

Ulisses Eliseu Maia de Oliveira

**ANÁLISE DO PERFIL DE APRESENTAÇÃO DIAGNÓSTICA,
INDICAÇÃO DE PARATIROIDECTOMIA E ACOMPANHAMENTO
DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE PACIENTES BRASILEIROS
PORTADORES DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO**

**Tese apresentada na Universidade Federal de São
Paulo - Escola Paulista de Medicina - para obtenção
do título de Mestre em Ciências da Saúde**

São Paulo

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ulisses Eliseu Maia de Oliveira

**ANÁLISE DO PERFIL DE APRESENTAÇÃO DIAGNÓSTICA, INDICAÇÃO DE
PARATIROIDECTOMIA E ACOMPANHAMENTO DA DENSIDADE MINERAL
ÓSSEA DE PACIENTES BRASILEIROS PORTADORES DE
HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO**

**Tese apresentada na Universidade Federal de São
Paulo - Escola Paulista de Medicina - para obtenção
do título de Mestre em Ciências da Saúde**

Área de concentração: Endocrinologia clínica

Orientador:

Omar Magid Hauache

Coordenador da Pós-Graduação:

Sérgio Atala Dib

São Paulo

2006

Oliveira, Ulisses Eliseu Maia de Oliveira

Análise do Perfil de Apresentação Diagnóstico, Indicação de Paratiroidectomia e Acompanhamento da Densidade Mineral Óssea de Pacientes Brasileiros Portadores de Hiperparatireoidismo Primário / Ulisses Eliseu Maia de Oliveira. São Paulo, 2006.

55 p.

Tese (Mestrado)-Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina

Área de concentração: Endocrinologia clínica

Orientador: Omar Magid Hauache

Título em inglês: Analysis of Diagnostic Presentation Profile, Parathyroidectomy Indication and Bone Mineral Follow Up in Brazilian Patients with Primary Hyperparathyroidism

1. Hiperparatireoidismo Primário. 2. Hipercalcemia. 3. Densidade Mineral Óssea. 4. Paratiroidectomia.

À minha noiva Ana Cristina

Aos meus pais Nair e João

Aos meus irmãos Helcio e Carlos

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Omar Magid Hauache, pela paciência e pela dedicação.

A todos os orientadores, em especial a Dra Marise, Dra Cynthia e Dr José Gilberto.

A todos os colegas da pós graduação, em especial a Érika, Elisabete, Sérgio, Monique, Marília, Lenira, Aléxis, Audrey, Mônica, Rosângela, Linda.

À Monique, Elisabete e Andréia, que começaram a coleta dos dados e facilitaram muito a continuidade do trabalho.

A todos os funcionários da UNIFESP, em especial a Geni, Vanda, Yeda, Ivonete, Ilda, Terezinha, Ângela, Gilberto, Felipe e Amaryllis.

Índice

Resumo	7
Abstract	9
Introdução	11
Apresentação Clínica do Hiperparatiroidismo Primário.....	11
Patogênese do Hiperparatiroidismo Primário.....	14
Doença Óssea no Hiperparatiroidismo Primário.....	15
Diagnóstico e Tratamento do Hiperparatiroidismo Primário.....	16
Objetivos	20
Materiais e Métodos	21
Artigo submetido à revista “Brazilian Journal of Medical and Biological Research”	24
Discussão.....	43
Conclusões.....	47
Referências Bibliográficas.....	48
Anexo.....	53

Resumo

OBJETIVOS: O hiperparatiroidismo primário (HPP) é uma doença endócrina com expressão clínica variável, apresentando-se geralmente na forma de hipercalcemia assintomática nos países ocidentais, mas ainda predominantemente como uma doença sintomática nos países em desenvolvimento. Procuramos descrever nesse estudo o perfil de apresentação clínica, a indicação de paratiroidectomia e o seguimento pós-cirúrgico da densidade mineral óssea (DMO) dos pacientes com HPP vistos em nosso serviço, em São Paulo, Brasil.

MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo retrospectivo, envolvendo 115 pacientes (92 mulheres, mediana de idade de 56 anos) diagnosticados com HPP durante os últimos vinte anos em um hospital universitário. Pacientes sintomáticos foram definidos baseados na presença de qualquer sintoma clássico afetando sistemas ósseo, renal ou neuromuscular. Os critérios cirúrgicos foram baseados nas diretrizes do National Institutes of Health sobre HPP assintomático. A DMO foi avaliada por meio de densitometria óssea através de DXA (Absorciometria por Raios-X Duo-Energético). Um valor de p igual ou menor que 0,05 foi considerado significativo para as variáveis analisadas.

RESULTADOS: Pacientes sintomáticos e pacientes preenchendo critérios cirúrgicos para fazer paratiroidectomia foram identificados respectivamente em 66% e 93% da amostra. Os valores medianos de cálcio e de PTH foram 11,9 mg/dL e 189 pg/mL, respectivamente. Após o tratamento cirúrgico, 97% dos pacientes estavam normocalcêmicos, com aumentos na DMO de 19,4% na coluna lombar e de 15,7% no colo do fêmur três anos após a

cirurgia. Encontramos aumentos maiores da DMO de coluna lombar e colo do fêmur em mulheres pré-menopausadas, homens, indivíduos mais jovens e indivíduos sintomáticos.

CONCLUSÕES: Nossos resultados reforçam estudos anteriores de que o HPP ainda é uma doença predominantemente sintomática no Brasil, com um perfil de apresentação que pode estar relacionado principalmente com o diagnóstico tardio. Entretanto, outros fatores devem ser considerados, tais como fatores genéticos, raciais ou nutricionais, como a deficiência de cálcio e de vitamina D, os quais podem desempenhar algum papel na apresentação clínica do HPP nos pacientes brasileiros.

Abstract

OBJECTIVES: Primary hyperparathyroidism (PHP) is an endocrine disorder with variable clinical expression, frequently presenting as asymptomatic hypercalcemia in Western countries, but still predominantly as a symptomatic disease in developing countries. In this study, we aimed to describe the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and post surgical bone mineral density (BMD) follow up of patients with PHP followed in our institution, in Sao Paulo, Brazil.

PATIENTS AND METHODS: Retrospective study in the setting of a University Hospital, involving 115 patients (92 women, median age 56yrs) with PHP diagnosed during the last twenty years. Symptomatic patients were defined based on the presence of any classical symptom affecting bone, kidney or the neuromuscular system. Surgical criteria followed the National Institutes of Health guidelines on asymptomatic PHP. Densitometric studies performed by DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) were used to analyse BMD. A P value equal or lower than 0.05 was taken to indicate significant difference.

RESULTS: Symptomatic patients and patients meeting surgical criteria for parathyroidectomy were 66% and 93% of the sample, respectively. Median calcium and PTH values were 11,9 mg/dL and 189 pg/mL, respectively. After surgical treatment, 97% of patients were normocalcemic, with increases in bone mineral density of 19,4% at lumbar spine and 15,7% at femoral neck three years after surgery. We found greater bone mass increases in pre-menopausal women, men, symptomatic and in younger patients, both at lumbar spine and femoral neck.

CONCLUSIONS: Our results support the previous findings of HPP still being a predominant symptomatic disease in Brazil, with a presentation profile that could be mainly related with delayed diagnosis. Nevertheless, one should consider that genetic and racial backgrounds as well as nutritional factors such as calcium and vitamin D deficiency may play a role in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism of Brazilian patients.

Introdução

Apresentação Clínica do Hiperparatiroidismo Primário

O Hiperparatiroidismo primário (HPP) é uma doença do metabolismo ósseo caracterizada pela hipercalcemia e por níveis elevados ou inapropriadamente normais de hormônio paratiroideano (PTH), com um amplo espectro de sintomas clínicos.

A associação da doença óssea com as paratiróides foi inicialmente descrita em 1904 pelo patologista alemão Askanasy, e estabelecida em 1925 pelo cirurgião austríaco Felix Mandl, que fez a primeira paratiroidectomia. Entretanto, as manifestações da osteíte fibrosa cística, incluindo dor, fraturas patológicas e deformidades ósseas, já haviam sido descritas em 1864 por Engel e em 1891 por von Recklinghausen. Na década de 30, Albright e colaboradores descreveram também a associação com litíase renal e nefrocalcinose (1). A partir destas descrições iniciais, até meados da década de 70, o HPP era caracterizado basicamente pelos sinais e sintomas decorrentes do comprometimento esquelético e renal, além do envolvimento também do sistema nervoso central e do trato gastrointestinal (2). Os chamados sintomas clássicos do HPP vieram deste conjunto de achados clínicos iniciais, sendo uma consequência da exposição prolongada aos altos níveis séricos de cálcio e de PTH.

Na década de 70 foram introduzidas técnicas automatizadas de dosagem do cálcio sérico, o qual passou a ser dosado freqüentemente em exames de rotina junto com outros eletrólitos, minimizando a dependência do médico assistente necessariamente solicitar o exame em separado. A partir dessa mudança, verificada principalmente nos países desenvolvidos, a incidência diagnóstica do HPP aumentou de 4 a 5 vezes, enquanto o perfil

de apresentação clínica da doença mudou drasticamente, passando a predominar formas assintomáticas ou pouco sintomáticas de HPP no momento do diagnóstico (3). Vários estudos recentes conduzidos nos Estados Unidos e em países europeus têm mostrado que a forma de apresentação mais comum do HPP nesses centros é a forma assintomática, ou seja, sem os achados clínicos descritos classicamente no passado. Menos de 20% desses casos são sintomáticos, quase sempre devido à presença de nefrolitíase, enquanto que a osteíte fibrosa cística é um achado muito raro. Todavia, mesmo os pacientes considerados assintomáticos podem apresentar achados não clássicos de HPP, como fadigabilidade, depressão, déficit de memória e de concentração, além de perda de massa óssea, com risco aumentado de fraturas (4).

O predomínio de casos assintomáticos nos países desenvolvidos, juntamente com os achados de estudos em longo prazo mostrando que a maioria desses pacientes permanecia assintomática e sem evolução da doença, resultou na elaboração de diretrizes para determinar quem deveria ser submetido ao procedimento cirúrgico e quem poderia ser apenas acompanhado clinicamente. O último consenso, elaborado em 2002 pelo National Institutes of Health (5), determina que pacientes com HPP que preencham pelo menos um critério devem ser encaminhados para fazer paratiroidectomia (Tabela 1).

