

# Paratireoides

## 1. Fisiologia e Estrutura do Tecido Ósseo

---

### 1.1. Introdução ao Tecido Ósseo e Suas Funções

O tecido ósseo desempenha funções estruturais e metabólicas cruciais. Estruturalmente, o esqueleto deve ser leve para permitir a movimentação, resistente para suportar a carga corporal e flexível para absorver energia de impactos, prevenindo fraturas. Metabolicamente, atua como o principal reservatório de íons do organismo, notadamente cálcio e fósforo. A compreensão da fisiologia óssea é fundamental para o entendimento das doenças osteometabólicas e das abordagens terapêuticas, que frequentemente atuam sobre as vias celulares de remodelação.

### 1.2. Estrutura do Osso: Cortical e Trabecular

O esqueleto é composto por dois tipos principais de osso. O **osso cortical** constitui 80% da massa esquelética, formando a camada externa densa que reveste todos os ossos, especialmente os longos. Este tipo de osso possui uma taxa de remodelação lenta e é o principal responsável pela resistência e proteção mecânica do esqueleto. A perda de osso cortical compromete significativamente a força óssea. O **osso trabecular**, que corresponde aos 20% restantes, é encontrado predominantemente em locais como o quadril e as vértebras. Caracteriza-se por uma estrutura porosa, semelhante a uma treliça, permeada por medula óssea. É metabolicamente muito mais ativo, com uma taxa de reabsorção e formação significativamente mais rápida. Por essa razão, locais ricos em osso trabecular, como o ílio e o esterno, são os sítios de eleição para aspiração e biópsia de medula óssea.

### 1.3. A Matriz Óssea e Seus Componentes Celulares

A **matriz óssea** é a estrutura fundamental do osso, composta por fibras de colágeno que são subsequentemente mineralizadas. O processo inicia-se com a deposição da matriz orgânica (osteóide) pelos osteoblastos, que depois se mineraliza para formar o osso maduro. O tecido ósseo é dinâmico, contendo diversos tipos celulares com funções específicas:

- **Osteoclastos:** Células grandes e multinucleadas, originárias de precursores de macrófagos, responsáveis pela **reabsorção óssea**. Elas se aderem à superfície óssea e, por meio de uma borda em escova, liberam substâncias ácidas que dissolvem a matriz mineralizada, removendo o osso envelhecido e danificado.
- **Osteoblastos:** Células responsáveis pela **formação óssea**, produzindo a matriz orgânica que será mineralizada.

- **Osteócitos:** São osteoblastos que ficaram aprisionados na matriz óssea que eles mesmos produziram. Possuem prolongamentos citoplasmáticos (canalículos) que os conectam a outras células, funcionando como mecanossensores. Eles detectam o envelhecimento do osso e microdanos, iniciando o processo de remodelação.
- **Células de Revestimento (Lining Cells):** Recobrem as superfícies ósseas quiescentes e participam da comunicação celular e da iniciação da remodelação.

#### 1.4. Patologias Relacionadas aos Componentes Ósseos

Disfunções nos diferentes componentes do tecido ósseo originam patologias distintas. Doenças que afetam os **osteoclastos**, diminuindo sua atividade, resultam em um osso velho e quebradiço, similar a vidro. Patologias que atingem os **osteoblastos** levam a uma formação óssea deficiente, resultando em perda de massa óssea líquida. Doenças da matriz, como a **osteogênese imperfeita** (doença dos ossos de vidro), são caracterizadas por uma matriz colágena frágil, que leva a fraturas recorrentes.

## 2. Remodelação Óssea e Homeostase do Cálcio

### 2.1. O Ciclo da Remodelação Óssea

A **remodelação óssea** é um processo contínuo de renovação do esqueleto que mantém sua integridade estrutural, repara microdanos e adapta a estrutura óssea às cargas mecânicas. Trata-se de uma ação coordenada que ocorre em unidades de remodelação óssea e segue uma sequência de fases: ativação, reabsorção e formação. O desequilíbrio nesse ciclo, com predomínio da reabsorção sobre a formação, leva à perda de massa óssea, como ocorre na osteoporose.

