relationships. *Clinical Anatomy* 25, 31(19), 19–31. <https://doi.org/10.1002/ca.21220>
- Nies, C. (2017). Diagnostics and treatment of primary hyperparathyroidism. *Chirurg*,

88(12), 1069–1080. <https://doi.org/10.1007/s00104-017-0517-x>

- Oliveira, R. B. de, & Moysés, R. M. A. (2010). FGF-23: estado da arte. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 32(3), 323–331. <https://doi.org/10.1590/s0101-280020100003000155>
- Otmani, W., & Bhatia, K. (2020). Clinical aspects of endocrinology: parathyroid and adrenal gland disorders. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 21(11), 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.08.011>
- Palla, B., Burian, E., Fliefel, R., & Otto, S. (2017). Systematic review of oral manifestations related to hyperparathyroidism. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2124-0>
- Panezai, M. A., Ahmed, S., & Colbert, G. B. (2019). Sagliker syndrome in a patient with end-stage renal disease with secondary hyperparathyroidism. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 32(4), 624–626. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.16240922>
- Paraguassú, G. M., Pimentel, P. A., Santos, M. S. dos, Figueiredo, L. M. G., Ramalho, L. M. P., & Sarmiento, V. A. (2013). Alterações Ósseas e do Sistema Estomatognático associadas a Doenças Endócrino Metabólicas. *Universidade Federal Da Bahia*, 50(3), 422–435. <https://doi.org/10.4103/2277-4696.156527>
- Patel, A., Lee, C. Y., Sloan, D. A., & Randle, R. W. (2021). Parathyroidectomy for Tertiary Hyperparathyroidism: A Multi-Institutional Analysis of Outcomes. *Journal of Surgical Research*, 258, 430–434. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.08.079>
- Peissig, K., Condie, B. G., & Manley, N. R. (2018). Embryology of the Parathyroid Glands. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(4), 733–742. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.002>

- Pillai, S., & Debono, M. (2020). Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (United Kingdom)*, 38(12), 763–778. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.010>
- Plas, W. Y., Noltes, M. E., van Ginhoven, T. M., & Kruijff, S. (2020). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*, 109(4), 271–278. <https://doi.org/10.1177/1457496919866015>
- Portillo, M. R., & Ortiz, M. E. O. (2017). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Reviews in endocrine and metabolism disorders*, 18(1), 79–95. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9421-4>
- Preez, H. D., Adams, A., Richards, P., & Whitley, S. (2016). Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome: a pictorial review. *Insights Imaging*, 7(6), 793–800. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0519-0>
- Prospero, J. D., Baptista, P. P. R., Amary, M. F. C., & Santos, R. P. C. (2008). *Parathyroid Glands: Structure, Functions and Pathology*. 17(2), 53–57. <https://doi.org/10.1590/S1413-78522009000200011>
- Rai, S., Bhadada, S. K., Rattan, V., Bhansali, A., Rao, D., Shah, V., & Centro. (2012). Oro-mandibular manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian Journal of Dental Research*, 23, 384–387. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.102236>
- Ruis, M., Antonio, B., Cañisa, D., Ricardo, H., Yinde, B., Alberto, L., Fiore, O., Hugo, Rodriguez, I., & Lezcano, H. (2011). Anatomia Quirúrgica de las glándulas paratiroides. *Revista Argentina de Anatomía Online*, 2(4), 118–125.
- Scharpf, J., Kyriazidis, N., Kamani, D., & Randolph, G. (2016). Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 27(3), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.otot2016.06>

- Soni, A., Dey, A., Mittal, T., Malik, M., & Malik, V. K. (2018). Tertiary Hyperparathyroidism: A diagnostic and management dilemma. *Current Medicine Research and Practice*, 8(2), 77–79. <https://doi.org/10.1016/j.cmrp.2018.03.006>
- Srivastava, A., Verma, N., Singh, A. K., & Shivakumar, G. C. (2018). Oral Manifestation of Hyperparathyroidism: A Report of Two Cases. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*, 30(2), 181–184. <https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr>
- Tageldin, N., & Martin, A. (2020). Thyroid, parathyroid hormones and calcium homeostasis. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 21(11), 599–603. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.08.004>
- Tang, J. A., Friedman, J., Hwang, M. S., Salapatias, A. M., Bonzelaar, L. B., & Friedman, M. (2017). Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 38(5), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.06.009>
- Taniegra, E. D. (2004). Hyperparathyroidism. *American family physician*, 69(2), 333–339. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-56-2-183>
- Toneto, M. G., Prill, S., Debon, L. M., Furlan, F. Z., & Steffen, N. (2016). A história da cirurgia das paratireoides. *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 43(3), 214–222. <https://doi.org/10.1590/0100-69912016003003>
- Torres, M. M., & Martín, A. G. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Medicina Clinica*, 150(6), 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.020>
- Walker, M. D., & Bilezikian, J. P. (2018). Primary hyperparathyroidism: recent advances. *Current Opinion Rheumatology*, 30(4), 427–439. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000511>
- Wémeau, J. L., & Bateurs, C. C. (2017). Manifestations maxillo-orales de l'hyperparathyroidisme.

oïdie. *Presse Medicale*, 46(9), 845–852.  
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.001>

Wiederkehr, M. (2020). Brown tumor complicating end-stage kidney disease. *Clinical Nephrology. Case Studies*, 8, 72–79. <https://doi.org/10.5414/CNCS11019>

Xia, C., Zhu, Q., Li, Z., Hu, M., Fang, J., Zhong, Q., Yue, C., & Bai, Y. (2019). Study of the Ultrasound Appearance of the Normal Parathyroid Using an Intraoperative Procedure. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 38(2), 321–327. <https://doi.org/10.1002/jum.14691>