Tabela 1: Critérios de indicação cirúrgica para pacientes com hiperparatiroidismo primário, de acordo com o *Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* (5)

Litíase renal
Osteoporose densitométrica de coluna lombar, colo de fêmur ou de antebraço
Idade inferior a 50 anos
Calcemia 1mg/dl acima do limite superior da normalidade
Calciúria superior a 400mg/24h
Redução do clearance de creatinina superior a 30%

Diferentemente dos resultados encontrados nas nações ricas, estudos conduzidos em países em desenvolvimento, como Índia, China, Paquistão, Brasil, Polônia, entre outros (6-10), mostram ainda um perfil de apresentação clínica do HPP com predomínio de casos sintomáticos, muito parecido às descrições iniciais do HPP nos países desenvolvidos, antes destes introduzirem as dosagens automatizadas de cálcio em suas rotinas. A falta de acesso a dosagens de rotina do cálcio sérico nesses países deve ser considerada uma causa potencial para essa diferença no espectro de apresentação clínica da doença, contribuindo para um provável diagnóstico tardio. Todavia, outros fatores têm sido considerados como agravantes ou mesmo como determinantes desse quadro clínico sintomático, principalmente fatores relacionados à deficiência de vitamina D e de cálcio, além de prováveis fatores genéticos e raciais (11,12).

A prevalência de HPP encontrada em um estudo europeu recente foi de 21/1000 em mulheres com idade entre 55 a 75 anos. As mulheres nessa faixa etária têm uma prevalência sete vezes maior que na população geral e 5 vezes maior que nos homens, estimando-se, portanto, uma prevalência de 3/1000 na população geral (13).

Patogênese do Hiperparatiroidismo Primário

O HPP é causado principalmente por adenoma solitário de paratiróide, ocorrendo em 80 a 85% dos casos, enquanto a hiperplasia das quatro glândulas paratiroideanas ocorre em 15 a 20%. O carcinoma de paratiróide é muito mais raro, não alcançando 1% dos casos na literatura ocidental (14).

Praticamente todos os adenomas esporádicos paratiroideanos são de origem monoclonal, isto é, crescem a partir de uma célula precursora única, que tem uma vantagem seletiva de crescimento sobre as demais células normais (15). Também são monoclonais 40% das hiperplasias esporádicas de paratiróide, a maioria das glândulas removidas nos casos de hiperparatiroidismo secundário por uremia e os carcinomas de paratiróide (16). Os mecanismos de crescimento clonal das células paratiroideanas incluem a ativação de oncogenes (gene PRAD1 – ciclina D1) e a inativação de genes supressores tumorais (gene MEN1 – menin, gene RB1 – retinoblastoma, gene HRPT2 – parafibromina) (15,17). Outras alterações genéticas já foram descritas em casos de HPP esporádico (Tabela 2). O gene do receptor sensor de cálcio extracelular (CaR) e o gene do receptor da vitamina D (VDR) podem contribuir para a tumorigênese paratiroideana, através de polimorfismos ou expressão local diferenciada, embora não tenham ainda um papel bem estabelecido (12, 18). A deficiência de vitamina D também pode modificar o padrão proliferativo dos tumores paratiroideanos, sendo observada em associação com tumores maiores e pacientes mais sintomáticos (11,19).

Diferentemente dos casos esporádicos, o hiperparatiroidismo familiar apresenta principalmente lesões oligoclonais ou policlonais e um padrão de herança autossômico dominante. Ocorre nas síndromes de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 e tipo 2a,

síndrome do tumor mandibular-hiperparatiroidismo e no hiperparatiroidismo familiar isolado. Na hiperplasia paratiroideana há um estímulo generalizado, policlonal, que aumenta a proliferação celular das quatro glândulas. Mesmo nestes casos pode ocorrer o desenvolvimento de tumores de natureza monoclonal, sobrepondo-se à hiperplasia (16,20).

Tabela 2: Genes ou regiões cromossômicas que contribuem para a tumorigênese paratiroideana (Adaptação das referências 15 e 16).

Gene ou <i>locus</i> cromossômico	Produto gênico	Resultado das mutações	Doença
11q13	MENIN	Perda de função	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1, HPP familiar isolado e HPP esporádico
10q11.2	RET	Ganho de função	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2a
1q25	PARAFIBROMINA	Perda de função	HPP com tumor mandibular*
3q21.1	CaR	Perda de função	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna
3q21.1	CaR	Perda de função	Hiperparatiroidismo neonatal grave
11q13	PRAD1/CCND1	Ganho de função	HPP esporádico
13q14	Retinoblastoma	Perda de função	HPP esporádico*
1p, 6q, 15q, 9p	Desconhecidos	Perda de função	HPP esporádico
7p,16p,19p	Desconhecidos	Ganho de função	HPP esporádico

*Associado com carcinoma de paratiróide

Doença Óssea no Hiperparatiroidismo Primário

O HPP causa alterações substanciais no metabolismo ósseo, o que está diretamente relacionado com o aumento da remodelação óssea devido ao estímulo causado pelos níveis elevados de PTH. Aumentos consideráveis da atividade remodeladora, em média de 50%, tanto na atividade reabsortiva quanto na atividade formativa, têm sido verificados através de estudos histomorfométricos e das dosagens de marcadores ósseos (1). No osso cortical, o aumento do turnover ósseo causa aumento da reabsorção endosteal, com consequente

aumento da porosidade e afilamento cortical (21). Entretanto, no osso trabecular geralmente observa-se preservação da estrutura e da massa óssea, mesmo com a atividade remodeladora aumentada. Esta resposta diferente pode ser consequência de uma redução e/ou proteção contra perfurações trabeculares, pela menor profundidade de erosão no osso trabecular, a qual está relacionada com a rápida atividade remodeladora (1,21). Esse mecanismo protetor para o osso trabecular pode ser verificado nos casos assintomáticos de HPP, pois nos casos mais severos há perda importante de massa óssea cortical e trabecular.

Estudos densitométricos em pacientes com HPP têm encontrado resultados que estão de acordo com os achados histomorfométricos, mostrando reduções maiores da densidade mineral óssea (DMO) no esqueleto apendicular, rico em osso cortical, e reduções menores da DMO no esqueleto axial, rico em osso trabecular. Dados de países desenvolvidos mostram perdas de 10 a 20% da DMO dos pacientes com HPP quando comparados com controles (22). A redução da DMO é causada pelo aumento da porosidade cortical e pelo aumento do espaço de remodelação (21). Fraturas de ambos os sítios apendiculares e axiais estão aumentadas nos pacientes com HPP (23).

Os efeitos esqueléticos do HPP são em grande parte reversíveis com o tratamento cirúrgico curativo. Após a cirurgia, ocorre normalização da remodelação óssea em poucos meses, com uma tendência de queda rápida dos marcadores de reabsorção óssea e queda posterior ou tardia dos marcadores de formação óssea. A DMO axial pode ser recuperada plenamente, principalmente já nos primeiros seis meses, devido à normalização dos espaços de remodelação. A DMO apendicular recupera-se mais lentamente e pode permanecer com déficits irreversíveis (1).

Diagnóstico e Tratamento do Hiperparatiroidismo Primário

O diagnóstico do HPP baseia-se nas dosagens concomitantes de cálcio sérico e de PTH, sendo considerado na presença de hipercalcemia com PTH normal ou elevado. Os valores aproximados de referência do cálcio total e do PTH intacto são 8,5 a 10,5mg/dl e 10 a 65pg/ml, respectivamente. Deve-se lembrar que a dosagem do cálcio total sofre influência dos níveis de proteína sérica, especialmente da albumina, o que não acontece nas dosagens de cálcio ionizado, que reflete o cálcio livre de ligação protéica e pode ser um parâmetro mais fiel da calcemia (24). Todavia, como a metodologia para dosagem do cálcio total é mais bem padronizada, com disponibilidade fácil mesmo em pequenos centros, esta dosagem acaba sendo empregada nas diretrizes para o diagnóstico e seguimento do HPP.

Outras condições hipercalcêmicas que podem ocorrer com PTH normal ou elevado devem ser descartadas. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna, decorrente de mutações inativadoras do gene CaR – receptor sensor de cálcio extracelular, é uma condição autossômica dominante caracterizada por hipercalcemia e hipocalciúria, geralmente de evolução benigna e sem indicação de tratamento cirúrgico. A identificação de familiares com hipercalcemia e dosagens do cálcio urinário para calcular o clearance de cálcio são úteis para definir o diagnóstico, que pode ser confirmado através de seqüenciamento do gene do CaR (25). Em pacientes portadores de insuficiência renal ou que foram submetidos a transplante renal, o diagnóstico de hiperparatiroidismo terciário deve ser considerado. Como o lítio e os diuréticos tiazídicos também podem causar hipercalcemia, devem ser descontinuados, se possível, para confirmar ou afastar o diagnóstico de HPP (26).

Todas as outras causas de hipercalcemia estão associadas com níveis suprimidos de PTH, sendo, portanto, mais fáceis de serem identificadas. As principais causas incluem a hipercalcemia por doença maligna, intoxicação por vitamina D, doenças granulomatosas, hipertireoidismo, acromegalia, insuficiência adrenal, feocromocitoma, entre outras (26).

Pacientes jovens e pacientes com história familiar de HPP ou de outros tumores neuroendócrinos devem ser investigados quanto à presença de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 ou tipo 2a ou de HPP familiar isolado.

O tratamento do HPP é basicamente cirúrgico, pois é necessária a ressecção da(s) glândula(s) hiperfuncionante(s) para obtenção da cura, ou seja, da normalização dos níveis de cálcio.

Todavia, conforme mencionado anteriormente, o percentual de pacientes com HPP assintomático ou pouco sintomático tem aumentado, constituindo a maioria dos casos nos países desenvolvidos. Demonstrou-se já em diversos estudos que estes pacientes podem fazer apenas seguimento clínico, de acordo com critérios estabelecidos para determinar a indicação cirúrgica ou não, embora a decisão sempre deva ser individualizada (4).

A grande maioria dos pacientes submetidos à cirurgia é curada sem seqüelas, principalmente quando a cirurgia é executada por cirurgiões experientes. A hipocalcemia sintomática é uma complicação mais comum naqueles pacientes com HPP clássico, sendo atualmente rara nas casuísticas dos países ocidentais, mas freqüente nos países onde ainda predominam casos sintomáticos (27). Lesões do nervo laringeo recorrente e hipoparatiroidismo permanente ocorrem em 1% dos casos na primeira cirurgia, e até 5% e 10%, respectivamente, nas reoperações (28).

A cura cirúrgica determina um aumento da DMO, que será tanto maior quanto mais baixa essa DMO era previamente à cirurgia, sendo descritos aumentos de 10 a 13% em coluna lombar e colo de fêmur (29). Os aumentos ocorrem mais intensamente nos primeiros anos após a cirurgia e estão relacionados com diminuição na incidência de fraturas (1). Da mesma forma, os pacientes com nefrolitíase são beneficiados, sendo que mais de 90% destes não formam pedras adicionais após a cirurgia curativa (30).