### 2.2. Mecanismo da Unidade de Remodelação

O ciclo se inicia com a **ativação**, quando os osteócitos detectam microfraturas ou envelhecimento do tecido ósseo. Essa detecção desencadeia a liberação de sinais, como o **RANK ligante (RANK-L)**, uma citocina que estimula a diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos ativos. Na fase de **reabsorção**, que dura aproximadamente três semanas, os osteoclastos removem uma porção do osso velho, criando uma lacuna de reabsorção. Após essa fase, os osteoclastos entram em apoptose, e inicia-se um estímulo para a diferenciação de pré-osteoblastos. A fase de **formação**, que é muito mais longa, durando cerca de três meses, consiste no preenchimento dessa lacuna pelos osteoblastos, que depositam nova matriz de colágeno, a qual será posteriormente mineralizada. Este acoplamento entre reabsorção e formação é fundamental; a formação óssea descontrolada e desvinculada da reabsorção prévia poderia levar à formação de tumores.

### 2.3. Desequilíbrio na Remodelação e Osteoporose

Em condições fisiológicas, a quantidade de osso reabsorvida é igual à quantidade formada, mantendo a massa óssea estável. Contudo, diversas situações podem levar a um desequilíbrio. Condições como a menopausa (devido à baixa de estrogênio), doenças inflamatórias, imobilidade, uso de corticoides e hipogonadismo aumentam a produção de **RANK-L**, estimulando excessivamente a reabsorção óssea. Embora a formação também possa aumentar, ela não consegue compensar a reabsorção acelerada. O resultado é um balanço negativo, com a criação de lacunas que não são completamente preenchidas, tornando o osso mais poroso e fraco, o que caracteriza a **osteopenia** e a **osteoporose**. O envelhecimento, o tabagismo e a deficiência de GH e insulina afetam negativamente a via de formação. Os **glicocorticoides** são particularmente deletérios, pois estimulam a reabsorção e inibem a formação óssea.

### 2.4. O Esqueleto como Reservatório Mineral

O esqueleto é o principal reservatório de minerais do corpo, armazenando aproximadamente 99% do cálcio, 85% do fósforo e 50% do magnésio totais. Essa função metabólica é vital, pois o organismo recorre a esse reservatório para manter a homeostase mineral, especialmente dos níveis de cálcio e fósforo no sangue, liberando-os do osso quando necessário.

### 2.5. Homeostase do Cálcio e seus Reguladores

A concentração de **cálcio sérico** é mantida em uma faixa extremamente estreita, tipicamente entre **8,5 e 10,5 mg/dL**, e desvios dessa faixa geralmente indicam uma condição patológica. O cálcio total medido laboratorialmente inclui uma fração ligada a proteínas, principalmente a albumina, e uma fração livre e metabolicamente ativa, o **cálcio iônico**. Em estados de hipoalbuminemia, o cálcio total medido pode estar falsamente baixo, sendo necessário corrigi-lo (um aumento de 0,8 mg/dL no cálcio para cada 1 g/dL de redução na albumina) ou dosar diretamente o cálcio iônico. O pH sanguíneo também influencia a ligação do cálcio à albumina: a acidose a diminui, enquanto a alcalose a aumenta. O cálcio desempenha funções fisiológicas vitais, como a regulação de processos bioquímicos e a ativação elétrica de neurônios, sendo essencial para a contração muscular.