No passado, o sucesso do procedimento cirúrgico dependia muito da capacidade do cirurgião localizar a glândula afetada durante a cirurgia. Diversas técnicas de localização das paratiróides têm sido descritas, facilitando a sua localização pré-operatória. É importante ressaltar que a ausência de identificação da(s) glândula(s) afetada(s) no exame de localização pré-operatório não afasta o diagnóstico de HPP feito previamente, enquanto a correta localização pode permitir uma cirurgia menos invasiva ou identificar uma glândula ectópica. Técnicas de dosagem rápida do PTH também permitem dosar o PTH durante a cirurgia, o que é usado para confirmar a ressecção adequada da(s) glândula(s) afetada(s) (31,32). Finalmente, técnicas cirúrgicas cada vez menos invasivas têm sido desenvolvidas, graças a todas essas facilidades, permitindo até cirurgias com anestesia local, com a vantagem da alta hospitalar precoce (33). Entretanto, todas essas inovações dependem da estrutura e da experiência de cada serviço.

Objetivos

1. Caracterizar o perfil de apresentação clínico-laboratorial e de indicação cirúrgica do hiperparatireoidismo primário em pacientes acompanhados em centro de referência da cidade de São Paulo (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP).
2. Verificar a evolução clínico-laboratorial após o tratamento cirúrgico, desde o pós-operatório imediato até o seguimento ambulatorial em longo prazo destes pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário.
3. Avaliar a evolução da densidade mineral óssea após o tratamento cirúrgico nestes pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi elaborado de forma retrospectiva e envolveu pacientes atendidos no ambulatório de doenças osteometabólicas da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Foi feita a pesquisa dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de hiperparatiroidismo primário (HPP) acompanhados neste serviço nos últimos 20 anos (1985 a 2004). Sendo um serviço de referência, pode-se afirmar que os pacientes atendidos neste ambulatório normalmente foram encaminhados por outras especialidades e o diagnóstico de HPP foi baseado principalmente em dosagens de cálcio feitas no seguimento de pacientes na pós-menopausa, na investigação de doenças ósseas e na investigação de nefrolitíase, e não como método de rastreamento sistemático.

O critério diagnóstico utilizado foi de hipercalcemia, com níveis de cálcio total $\geq 10,5$ mg/dl e/ou de cálcio ionizado acima do limite de referência, associada com níveis de hormônio paratiroideano intacto (PTHi) elevados ou inapropriadamente normais (valor de referência de 10 a 65 pg/ml). Os pacientes com insuficiência renal (creatinina $> 1,5$ mg/dl) de causa não relacionada ao HPP foram excluídos.

Um total de 131 pacientes teve o diagnóstico de HPP entre 1985 a 2004. Destes, 5 foram excluídos por apresentarem HPP associado à neoplasia endócrina múltipla, 3 por apresentarem hiperparatiroidismo familiar isolado e 8 por apresentarem insuficiência renal crônica de causa desconhecida, restando portanto 115 pacientes com HPP esporádico.

Esses pacientes foram então classificados em sintomáticos ou assintomáticos de acordo com a presença ou não de achados clássicos de HPP, ou seja, quadro clínico e/ou radiológico de doença óssea ou doença renal resultante de HPP, quadro clínico compatível com neuropatia muscular proximal e internação causada por complicações hipercalcêmicas. Os pacientes classificados como assintomáticos foram pesquisados quanto à presença de critérios para indicação cirúrgica, de acordo com o consenso estabelecido pelo NIH em 2002 (5). Foram considerados critérios para a indicação cirúrgica idade inferior a 50 anos, cálcio total 1mg/dl acima do limite superior da normalidade, litíase renal documentada em ultrasonografia, calciúria superior a 400mg/24h e osteoporose densitométrica de coluna lombar ou de colo de fêmur. Na presença de pelo

menos um desses critérios os pacientes eram encaminhados para fazer paratiroidectomia, enquanto os pacientes assintomáticos e sem critérios cirúrgicos permaneciam em seguimento clínico. Todos os pacientes classificados inicialmente como sintomáticos apresentavam pelo menos um desses critérios e foram todos encaminhados à cirurgia. Os pacientes submetidos à paratiroidectomia foram avaliados também quanto à presença de complicações perioperatórias e tardias e foi feita a correlação com o achado patológico.

Até 1993 (n=23 pacientes), o PTH foi mensurado utilizando um radioimunoensaio amino-terminal específico. Posteriormente, foi empregado um ensaio imunofluorimétrico para dosagem do PTHi. Os cálculos feitos nesse estudo em relação ao PTH foram feitos somente com essas dosagens de PTHi. O cálcio total foi dosado por ensaio colorimétrico e o cálcio ionizado foi dosado por eletrodo íon-específico (AVL 9180 Eletrolyte Analyzer USA). Também foram avaliados as dosagens de cálcio urinário de 24 horas, creatinina sérica, fósforo e fosfatase alcalina.

A densitometria óssea de coluna lombar (L1 a L4) e de colo de fêmur foi avaliada pelos aparelhos Hologic QDR 4500 e Lunar DPX, sendo que cada paciente fez todos os exames no mesmo aparelho. O coeficiente de precisão (CV *in vitro*), baseado em medidas repetidas com um *phantom* de coluna, foi menor que 0,5% nos dois aparelhos, enquanto o coeficiente de variação do serviço (CV *in vivo*) foi de 3,5% em ambos os sítios para os dois aparelhos. Para fins de cálculos com os valores absolutos de DMO mensurados nos dois aparelhos foi utilizada uma fórmula para conversão de QDR para DPX (34):

$$\text{Lunar DPX}_{\text{coluna lombar}} = (1,074 \times \text{Hologic QDR}_{\text{coluna lombar}}) + 0,054$$

$$\text{Lunar DPX}_{\text{colo de fêmur}} = (1,013 \times \text{Hologic QDR}_{\text{colo de fêmur}}) + 0,142$$

Os pacientes foram classificados em osteoporóticos de acordo com o T-score, conforme determinado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), definido por uma densidade mineral óssea < -2,5 DP em relação aos adultos jovens, conforme os bancos de dados dos respectivos aparelhos.

Análise Estatística:

Os dados foram expressos como medianas ou médias $\pm$ desvio padrão, conforme apropriado. As comparações estatísticas foram feitas usando o teste t de Student e o teste de Mann Whitney para variáveis quantitativas e o teste χ^2 para variáveis qualitativas. As

medidas de densidade mineral óssea (DMO) foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) para verificar mudanças da DMO em relação ao basal. Um valor de P igual ou menor que 0,05 foi considerado como significativo.

**Registro de Submissão do Artigo à Revista 'Brazilian Journal of
Medical and Biological Research'**

**Ref. MS 6496 "ANALYSIS OF DIAGNOSTIC PRESENTATION PROFILE AND
PARATHYROIDECTOMY INDICATION IN BRAZILIAN PATIENTS WITH PRIMARY
HYPERPARATHYROIDISM"**

Prezado Dr. Omar M. Hauache,

Temos a satisfação de comunicar a V.Sa. o recebimento do artigo acima mencionado.

A fim de dar prosseguimento ao processo complete o formulário disponível no site da revista. Para facilitar clique no link http://www.bjournal.com.br/english_form.htm e complete o formulário . Coloque este número **(MS 6496) antes do título do trabalho quando for preencher este campo.**

Lembramos que **o trabalho ficará parado** e não entrará em processo de avaliação junto ao Editor Seccional se o formulário preenchido não for submetido.

Atenciosamente,

Ricardo Wesley Martins
Brazilian Journal of Medical and Biological Research
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP
Av. Bandeirantes 3900
14049-900 Ribeirão Preto, SP, Brasil
fax: 55+16+3633-3825
E-mails: bjournal@fmrp.usp.br
bjournal@terra.com.br
On Line Version - <http://www.bjournal.com.br/>

Artigo Submetido

ANALYSIS OF DIAGNOSTIC PRESENTATION PROFILE, PARATHYROIDECTOMY INDICATION AND BONE MINERAL DENSITY FOLLOW-UP IN BRAZILIAN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Abbreviated title: Primary hyperparathyroidism in Brazil

ULISSES ELISEU MAIA DE OLIVEIRA, MONIQUE NAKAYAMA OHE, RODRIGO OLIVEIRA SANTOS, ONIVALDO CERVANTES, MÁRCIO ABRAHÃO, MARISE LAZARETTI-CASTRO, JOSÉ GILBERTO HENRIQUES VIEIRA and OMAR MAGID HAUACHE

Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UEMO, MNO, JGHV, OMH), Disciplina de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (ROS, OC, MA), Fleury Institute (JGHV, OMH) São Paulo, Brazil

Address all correspondence and requests for reprints to:

Omar M. Hauache, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Escola Paulista de Medicina – UNIFESP. Rua Pedro de Toledo, 781, 12º andar, 04039-032 – São Paulo – SP, Brazil. E-mail: omar.hauache@fleury.com.br

Key words: Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, clinical presentation, parathyroidectomy, bone mineral density

Abstract

Primary hyperparathyroidism is an endocrine disorder with variable clinical expression, frequently presenting as asymptomatic hypercalcemia in Western countries but still predominantly as a symptomatic disease in developing countries. In this study we aimed to describe the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and post surgical bone mineral density follow up of patients with primary hyperparathyroidism seen in our institution, in Sao Paulo, Brazil. This is a retrospective study in the setting of a university hospital. We found 115 patients (92 women, median age 56yrs) with primary hyperparathyroidism diagnosed during the last twenty years. We defined symptomatic patients based on the presence of any classical symptom affecting bone, kidney or the neuromuscular system. Surgical criteria followed the National Institutes of Health guidelines on asymptomatic primary hyperparathyroidism. Symptomatic patients and patients meeting surgical criteria for parathyroidectomy were 66% and 93% of the sample, respectively. Median calcium and PTH values were 11,9 mg/dL and 189 pg/mL, respectively. After surgical treatment, 97% of patients were cured, with increases in bone mineral density of 19,4% at lumbar spine and 15,7% at femoral neck three years after surgery. We found greater bone mass increases in pre-menopausal women, men, symptomatic and in younger patients, both at lumbar spine and femoral neck. Our results support the previous findings of a predominant symptomatic disease with a presentation profile which could be mainly related with delayed diagnosis. Nevertheless, one should consider that genetic and racial backgrounds as well as nutritional factors such as calcium

and vitamin D deficiency may play a role in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism of Brazilian patients.

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHP) is an endocrine disorder characterized by hypercalcemia and elevated or inappropriately normal levels of parathyroid hormone. In its early descriptions, the classical disease was associated with affection of the kidneys (renal calculi and nephrocalcinosis), skeleton (osteitis fibrosa cystica, with pain, pathological fractures and deformity), and neuromuscular system (proximal neuromuscular weakness) (1). In the 1970ties, after the introduction of automated and routine measurement of serum calcium levels in developed countries, several studies reported a sharp increase in the diagnosis of PHP (2). The increased incidence of PHP in these countries was associated with a significant change in the clinical spectrum of the disease presentation. Most cases were asymptomatic at diagnosis, as opposed with the classical disease description (3).

In this context, studies currently conducted in Western countries show that less than 20% of the patients present with symptomatic PHP, that is PHP with the early described classical features (4). Parathyroidectomy is indicated for these cases. Management guidelines deal specifically with the asymptomatic form of the disease. Following these guidelines, approximately 50% of the PHP patients will meet one or more criteria for parathyroidectomy, even though the majority of these patients are asymptomatic (5). In contrast with these findings, studies in developing countries like India, China, Brazil and others still show a high incidence of symptomatic cases (6-9). Late diagnosis, related with limited access to routine measurement of calcium levels and/or poor acknowledgment of PHP, as well as the possible high prevalence of vitamin D deficiency in these countries, may lead to a more symptomatic clinical profile (10). However, as we have demonstrated in a recent study, the proportion of symptomatic cases is gradually but still slowly decreasing in our public service (11).

We reviewed our PHP data, describing the clinical and laboratory findings before and after surgical treatment during the last twenty years. The main purposes of the present study were to analyse the diagnostic presentation and surgical indication profile of PHP and the BMD recovery after parathyroidectomy in our patients, in Sao Paulo, Brazil.

Patients and Methods

The study was retrospective and evaluated PHP patients followed in the Bone Metabolism Unit at Federal University of Sao Paulo (UNIFESP). Reports of all patients with PHP diagnosed between 1985 and 2004 were reviewed. Being a reference service, most patients are referred to it by other specialties. PHP diagnosis was mainly based on calcium measurements ordered during the follow up of menopausal patients or during investigation of bone diseases and urolithiasis. Calcium measurement was not used as a routine screening method.

Diagnostic criteria for PHP was based on hypercalcemia (total calcium levels $\geq 10,5$ mg/dL and/or ionized calcium levels above the upper normal reference range) associated with high or inappropriately normal intact parathyroid hormone levels (iPTH normal range 10-65 pg/mL). Patients with renal insufficiency, defined as creatinine $> 1,5$ mg/dL, were excluded when kidney disease was not related with PHP.

There were 131 PHP patients diagnosed during these last twenty years. Out of this group, sixteen were excluded, five due to the fact that PHP was related with multiple endocrine neoplasia type 1, three because of familial isolated PHP and eight because of renal insufficiency that was not related with PHP.

The 115 remaining patients with sporadic PHP were classified as symptomatic or asymptomatic, according to the presence of classical hyperparathyroidism findings, defined as clinical or radiological bone disease, nephrolithiasis, proximal neuromuscular weakness and hospital admission related with hypercalcemic complications. Asymptomatic patients were further classified into surgical and not surgical according to National Institutes of Health Workshop on Asymptomatic PHP established criteria (12,13). Surgical

criteria included age below 50 years, serum calcium concentrations 1 mg/dL above the upper normal limit, nephrolithiasis, 24 hours urinary calcium excretion above 400 mg and densitometric osteoporosis of lumbar spine or hip. Patients with at least one criterion were enrolled to parathyroidectomy, while the asymptomatic patients without surgical criteria were only clinically followed. Patients classified as symptomatics fulfilled at least one such criteria and were all sent to surgery. Data about perioperative and late post surgical complications as well as the pathological findings were also reviewed.

Until 1993 (n = 21 patients), parathyroid hormone levels were measured by an amino-terminal specific radioimmunoassay. As of 1994, iPTH levels were measured by an immunofluorimetric assay. Median parathyroid hormone calculated in this study refers only to these iPTH immunofluorimetric assay data. Total calcium levels were measured by colorimetric assays and ionized calcium by an ion specific electrode. Bone densitometry of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck were obtained by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) with Hologic QDR 4500 and Lunar DPX devices. Measurements were always performed on the same device for each patient. The coefficient of variation based on repeated measurements with a spine phantom was lower than 0,5% for both devices and the service coefficient of variation was 3,5% for both lumbar spine and femoral neck. Absolute bone mineral density (BMD) Hologic data were converted to Lunar data for calculation and comparison of mean and median parameters and for longitudinal changes. Conversion equations were as follows, as defined elsewhere (14):

$$\text{Lunar DPX}_{\text{lumbar spine}} = (1,074 \times \text{Hologic QDR}_{\text{lumbar spine}}) + 0,054$$

$$\text{Lunar DPX}_{\text{femoral neck}} = (1,013 \times \text{Hologic QDR}_{\text{femoral neck}}) + 0,142$$

Patients were classified as osteoporotics when the BMD T-score was lower than -2,5 standard deviations in relation to young adults from the DXA manufacturer's database, according to the definition established by the World Health Organization.

Statistical Analysis

Data were expressed as median or mean values $\pm$ SD, as appropriate. Statistical comparisons were performed using t-Student and Mann-Whitney tests for quantitative variables and χ^2 test for qualitative variables. BMD measurements were assessed by analysis of variance (ANOVA) to evaluate BMD changes relative to baseline. A P value equal or lower than 0.05 was taken to indicate significant difference.

Results

Baseline clinical and laboratory data of PHP patients are described in table 1. Classical PHP signs and symptoms were found in 66% of the sample. When compared to the asymptomatic patients, these symptomatic patients presented with higher serum calcium, iPTH and urinary calcium levels and lower phosphorus levels (table 2). However, even among the remaining asymptomatic patients, 79% also fulfilled at least one surgical criterion. So, as a whole, only 7% of these patients were not surgical candidates and 93% had at least one surgical criterion at presentation. The main surgical criteria were lumbar spine and/or femoral neck densitometric osteoporosis (71%) and total calcium one mg/dL above the upper normal limit (59%). Nephrolithiasis (39%), age less than 50 years old (31%) and 24 hours urinary calcium higher than 400mg (28%) was less prevalent (table 1).

Clinical and Densitometric Follow Up of the Operated Patients

Follow up data from the majority of the patients is available. From the 115 patients, 93% (n=107) were enrolled to parathyroidectomy, but only 84% (n=90) of these patients were operated. Patients who could not be operated were either not in clinical conditions or have not accepted the procedure and are currently being clinically followed, as well as the asymptomatic patients without surgical criteria. Out of the operated patients, 30% needed intravenous calcium after surgery, 5% had transitory disphonia and 2% had cervical haematoma. All patients were discharged after parathyroidectomy with oral calcium and vitamin D supplements. The main pathological finding was parathyroid adenoma (77%). Parathyroid hyperplasia and carcinoma were found in 10% and 9%, respectively, while 4% had uncertain histopathological findings. Seventy-eight patients were followed after the surgery for a mean period of 47 months. Five patients (6%) were successfully submitted to

a second surgery because of a first non curative surgery for a parathyroid adenoma. Almost all the patients (97%) submitted to parathyroidectomy were cured. Only 6% became permanently hypocalcemic. Five patients with histological parathyroid carcinoma with capsular and vascular invasion were normocalcemic during a mean follow up period of 24 months after surgery, whereas three patients remained hypercalcemic and died during the follow up.

BMD increased significantly after surgery both at lumbar spine (9,6% in 12 months and 19,4% in 36 months) and at femoral neck (10,7% in 12 months and 15,7% in 36 months), as shown in table 3. We analysed these patients according to clinical parameters at presentation in order to find differences in bone mass evolution during the follow up after surgery for a median period of 36 months (table 4). All the patient groups had significant increases in bone mass both at lumbar spine and femoral neck. Asymptomatic patients who were not operated because they were not surgical candidates remained with stable BMD during this period (-1% at lumbar spine and 4% at femoral neck). When we compared data between groups, we found greater bone mass increases in pre-menopausal women, men, symptomatic and younger patients, both at lumbar spine and femoral neck (table 4).

Discussion

We have observed in the present study that the pattern of PHP clinical presentation in our institution is mainly symptomatic, but we point out that only 115 patients were diagnosed between 1985 and 2004 in a reference public service. We think this low figure could be related to PHP late diagnosis and still low acknowledgement of the disease. In a city like Sao Paulo, with more than 10 million people, 115 patients diagnosed in 20 years in a reference service is far away from the expected if we consider a prevalence of about 3/1000 in the general population (15). Most patients had severe clinical and laboratory diagnostic presentation, probably as a result of several hypercalcemia complications owing to late diagnosis. Maybe only the more severe cases are referred to this service. The high prevalence of parathyroid carcinoma seen in our study could be related also with this selection bias, as it is much higher than Western literature findings (16), although similar prevalences have been found in other studies from developing countries (6,17). Nevertheless, we stress that this presentation profile is gradually changing, as stated already by Ohe *et al.* (11), who studied most of these patients and observed that PHP diagnostic incidence as well as the proportion of asymptomatic patients slowly increased in the last few years.

Due to the high prevalence of symptomatic cases (66%), it was not a surprise that the majority of these patients were sent to surgery. Even among the remainder 38 asymptomatic patients, 79% still fulfilled surgical criteria. Consequently, only 7% of these patients were not enrolled to surgery (8 out of 115 patients). These results are in agreement with results of other developing countries which also do not perform routine calcium measurements (6,17). Symptomatic patients had biochemical parameters more

compromised at presentation than asymptomatic patients, but BMD was reduced in both groups with no significant difference between them.

Considering the surgical guidelines proposed for asymptomatic patients with PHP, Silverberg *et al.* (5) reported that about 50% of these patients would meet at least one surgical criterion. Although we consider our high prevalence of symptomatic patients (66%) and of surgical patients (93%) mainly as a consequence of delayed diagnosis, it is also possible that differences in genetic and racial backgrounds in our population may play a role. These differences could be somehow modulated by local environmental factors, such as low calcium intake and vitamin D deficiency. As a consequence of our high population mixture, it is extremely difficult, if not impossible, to appropriately separate the different ethnic Brazilian groups. Calcium and vitamin D deficiencies have been related with PHP clinical profile (18). Moosgaard *et al* (19) demonstrated that deficiency or insufficiency of vitamin D are common findings in PHP patients and occur more often than in gender and age matched controls. As observed in endemic areas of vitamin D deficiency, low levels of vitamin D could be related with a more aggressive clinical presentation of PHP, with greater adenoma size and overt bone disease (10,15). We do not have data regarding vitamin D status in our patients, so we cannot rule out this hypothesis. As we have stated previously, we observed a high prevalence of parathyroid carcinoma in our casuistic, similar to those found in other series from developing countries (6,17). Our cases were based on the surgical findings such as large and poorly circumscribed tumors adherent to the surrounding soft tissues of the neck or of the thyroid gland and on pathological findings such as capsular and vascular invasion (20). Unfortunately, we have a limited follow up regarding these cases: three have died because of complications related

to hypercalcemia and the remainder was followed for a mean period of only 24 months (21).

Bone mineral density determinations by DXA provide a non invasive and objective parameter of disease activity in PHP. Further on, available data indicate that DXA can be used to classify patients with PHP and can be helpful to decide whether individual patients should be recommended to undergo surgery or not. In our study we found a high prevalence of osteoporosis (71%). Several studies have shown regional BMD to be 10 to 20% decreased in untreated PHP patients, with greater involvement of the appendicular skeleton, which is compatible with a preferential cortical bone involvement in PHP (22). These densitometric studies as well as histomorphometric data have shown that high iPTH levels have catabolic action at cortical bone and anabolic action at trabecular bone, with relative preservation of bone mass at lumbar spine (22). However, in our study, most of the osteoporotic patients had involvement of both femoral neck and lumbar spine BMD, and we have not observed preservation of lumbar spine BMD in our patients. Indeed, at presentation there were no differences between BMD of symptomatic and asymptomatic patients either at lumbar spine or at femoral neck. In a 10 years follow up study, 21% of asymptomatic PHP patients had bone loss higher than 10% in one or more sites, whereas the remainder had BMD preservation (23).

The remarkable BMD recovery observed in our patients after the surgical treatment is in agreement with other studies. Silverberg *et al* (24) found an increase of 12 to 13% at both lumbar spine and femoral neck BMD four years after parathyroidectomy. Nevertheless, it should be stressed that these results were found in a majority of asymptomatic patients (76%), with similar BMD in relation to patients without surgical criteria in that study. Our

patients differed in this context because although symptomatic and asymptomatic patients with surgical criteria had similar BMD reductions, their reductions were greater than in patients without surgical criteria. Three years after surgery, our patients had BMD increases of 19,4% at lumbar spine and 15,7% at femoral neck, and symptomatic patients had greater increases of BMD than asymptomatic patients (23% versus 12% at lumbar spine and 19 versus 10% at femoral neck, respectively). Our asymptomatic patients also had significant increases in BMD, with similar results as described in literature (23-24). Given this and the fact that parathyroidectomy is a low risk procedure; we conclude that asymptomatic patients meeting surgical parameters to undergo parathyroidectomy (5) should be sent for surgery.

In conclusion, in this retrospective study we reviewed data of PHP patients in our institution during the last twenty years, and our results support the previous findings of a predominant symptomatic disease. This PHP presentation profile could be mainly related with delayed diagnosis and may reflect the fact that we are seeing only the more severe cases. Nevertheless, one should consider that genetic and racial backgrounds as well as nutritional factors such as calcium and vitamin D deficiency may play a role in the clinical presentation of PHP of Brazilian patients. The surgical treatment was successful in almost all the patients and recovery of BMD reached 19,4% at lumbar spine and 15,7% at femoral neck three years after surgery.

References

1. Mallele LE, Bilezikian JP, Heath DA, Auerbach GD. Primary hyperparathyroidism and biochemical features. *Medicine* 1974; **53**: 127-146.
2. Mundy GR, Cove DH, Fiskien R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; **80**: 1317-1320.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ (1997) The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 433-440.
4. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions - bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: Suppl 2: N57-N67.
5. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2036-2040.
6. Biyabani SR, Talati J. Bone and renal stone disease in patients operated for primary hyperparathyroidism in Pakistan: is the pattern of disease different from the west? *J Pak Med Assoc* 1999; **49**: 194-198.
7. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities-New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med* 2000; **45**: 158-165.
8. Marcinkowski W, Nieszporek T, Kokot F, Podwinski A, Niemiec A, Wieczorek M. Clinical and biochemical picture of primary hyperparathyroidism based on 155 observed cases. *Pol Arch Med Wewn* 2000; **103**: 61-66.
9. Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rastad J (2001) Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001; **88**: 708-714.
10. Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK *et al*. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumour growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: Suppl 2: N75-N80.

11. Ohe MN, Santos RO, Barros ER, Lage A, Kunii IS, Abrahão M *et al.* Changes in clinical and laboratory findings at the time of diagnosis of primary hyperparathyroidism in a University Hospital in São Paulo from 1985 to 2002. *Braz J Med Biol Res* 2005; **38**: 1383-1387.
12. NIH. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; **6**: s9-s13.
13. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M *et al.* Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: Suppl 2: N2-N11.
14. Genant HK, Grampp S, Gluer CC. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 1503-1514.
15. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; **17** Suppl 2: N18-23.
16. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1863-1875.
17. Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK *et al.* Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002; **132**: 1075-1085.
18. Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2003; **59**: 539-554.
19. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; **63**: 506-513.
20. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma. *Adv AnatPathol* 2005; **12**: 53-61.
21. Vieira JGH, Ohe MN, Hauache OM, Oliveira UEM, Delana JM, Gonçalves A, Lazaretti-Castro M. Carcinoma de Paratiróide. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; **49**: 811-815.

22. Christiansen P. The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl* 2001; **102**:1-52.
23. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1249-1255.
24. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB *et al.* Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 729–734.

Table 1: Clinical and laboratory data at presentation of patients with primary hyperparathyroidism.

Values are expressed as median or percentual.

		Reference Range
Women	80% (92/115)	-
Age (years) (age range)	56,0 (11 to 86)	-
Symptomatic patients	66% (74/112)	-
Patients with surgical criteria	93% (107/115)	-
Osteoporosis	71% (72/101)	-
Nephrolithiasis	39% (43/111)	-
24h urinary calcium ≥ 400mg	28% (27/96)	-
Calcium >1mg/dL above the UNL	59% (64/109)	-
Age ≤ 50 years	31% (36/115)	-
Serum calcium (mg/dL)	11,9 (109/115)	8,5-10,5
Ionized calcium (mmol/L)	1,52 (101/115)	1,20-1,40
iPTH (pg/mL)	189,0 (95/115)	10-65
Serum phosphorus (mg/dL)	2,1 (102/115)	2,5-4,5
Alkaline phosphatase (UI/L)	254 (100/115)	80-250
Serum creatinine (mg/dL)	0,9 (106/115)	0,6-1,5
24h urinary calcium (mg)	308,0 (91/115)	60-220

Table 2: Comparison of laboratory and BMD parameters between symptomatic and asymptomatic patients with primary hyperparathyroidism (median or mean $\pm$ SD).

	Symptomatic	Asymptomatic	Reference range	P
Serum calcium (mg/dL)	12,7	11,2	8,5-10,5	<0,01
PTH (pg/mL)	256,5	138,5	10-65	<0,01
Alkaline phosphatase (UI/L)	264,5	245,0	80-250	0,44
Serum phosphorus (mg/dL)	2,05	2,40	2,5-4,5	0,01
24h urinary calcium (mg)	332,0	242,0	60-220	<0,01
Lumbar spine BMD (g/cm²)	0,823 $\pm$ 0,200	0,820 $\pm$ 0,146	-	0,61
Femoral neck BMD (g/cm²)	0,707 $\pm$ 0,174	0,739 $\pm$ 0,131	-	0,39

Table 3: BMD evolution of the operated patients with primary hyperparathyroidism at baseline, 12 and 36 months after surgery

	Baseline (n=65)	12 months (n=30)	$\Delta 1$	p^a	36 months (n=55)	$\Delta 2$	p^b
Lumbar spine BMD (g/cm²)	0,823 $\pm$ 0,188	0,902 $\pm$ 0,136	9,6%	<0,01	0,983 $\pm$ 0,169	19,4%	<0,01
Femoral neck BMD (g/cm²)	0,718 $\pm$ 0,171	0,795 $\pm$ 0,130	10,7%	<0,01	0,831 $\pm$ 0,162	15,7%	<0,01

$\Delta 1$ and $\Delta 2$ are the respective relative increases in BMD at 12 and 36 months after surgery in comparison to baseline BMD

^acompared to baseline BMD, ^bcompared to baseline BMD and to 12 months period BMD

Table 4: BMD evolution of primary hyperparathyroidism patients according to clinical parameters at baseline and a median period of 36 months after curative parathyroidectomy.

Parameters at presentation	Baseline LS BMD (g/cm ²)	36 months LS BMD (g/cm ²)	Δ	P ^a	P ^b	Baseline FN BMD (g/cm ²)	36 months FN BMD (g/cm ²)	Δ	P ^a	P ^b
Premenopausal women (n=12)	0,875±0,277	1,032±0,250	18%	<0,01	0,03	0,707±0,289	0,968±0,177	37%	<0,01	<0,01
Postmenopausal women (n=42)	0,824±0,145	0,929±0,118	13%	<0,01		0,716±0,133	0,784±0,144	10%	<0,01	
Men (n=11)	0,758±0,218	1,042±0,207	38%	<0,01		0,736±0,144	0,878±0,128	19%	<0,01	
Age ≤50 years (n=22)	0,833±0,248	1,076±0,188	29%	<0,01	0,05	0,729±0,237	0,931±0,167	28%	<0,01	0,05
Age >50 years (n=43)	0,817±0,152	0,937±0,139	15%	<0,01		0,711±0,130	0,782±0,137	10%	<0,01	
Patients with osteoporosis (n=49)	0,758±0,161	0,954±0,172	26%	<0,01	<0,01	0,661±0,151	0,887±0,147	34%	<0,01	0,05
Patients without osteoporosis (n=16)	1,020±0,114	1,095±0,096	7%	0,05		0,792±0,103	0,975±0,134	23%	<0,01	

Symptomatic patients operated (n=35)	0,823±0,200	1,017±0,174	23%	<0,01	<0,01	0,707±0,174	0,841±0,174	19%	<0,01	<0,01
Asymptomatic patients operated (n=20)	0,820±0,146	0,917±0,140	12%	<0,01		0,739±0,131	0,810±0,139	10%	<0,01	
Asymptomatic patients not operated (n=6)	1,065±0,161	1,061±0,099	-1%	0,37		0,861±0,189	0,895±0,056	4%	0,85	

LS: lumbar spine, FN: femoral neck, Δ: percentual increase in BMD between baseline and 36 months after surgery

^acompared to baseline BMD for each parameter, ^bcomparison between groups regarding BMD increase 36 months after surgery.

Discussão

O perfil de apresentação clínica do HPP encontrado em nossa instituição ainda é predominantemente sintomático. Entretanto, deve-se atentar ao pequeno número de pacientes diagnosticados com HPP durante os últimos 20 anos de atendimento em um hospital universitário. Em uma cidade do porte de São Paulo, com mais de 10 milhões de habitantes, com a prevalência esperada de HPP na população geral de aproximadamente 3/1000 (13), mesmo considerando-se que outros hospitais também atendam esses casos, 115 pacientes em 20 anos ainda é muito aquém do esperado. A maioria dos pacientes já apresentava complicações relacionadas com a hipercalcemia na apresentação, o que provavelmente foi decorrência de diagnóstico tardio. Certamente devemos considerar a presença de um viés de seleção nessa amostra, pois seria esperado que casos mais graves ou mais difíceis fossem encaminhados para um serviço de referência. O alto percentual de carcinomas de paratiróide encontrado aqui corrobora este viés de seleção, sendo muito acima do encontrado em outros estudos de países ocidentais (14). Portanto, é possível que devido ao fato de estarmos em um centro de referência estejamos recebendo principalmente os casos extremos. Todavia, existe uma tendência de mudança nesse perfil de apresentação clínica, pois conforme mostrado por Ohe *et al* (10), que avaliou esses pacientes na UNIFESP, há um aumento gradual na incidência diagnóstica do HPP, observada nos últimos anos, da mesma forma que o percentual de casos assintomáticos ou pouco sintomáticos também tem aumentado.

Devido à alta prevalência de casos sintomáticos encontrada, já era esperado que a maioria desses pacientes fosse operada. Mesmo entre os 38 casos considerados assintomáticos, 79% ainda tiveram indicação cirúrgica. Portanto, somente 7% não preencheram critérios cirúrgicos (8 de 115 pacientes). Esses dados são parecidos com aqueles encontrados em outros países em desenvolvimento e que não fazem dosagens de cálcio de rotina (27) ou com dados prévios à utilização das dosagens de rotina de cálcio nos países desenvolvidos (2).

Considerando-se os critérios de indicação cirúrgica em pacientes com HPP assintomático nos países desenvolvidos, aproximadamente 50% do total preencheriam algum critério para fazer a paratiroidectomia (35). Embora consideremos em nossa casuística que as altas prevalências de casos sintomáticos (66%) e de casos cirúrgicos

(93%) sejam consequências principalmente de diagnóstico tardio, é provável que existam outros fatores que influenciem também a história natural do HPP, como defendem alguns pesquisadores (11). Lopez *et al* (36) estudaram indivíduos com HPP entre 1977 a 1991, em Santiago - Chile, e encontraram um aumento no percentual de pacientes assintomáticos de 12,5% para 40,7% após a introdução de técnicas de dosagem automatizada de cálcio, a partir de 1982. Verificou-se uma mudança no perfil de apresentação do HPP, como o autor sugere, mas permaneceu uma diferença importante em relação ao perfil descrito nos países ocidentais, onde os casos assintomáticos representam mais de 80% dos pacientes.

É possível que diferenças no *background* genético e racial das populações estudadas estejam relacionadas com essas diferenças na apresentação do HPP, as quais poderiam ser moduladas também por fatores ambientais locais, tais como baixo aporte dietético de cálcio e deficiência de vitamina D (12). Devido à grande miscigenação populacional no Brasil é muito difícil, senão impossível, delimitar adequadamente os diferentes grupos étnicos que formam a população brasileira.

As deficiências de cálcio e de vitamina D têm sido correlacionadas com o quadro clínico do HPP (11). Moosgaard *et al* (37) demonstraram que a deficiência ou insuficiência de vitamina D é mais comum em indivíduos com HPP do que em outros indivíduos pareados para idade e sexo. A deficiência de vitamina D pode estar associada com quadros mais graves de HPP, com tumores maiores, níveis séricos de fosfato menores e maior perda óssea, conforme observado em áreas com deficiência endêmica de vitamina D (38,39). Rao *et al* (11) mostraram que nas áreas com deficiência de vitamina D a idade ao diagnóstico do HPP é 20 - 30 anos menor e os adenomas pesam dez vezes mais do que nas áreas sem deficiência de vitamina D. Por não dispormos de dados sobre o status de vitamina D em ambos os grupos de pacientes, não podemos afastar essa hipótese.

A determinação da massa óssea através da DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) fornece um parâmetro não invasivo acurado e objetivo do envolvimento ósseo no HPP, sendo utilizada como um dos critérios na decisão quanto à indicação cirúrgica. Em nosso estudo, observamos uma prevalência elevada de osteoporose (T-score < -2,5) de coluna e/ou de colo de fêmur, compreendendo 71% dos pacientes. Diversos estudos têm demonstrado uma redução regional de 10 a 20% da DMO nos pacientes com HPP não tratado, com um comprometimento maior dos sítios apendiculares em relação aos sítios axiais (1). Silverberg *et al* (22) observaram uma redução maior na DMO do antebraço (79% do esperado) e menor na DMO da coluna lombar (95% do esperado),

enquanto a redução no colo do fêmur foi intermediária (89% do esperado). Como o antebraço distal tem a maior proporção de osso cortical (aproximadamente 75%) e a coluna lombar a menor proporção (aproximadamente 33%), esses resultados indicam um envolvimento cortical preferencial no HPP. Em nosso estudo, a maior parte dos pacientes com osteoporose tinha comprometimento da coluna lombar e/ou do colo do fêmur. Comparando os casos sintomáticos com os assintomáticos, observamos que embora os parâmetros bioquímicos fossem mais afetados nos indivíduos sintomáticos, a massa óssea foi baixa em ambos os casos, sem diferença significativa entre os dois grupos na apresentação.

A recuperação marcante da BMD observada em nossos pacientes operados está de acordo com os dados apresentados por outros autores. Silverberg *et al* (29) mostraram aumentos de 12 a 13% na BMD tanto da coluna lombar quanto do colo do fêmur em quatro anos após a paratiroidectomia curativa. Entretanto, é interessante ressaltar que os resultados desse estudo referem-se a pacientes que eram na maioria assintomáticos (76%), operados devido à presença de um ou mais critérios cirúrgicos, mas que apresentavam massa óssea semelhante aos pacientes com HPP que não preenchiam critérios cirúrgicos. De forma oposta, em nosso estudo observamos que os pacientes sintomáticos e os pacientes assintomáticos com critérios cirúrgicos tinham comprometimento da DMO semelhante, com uma DMO média menor que aquela encontrada nos casos sem indicação cirúrgica. O valor percentual relativamente maior de aumento da DMO dos nossos pacientes, ou seja, 18% na coluna lombar e 15% no colo do fêmur, após 3 anos da cirurgia, pode ser consequência do seu maior comprometimento prévio, pois a maioria deles era sintomática. Na verdade os casos sintomáticos tiveram maiores aumentos na DMO, de 23% e 19% na coluna lombar e no colo do fêmur, respectivamente, enquanto nos casos assintomáticos esses aumentos da DMO foram de 12% e 10% na coluna lombar e no colo do fêmur, respectivamente. Agarwal *et al* (27) descreveram aumentos impressionantes da ordem de 133% em colo de fêmur e de 106% em coluna lombar em pacientes com HPP e osteíte fibrosa clássica, demonstrando que quanto maior o comprometimento ósseo prévio melhor é a resposta de ganho de DMO após o tratamento cirúrgico.

Observamos os maiores percentuais de recuperação da DMO nas mulheres pré-menopausadas, nos homens, nos pacientes mais jovens e naqueles mais comprometidos com relação à massa óssea prévia à cirurgia. Os pacientes assintomáticos e sem critérios

cirúrgicos mantiveram DMO estável, também de acordo com achados de outros estudos (1,40).

Conclusões

Este estudo retrospectivo dos casos de hiperparatiroidismo primário acompanhados em nossa instituição nos últimos vinte anos reforça que ainda estamos diante uma doença com apresentação predominantemente sintomática. A análise do perfil diagnóstico do HPP verificada neste estudo indica que a predominância de casos sintomáticos pode estar relacionada principalmente com o diagnóstico tardio. Também deve ser considerado que casos mais graves sejam referenciados ao nosso serviço, o que gera um viés de seleção na amostra avaliada. Assim, 66% dos pacientes tinham doença sintomática, sendo mais comuns as manifestações renais como nefrolitíase e as manifestações ósseas como fraturas e deformidades. Mesmo entre os pacientes assintomáticos avaliados em nossa casuística, 79% preencheram critérios de indicação de tratamento cirúrgico, o que ocorreu principalmente devido à alta prevalência de osteoporose, à baixa idade dos indivíduos afetados e aos altos níveis de cálcio sérico encontrados. Não se pode descartar que fatores genéticos, raciais ou nutricionais, como deficiência de vitamina D e/ou de cálcio, tenham um papel potencial no perfil de apresentação clínica do HPP nos pacientes brasileiros.

A grande maioria dos pacientes submetidos à paratireoidectomia foi curada do HPP (97%), apresentando uma frequência de complicações maior no pós-operatório imediato, principalmente por hipocalcemia sintomática (30%).

Os pacientes operados apresentaram aumentos de 19,4% na DMO da coluna lombar e de 15,7% na DMO de colo do fêmur após três anos do tratamento cirúrgico. Este aumento foi maior nas mulheres pré-menopausadas e nos homens, nos pacientes sintomáticos e nos pacientes mais jovens.

Referências Bibliográficas

1. **Christiansen P.** 2001 The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl.* **102**:1-52
2. **Mallete LE, Bilezikian JP, Heath DA, Auerbach GD.** 1974 Primary hyperparathyroidism and biochemical features. *Medicine* **53**: 127-46
3. **Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ.** 1997 The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* **126**:433-40
4. **Bilezikian JP, Silverberg SJ.** 2004 Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* **350**:1746-51
5. **Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GE, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al.** 2002 Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* **17**:N2-11
6. **Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rastad J.** 2001 Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg.* **88**:708-14
7. **Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ.** 2000 Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities-New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med.* **45**:158-65

8. **Biyabani SR, Talati J.** 1999 Bone and renal stone disease in patients operated for primary hyperparathyroidism in Pakistan: is the pattern of disease different from the west? *J Pak Med Assoc.* **49**:194-8
9. **Marcinkowski W, Nieszporek T, Kokot F, Podwinski A, Niemiec A, Wieczorek M.** 2000 Clinical and biochemical picture of primary hyperparathyroidism based on 155 observed cases. *Pol Arch Med Wewn* **103**:61-6
10. **Ohe MN, Santos RO, Barros ER, Lage A, Kunii IS, Abrahão M, Cervantes O, Hauache OM, Castro ML, Vieira JGH** 2005 Changes in clinical and laboratory findings at the time of diagnosis of primary hyperparathyroidism in a university hospital in São Paulo from 1985 to 2002. *Braz J Med Biol Res* **38**: 1383-7
11. **Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, Mithal A.** 2002 Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumour growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* **17**: Suppl 2: N75-N80
12. **Miedlich S, Krohn K, Paschke R.** 2003 Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* **59**: 539-54
13. **Adami S, Marcocci C, Gatti D.** 2002 Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* **17**: Suppl 2: N18-N23
14. **Marx SJ.** 2000 Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* **343**: 1863-75
15. **Hendy, GN.** 2000 Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* **1**:297-305
16. **Carling T.** 2001 Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol Metab* **12**: 53-8

17. **Thakker RV.** 2004 Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid.
Rev Endocr Metab Disord **5**:37-51
18. **Yamaguchi M, Sugimoto T, Yano S, Kanzava M, Kobayashi A, Chihara K.**
2001 Association of polymorphic alleles of the calcium-sensing receptor gene with
the clinical severity of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol **55**:373-9
19. **Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, Talpos
GB, Parfitt AM.** 2000 Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma
weight: pathogenetic and clinical implications. J Clin Endocrinol Metab **85**: 1054-
8
20. **Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C,
Skarulis MC, Spiegel AM, Libutti SK, Alexander HR, Chen CC, Chang R,
Chandrasekharappa SC, Collins FS.** 2002 Hyperparathyroidism in hereditary
syndromes: special expressions and special managements. J Bone Miner Res **17**:
Suppl 2:N37-N43
21. **Eriksen EF.** 2002 Primary hyperparathyroidism: lessons from bone
histomorphometry. J Bone Miner Res **17**: Suppl:N95-N97
22. **Silverberg SJ, Shane E, De La Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D,
Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV** 1989 Skeletal disease in primary
hyperparathyroidism. J Bone Miner Res **4**: 283-291
23. **Khosla S, Melton IL, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B.** 1999
Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. J
Bone Miner Res **14**:1700-07
24. **Hauache OM.** 2002 Diagnóstico laboratorial do hiperparatiroidismo primário. Arq
Bras Endocrinol Metab **46**:79-85

25. **Hauache OM.** 2001 Extracellular calcium-sensing receptor: structural and functional features and association with diseases. *Braz J Med Biol Res* **34**: 577-84
26. **Carrol MF, Schade DS.** 2003 A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* **67**:1959-66
27. **Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, Mithal A.** 2002 Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* **132**:1075-85
28. **Le HN, Norton JA.** 2001 Surgical management of hyperparathyroidism. In: DeGroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, Fourth Edition. WB Saunders, 1111-20
29. **Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon D, Bilezikian JP.** 1995 Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **80**:729–734
30. **Deaconson TF, Wilson SD, Lemann JJ.** 1987 The effect of parathyroidectomy on the recurrence of nephrolithiasis. *Surgery* **102**: 910-3
31. **Chen H, Mack E, Starling JR.** 2005 A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? *Ann Surg* **242**:375-83
32. **Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, Cervantes O, Lazaretti-Castro M, Vieira JGH.** 2003 Usefulness of a rapid immunometric assay for intraoperative parathyroid hormone measurements. *Braz J Med Biol Res* **36**: 715-21
33. **Bergenfels A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M.** 2005 Conventional bilateral cervical exploration *versus* open minimally invasive

- parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Brit J Surg* **92**:190-7
34. **Genant HK, Grampp S, Gluer CC.** 1994 Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* **9**: 1503-14
 35. **Silverberg SJ, Bilezikian JP** 1996 Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 2036-40.
 36. **Lopez JM, Sapunar J, Campusano C, Arteaga E, Rodriguez JÁ, Leon A, Claude R, Zuniga J, Campino C.** 1993 Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases. *Rev Med Chil* **121**: 265-72
 37. **Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorfft L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L** 2005 Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* **63**: 506-13
 38. **Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C.** 2002 Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* **8**:266-70
 39. **Harinarayan CV, Gupta N, Kochupillai N.** 1995 Vitamin D status in primary hyperparathyroidism in India. *Clin Endocrinol* **43**:353-8
 40. **Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP** 1999 A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* **341**: 1249-55

Anexo

Relação dos dados clínicos e laboratoriais dos 115 pacientes portadores de hiperparatiroidismo primário analisados neste estudo, de acordo com o ano do diagnóstico.

Nome	Ano	Idade	Sexo	Meno	Sint	Crit	OF	Inte	OP	Frat	Litiase	Hiper	IRC	NM	POI	POT	AP	Ca	Ca i	PTH	P	FA	Cr	CaU	AD	CL1	CL2	F1	F2	T
GFP	1.983	52	F	N	S	S	S	S	S	S	N	ND	S	S	2	4	4	17,8			4,2	###	2,4							
LAC	1.985	18	M		ND	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			1	13,0												
AML	1.986	66	F	S	S	S	ND	ND	S	S	ND	ND	ND	ND			1	13,0												
LCT	1.986	55	F	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	12,0	1,38		1,9	82	1,0	336	L	0,829	1,044	0,750	0,820	144
MPT	1.986	51	F	ND	S	S	ND	ND	ND	ND	S	ND	ND	ND			1	14,1												
MJS	1.987	45	F	ND	ND	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			1	15,0												
OLPT	1.987	56	F	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N	S	2	5	4	16,6			1,2	914	0,6		L	0,530		0,360		
RLJ	1.988	30	M		S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	1	1	1	13,0			1,8	205	0,6	179	H		1,151		0,910	
IC	1.989	49	F	N	S	S	N	S	ND	N	S	S	N	N	2	1	1	14,1	1,76	194	1,0	266	0,7	508						
JOC	1.989	55	M		S	S	S	N	S	S	N	N	N	S	2	1	1	17,8			1,8	###	1,2	195						
MTS	1.990	70	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	13,8	1,49		1,5	231	0,6	299	L	1,087	0,918	0,601	0,565	105
PL	1.991	52	M		S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	2	5	1	11,8	1,39		2,5	108	0,8	308	L	0,701	0,789	0,762	0,857	10
AM	1.992	55	M		S	S	N	N	N	N	S	ND	N	N	1	5	1					116	0,9		L	1,074		0,943		
AVB	1.992	54	F	S	S	S	S	N	S	N	N	ND	N	N	2	1	2	15,3	1,74		0,9	136	1,4		L	0,520	0,600	0,490	0,550	11
EPS	1.992	53	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	2	1	1	11,8	1,53	70	1,0	###	0,4		L	0,495	0,857	0,468	0,973	132
IOC	1.992	74	F	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	2	5	1	15,0	1,70		1,7	137	2,4	243	L	0,889		0,573		
NS	1.992	47	M		S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	13,2	1,76		1,3	###			L		1,497		1,093	
RAS	1.992	25	F	N	S	S	S	N	S	S	N	ND	N	S	2	1	1	11,9	1,59		1,1	###	0,5		L	0,393	1,257	0,354	0,969	106
EFZ	1.993	61	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	1	4	5	11,5	1,40		1,8	138	0,9	53	L	0,761	0,855	0,637	0,706	113
MJM	1.993	66	M		S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	4	2	1	11,5	1,40	89	2,1	256	0,9	660	L	0,712	0,803	0,685	0,632	15
MRC	1.993	49	F	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	5	1	11,3			1,9	138	0,7	578	L	0,913		0,692		
NAFR	1.993	38	F	N	S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	1	1	1	11,5	1,48	611	1,4	613	1,3	168	L	0,414	1,261	0,284	0,832	100
ZLS	1.993	34	F	N	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	1	4	6	13,6	1,47	312	5,9	226	1,6	140	L	0,809	0,987	0,775	0,882	28
EDD	1.994	55	F	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	2	1	1	13,7	2,09		2,3	236	1,3	842	L	0,929	1,198	0,685	0,802	91
MA	1.994	66	F	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	2	1	1	11,6	1,31	70	1,9	102	1,0	456	L	1,096	1,211	0,699	0,692	71
MJC	1.994	38	F	N	S	S	S	N	S	N	S	N	S	N	2	1	1	12,9	1,45	380	2,6	236	2,3		L					
MMLM	1.994	37	F	N	S	S	N	S	N	N	N	ND	S	N	2	1	4	18,0	2,35	1590		532	2,2		L	0,990	1,162	0,920	1,178	37
SMA	1.994	31	F	N	S	S	N	N	ND	N	S	N	N	N	1	4	2	12,7		156	1,4	134	0,9	289						
AG	1.995	78	M		S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	1	1	4	15,1	1,80	245	1,0	160	1,4	102	L	1,068	0,979	0,838	0,896	7
ASF	1.995	65	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	12,3	1,60	245	2,4	254	0,6	199	L	0,774	0,909	0,845	0,944	84
ASG	1.995	43	M		S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	3	1	1	11,4	1,52	90	2,0	556		556						
CLS	1.995	70	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	2	2	1	11,1		79	2,4	216		222	L	0,775	0,904	0,775	0,814	69
DSG	1.995	62	M		S	S	N	N	ND	N	S	N	N	N	1	1	1	12,6	1,56	94	2,0	76	0,9	354						
GSM	1.995	56	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	2	3	1	12,1	1,52	243	2,2	245	0,8	184	L	0,792	1,087	0,655	0,752	51
IFC	1.995	53	F	S	S	S	N	N	ND	N	S	ND	N	N				13,0	1,35	247	3,4	119	1,1							
JAC	1.995	74	F	S	S	S	ND	ND	ND	ND	S	ND	ND	S			1	11,2	1,42	307	2,7	376	0,8	330						
JCF	1.995	55	M		S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	1	4	1	13,9	1,74	614	1,4	678	0,8	59	L	0,611	0,860	0,599	0,849	100
JNS	1.995	43	M		S	S	N	S	S	N	S	N	N	N	2	5	1	14,2	1,72	500	1,5	520	1,0	332	L	0,648		0,575		
MHV	1.995	62	F	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	1	4	5	13,7	1,47	84	2,7	373	0,9	675	L	0,813	0,886	0,772	0,845	94

Nome	Ano	Idade	Sexo	Meno	Sint	Crit	OF	Inte	OP	Frat	Litiase	Hiper	IRC	NM	POI	POT	AP	Ca	Ca i	PTH	P	FA	Cr	CaU	AD	CL1	CL2	F1	F2	T
MJFP	1.995	78	F	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	NM				12,0	1,54	245	1,9	368	0,8	480	L	0,736		0,622		
PC	1.995	68	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	4	1	1	11,5	1,40	199	1,8	103	0,8	352	L	0,720	0,877	0,671	0,756	98
EBR	1.996	62	F	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	1	1	1	11,6	1,46	51	2,1	162	0,6	363	L	0,974	1,143	0,808	0,855	74
GTT	1.996	72	F	S	S	S	N	N	N	N	S	ND	N	N	2	3	1	11,6	1,77	288	2,0	612	1,0		L	0,925	1,066	0,921	0,986	29
MIS	1.996	77	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	S	1	1	1	13,0	2,01	540	0,8	314	0,8	205	L	0,833	0,993	0,687	0,808	89
PCS	1.996	11	F	N	S	S	N	N	ND	S	S	ND	N	N	1	1	4	13,7	2,29	1515	2,1	959	0,6							
RM	1.996	50	F	S	S	S	N	N	S	S	S	S	N	N	1	1	1	12,0	1,55	292	2,9	416	0,8		L	0,827	0,844	0,694	0,731	36
RTL	1.996	60	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N				11,0	1,38	152	2,7	250	0,9	62	L	0,929		0,637		
ACRA	1.997	71	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				10,8	1,45	170	2,3	201	0,9	236	L	0,817		0,646		
DFA	1.997	80	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N				11,0	1,42	155	2,4	165	0,6	241	L	0,834		0,752		
JF	1.997	53	M		S	S	N	N	ND	N	S	ND	N	N	2	5	1	12,4	1,41	128	2,5		1,1							
MAM	1.997	76	F	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	2	2	2	10,2	1,32	93	3,1	201	0,7	718	L	0,768	1,048	0,623	0,711	81
MJSR	1.997	79	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				12,6	1,49	174	2,1	225	1,0	166	L	1,179		0,686		
RRR	1.997	68	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	2	2	1	11,8		66	2,8	359	0,8	163	L	0,837	0,905	0,737	0,691	13
YNS	1.997	60	F	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	1	1	13,0	1,45	181	2,1	200	0,7	519	L	0,854	0,967	0,720	0,851	77
GCR	1.998	22	F	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	2	1	4	14,4	2,10	596	2,1	###	0,4	757	L	0,686	0,853	0,475	0,639	3
JFA	1.998	45	F	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	1	1	1	11,2	1,42	140	2,7	376	0,8	330	H	0,992		0,847		
LME	1.998	70	M		N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	1	1	1	12,9	1,67	284	2,1	631	1,0	758	H	0,860	1,070	0,814	0,846	11
MAST	1.998	75	F	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	N				9,8	1,42	189	2,1	177	0,9	285	L	0,829		0,649		58
MMG	1.998	73	F	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	12,9		102	2,1	175	0,8	341	L	0,662	0,883	0,672	0,729	64
CS	1.999	27	M		S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	1	4	1	14,5	1,65	1150	1,6	###	0,6	240	L	0,373	1,077			77
ISC	1.999	63	F	S	ND	S	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND			1	10,8	1,37	103		77								
JJB	1.999	57	M		S	S	S	N	ND	N	S	N	N	N	1	5	1	12,7	1,69	130	1,8	177	1,3	309						
MBF	1.999	48	F	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	2	2	2	11,1	1,57	101	3,4	738	1,0	602	L	0,895	0,909	0,865	1,016	60
MCMS	1.999	66	F	S	S	S	N	N	S	S	S	ND	N	N	4	1	2	12,6	1,75	333	1,8	255	1,2		L		0,827		0,522	
AS	2.000	56	M		S	S	S	N	S	S	S	ND	N	N	2	1	1	14,3	2,09	1837	3,6	###	1,4		H	0,650	1,078	0,558		41
CTAP	2.000	66	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	11,0	1,42	122	2,7	444	1,3	86	L	0,810	0,806	0,698	0,691	41
EFS	2.000	59	M		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				10,9	1,33	108	2,9	224	1,0	163	L	0,995	1,032	0,792	0,854	76
EL	2.000	70	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				11,0	1,34	152	3,2	222	0,9	212	L	0,762		0,768		
EMGS	2.000	55	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				12,0	1,45	105	3,5	304	0,9	308	H	1,037	0,943	1,029	0,951	29
GC	2.000	65	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				11,4	1,36	174	3,4	265	1,0	193	L	1,247	1,178	0,798	0,835	14
MASS	2.000	53	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				10,5	1,40	157	3,3	167	0,9	332	L	1,212	1,149	1,073	0,958	63
MSS	2.000	47	F	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	1	1	1		1,40	153	2,7		0,7	295	H	1,198	1,237	0,969	1,050	39
NG	2.000	79	M		S	S	N	S	S	N	N	N	N	N	2	1	1		1,44	1019		465	1,0	171	H	0,646		0,652		
NLC	2.000	73	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	11,2	1,53	219	3,4	268	1,0	365	H	0,884	0,878	0,842	0,865	35
SOA	2.000	61	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	10,5	1,50	171	3,0	187	1,0	143	L	0,832	0,885	0,552	0,623	7
VGES	2.000	55	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				11,5	1,39	88	3,2	150	1,0	104						
WAS	2.000	11	M		S	S	N	N	ND	N	S	S	N	N	1	1	1	13,3	2,01	527	2,6	808	0,5	312						
LAN	2.001	86	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N				11,9	1,42	202	2,5	134	1,1	117	H	0,578		0,661		

Nome	Ano	Idade	Sexo	Meno	Sint	Crit	OF	Inte	OP	Frat	Litiasi	Hiper	IRC	NM	POI	POT	AP	Ca	Ca i	PTH	P	FA	Cr	CaU	AD	CL1	CL2	F1	F2	T
MSV	2.001	62	F	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	1	1	10,5	1,44	145	2,5			524	L	0,886	0,956	0,864	0,790	26
NRB	2.001	48	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	11,1	1,39	137	2,4	247	0,9	393	L	0,728	0,732	0,585	0,610	21
RBC	2.001	72	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1		1,55	326	2,3	127	0,6	496	L	0,662	0,739	0,622	0,694	26
RSG	2.001	40	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	12,2	1,44	80	3,4	493	0,7	243	H	0,763	0,935	0,918	0,962	29
VALM	2.001	48	F	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	1	1	11,1	1,40	251	2,1		0,9	813	H	1,220	1,207	1,129	1,098	12
AAP	2.002	65	F	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	1	1	1	13,8	2,08	263	1,7	495	1,1	294	L	0,831	0,932	0,955	1,054	23
EFFN	2.002	64	F	S	N	S	N	N	S	S	N	S	N	N	1	1	1	11,3	1,56	252	1,8	193	0,7	580	H	0,867	0,928	0,813		17
MLS2	2.002	79	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	10,6	1,57	350	2,5	124	1,0	143	H	0,994	1,031	0,691	0,711	18
NAS	2.002	73	F	S	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	5	3	4	13,2	2,08	2500		###	2,2		H	1,004	1,197	0,764	1,127	16
PAC	2.002	29	F	N	S	S	S	N	ND	N	N	S	N	N	2	2	1	15,8	2,04	1048	1,5	###	0,7	599	H		1,070		1,179	
SRO	2.002	42	M		S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	1	1	1	12,3	1,74	249	1,7		1,5	335	L	1,005	1,116	0,939	0,941	43
AAG	2.003	70	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				11,2	1,36	94	2,1	132	0,9	200	L	0,616		0,583		
AAS	2.003	73	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				10,5	1,55	235	1,8	561	1,2	57	L	0,804		0,554		
ALG	2.003	40	M		S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	5	1	12,6	1,64	455	2,4	639	0,9	738	L					
AMG	2.003	61	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	1	10,4	1,77	553	1,9	318	1,0	241	L	0,601	0,667	0,578	0,707	19
APE	2.003	77	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				10,9	1,40	65	3,0	218	0,8	199	L	0,851		0,747		
CPN	2.003	71	M		S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	3	1	1	13,3	1,74	355	2,1		1,4	400						
CSA	2.003	72	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				10,5	1,53	79	2,9	188	0,8	89	L	0,571		0,640		
MALP	2.003	73	F	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	1	1	1	10,1	1,47	80	3,2	82	1,1	210	L	0,978		0,862		
MRS	2.003	39	F	N	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	4	1	1	13,6	2,11	432			0,8	370	L					
NS	2.003	37	F	N	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	1	1	4	14,9	2,21	2605	1,8	###	0,8	###	H	0,810	1,149	0,296	0,891	
RA	2.003	80	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N				10,8	1,42	89	2,8	272	1,0	291	L	0,723		0,754		
SRS	2.003	49	F	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	N	1	1	1		1,62	143	2,3	64	0,7	468	L	0,849	0,929	0,795	0,856	11
WFR	2.003	67	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	1	1	2	10,9	1,61	191	2,1		0,7	249						
AC	2.004	84	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				11,3	1,47	154	1,9	257	1,4	250	L	0,788		0,580		
APS	2.004	56	F	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	1	1		1,64	320			1,1	441	L	0,939		0,874		
EFC	2.004	24	F	N	S	S	N	N	S	N	S	ND	N	N	1	1	1	11,6	1,70	262	1,4	407	0,7		H	0,888		0,769		
IFN	2.004	63	F	S	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N				10,7	1,41	90	2,9	129	1,3							
LA	2.004	35	F	N	S	S	N	N	N	N	S	N	N	N	1	1	1	11,5	1,60	324			0,9	342	L	1,198		0,978		
LGG	2.004	52	F	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N				10,5	1,38		2,6	300	0,9	664	L	0,990		0,780		
MAF	2.004	52	F	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				10,6	1,47	68	3,3		0,7	172	H	1,097	1,003	0,920	0,877	32
MLS	2.004	68	F	S	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N	1	1	1	12,0	1,58	116	2,5	263	1,1	248	L	0,783		0,811		
RCP	2.004	41	F	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	1	1	1	13,1	1,46	230	3,1	292	1,0	440	L	1,104		0,738		
RSS	2.004	41	F	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S	2	1	1	11,6	1,60	192	1,1	152	0,9	389	L	1,120		0,894		
SBSB	2.004	55	F	S	N	S	N	N	S	S	N	S	N	N	1	1	1	11,0	1,48	90	2,1	211	0,9	745	L	0,891	0,908	0,674	0,659	9
TAE	2.004	47	F	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N	N	1	1	1	10,8	1,63	183		352	1,3	165	L	0,617		0,569		
TPPN	2.004	61	F	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N				11,5	1,37	133	2,2	275	0,9	361	L	0,621		0,637		

Legenda do anexo:

Nome

Ano (ano do diagnóstico do HPP)

Idade (idade ao diagnóstico do HPP)

Sexo - F: feminino, M: masculino

Meno (menopausa) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Sint (presença de sintomas clássicos) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Crit (presença de critérios cirúrgicos) - S: sim, N: não, ND: não disponível

OF (presença de osteíte fibrosa) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Inte (internação por complicação hipercalcêmica) - S: sim, N: não, ND: não disponível

OP (presença de osteoporose) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Frat (presença de fratura vertebral sintomática ou fratura não vertebral) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Lití (presença de nefrolitíase) - S: sim, N: não, ND: não disponível

Hiper (presença de hipercalcúria acima de 400mg/dia) - S: sim, N: não, ND: não disponível

IRC (presença de insuficiência renal crônica) - S: sim, N: não, ND: não disponível

NM (presença de sintomas neuromusculares clássicos) - S: sim, N: não, ND: não disponível

POI (pós operatório imediato) - 1= sem intercorrências, 2= hipocalcemia sintomática / necessidade de cálcio EV, 3= hematoma cervical, 4= disfonia, 5= outras

POT (pós operatório tardio) - 1= cura sem sequelas, 2= hipoparatiroidismo definitivo, 3= hipocalcemia prolongada (>2 semanas), 4= recidiva da hipercalcemia, 5= desconhecido, 6= outros

AP (anatomia patológica) - 1= adenoma, 2= hiperplasia, 3= paratiróide normal, 4= carcinoma, 5= tecido tiroideano, 6= outros

Ca (cálcio total em mg/dl)

Cai (cálcio iônico em mmol/l)

PTH (hormônio paratiroideano intacto em pg/ml)

P (fósforo em mg/dl)

FA (fosfatase alcalina em UI/l)

Cr (creatinina em mg/dl)

CaU (cálcio urinário de 24h em mg)

AD (aparelho de densitometria)* - L: Lunar, H: Hologic

CL1 (coluna lombar pré cirurgia em g/cm²)

CL2 (coluna lombar pós cirurgia em g/cm²)

F1 (colo do fêmur pré cirurgia em g/cm²)

F2 (colo do fêmur pós cirurgia em g/cm²)

T (tempo entre as densitometrias pré e pós-cirúrgicas em meses)

* Os resultados de densitometria feitos no aparelho Hologic estão convertidos para Lunar pela fórmula descrita em Materiais e Métodos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)