### 2.6. O Papel Central do PTH e da Vitamina D

O controle rigoroso da calcemia é orquestrado principalmente pelo **paratormônio (PTH)** e pela forma ativa da **vitamina D (calcitriol)**. Uma diminuição no cálcio sérico (hipocalcemia) estimula as glândulas paratireoides a secretarem PTH. O PTH age em três frentes para restaurar a normocalcemia:

1. **No osso:** Aumenta a reabsorção óssea, liberando cálcio e fósforo para a circulação.
2. **Nos rins:** Aumenta a reabsorção tubular de cálcio e diminui a reabsorção de fosfato.
3. **Conversão de Vitamina D:** Estimula a enzima 1-alfa-hidroxilase renal, que converte a 25-hidroxivitamina D (forma de reserva) em 1,25-di-hidroxivitamina D (**calcitriol**), a forma ativa.

O calcitriol, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Inversamente, um aumento no cálcio sérico (hipercalcemia) inibe a secreção de PTH e a produção de calcitriol, diminuindo a reabsorção

óssea e a absorção intestinal de cálcio. A calcitonina, um hormônio produzido pela tireoide, também contribui para a redução da reabsorção óssea, embora seu papel fisiológico seja menos proeminente.

### 3. Hiperparatireoidismo Primário

---

#### 3.1. Definição e Fisiopatologia

O **hiperparatireoidismo primário (HPTP)** é uma condição caracterizada pela secreção excessiva e autônoma de paratormônio (PTH) por uma ou mais das quatro glândulas paratireoides. Essa produção excessiva de PTH resulta em um desvio do ponto de ajuste (set point) da homeostase do cálcio, levando a uma **hipercalcemia** persistente. Diferente do mecanismo fisiológico, no HPTP, o PTH continua a ser secretado em níveis elevados mesmo na presença de cálcio sérico alto, perdendo a regulação por feedback negativo.

#### 3.2. Epidemiologia e Etiologia

O HPTP é a causa mais comum de hipercalcemia em ambiente ambulatorial, com uma incidência de 100 a 150 casos por 100.000 pessoas-ano. Acomete mais frequentemente indivíduos entre 40 e 65 anos, sendo de três a quatro vezes mais comum em mulheres. A prevalência pode chegar a 3% em mulheres na pós-menopausa. A etiologia mais comum (cerca de 90% dos casos) é um **adenoma único** em uma das glândulas. Outras causas incluem hiperplasia das quatro glândulas (aproximadamente 6%), adenomas múltiplos e, muito raramente, carcinoma de paratireoide.

#### 3.3. Associação com Síndromes Genéticas

O HPTP pode ser um componente de síndromes de **neoplasia endócrina múltipla (NEM)**.

- **NEM tipo 1 (NEM1):** Causada por uma mutação no gene *MEN1*, associa-se a hiperparatireoidismo (presente em 95% dos casos e frequentemente a primeira manifestação), adenomas de hipófise e neoplasias pancreáticas.
- **NEM tipo 2A (NEM2A):** Resultante de uma mutação no proto-oncogene *RET*, caracteriza-se pela tríade de carcinoma medular de tireoide (100% dos casos), feocromocitoma e hiperparatireoidismo. Neste caso, o HPTP é uma manifestação menos central.

A ocorrência em pacientes jovens ou com história familiar deve levantar a suspeita dessas síndromes.

#### 3.4. Apresentação Clínica e Evolução do Diagnóstico

Historicamente, o HPTP era diagnosticado em fases avançadas, com manifestações graves como fraturas múltiplas, hipercalcemia severa e insuficiência renal. Com o advento de analisadores bioquímicos multicanais a partir dos anos 1970, que incluíam a dosagem de cálcio em painéis de rotina, o diagnóstico

passou a ser feito em fases muito mais precoces. Atualmente, 80-85% dos casos são diagnosticados como **hiperparatireoidismo assintomático**, sendo um achado incidental em investigações de rotina ou de osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

### 3.5. Diagnóstico Laboratorial e Formas Clínicas

O diagnóstico do HPTP baseia-se na demonstração de níveis elevados de PTH na presença de hipercalcemia. Existem duas formas principais de apresentação:

- **HPTP Hipercalcêmico:** É a forma clássica, diagnosticada pela presença de **cálcio sérico elevado** (total ajustado para albumina ou iônico) e **PTH elevado** ou inapropriadamente normal (pois deveria estar suprimido na presença de hipercalcemia). O diagnóstico deve ser confirmado em pelo menos duas medições com intervalo de algumas semanas.
- **HPTP Normocalcêmico:** Um desafio diagnóstico, caracterizado por **PTH persistentemente elevado** com **cálcio sérico normal**. Nesses casos, é imperativo excluir causas secundárias de elevação do PTH, como deficiência de vitamina D, insuficiência renal crônica (que aumenta o FGF23, inibindo a produção de calcitriol), uso de medicamentos (tiazídicos, lítio) e a **hipercalcemia hipocalciúrica familiar**, uma condição genética rara de mutação no receptor sensor de cálcio renal que impede a excreção de cálcio.

### 3.6. Evolução do Hiperparatireoidismo Normocalcêmico

Pacientes com HPTP normocalcêmico requerem acompanhamento. Estudos mostram que aproximadamente 40% desses pacientes progridem para formas sintomáticas (com nefrolitíase, fraturas ou diminuição da massa óssea) e cerca de 20% evoluem para a forma hipercalcêmica em um período de até seis anos. Muitos, no entanto, permanecem estáveis. A conduta é expectante, com intervenção indicada apenas na progressão da doença.

### 3.7. Diagnóstico Diferencial da Hipercalcemia

**Algo frequentemente cobrado em provas** é o diagnóstico diferencial da hipercalcemia com base nos níveis de PTH. A **hipercalcemia da malignidade** é a principal causa de hipercalcemia PTH-independente. Tumores podem secretar o **peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP)** ou causar extensa lise óssea, resultando em cálcio elevado com PTH suprimido. Outras causas de hipercalcemia com PTH baixo incluem intoxicação por vitamina D e doenças granulomatosas.

### 3.8. Manifestações Clínicas e Lesões em Órgãos-Alvo

As manifestações do HPTP decorrem do excesso de PTH e da hipercalcemia crônica. As lesões em órgãos-alvo incluem:

- **Renais:** O excesso de cálcio filtrado pelos rins pode levar a **hipercalcúria**, **nefrolitíase** (cálculos renais) e **nefrocalcinose** (deposição de cálcio no parênquima renal), podendo evoluir para

insuficiência renal crônica.

- **Esqueléticas:** O PTH estimula a reabsorção óssea, especialmente no osso cortical. Isso pode causar dor óssea, fraturas patológicas e a condição clássica, embora hoje rara, de **osteíte fibrosa cística**. Esta se manifesta por reabsorção subperiosteal (especialmente nas falanges), um aspecto radiográfico do crânio "em sal e pimenta" e a formação de **tumores marrons**, que são lesões líticas preenchidas por tecido fibrovascular e osteoclastos.
- **Neuromusculares e Gerais:** Sintomas como cansaço, fraqueza muscular e obstipação intestinal são comuns. A hipercalcemia aguda pode encurtar o intervalo QT no eletrocardiograma e causar poliúria e desidratação. Alterações psíquicas como depressão e perda de memória são relatadas, mas sua associação direta é controversa.

### 3.9. Indicações para Tratamento Cirúrgico

A paratireoidectomia é o único tratamento curativo. A cirurgia é indicada para todos os pacientes sintomáticos (com nefrolitíase ou osteíte fibrosa cística). Para pacientes assintomáticos, as indicações cirúrgicas incluem:

1. Cálcio sérico  $\geq 1,0$  mg/dL acima do limite superior da normalidade.
2. Redução da função renal (clearance de creatinina  $< 60$  mL/min).
3. Presença de osteoporose (T-score  $\leq -2,5$  em qualquer sítio) ou fratura por fragilidade.
4. Idade inferior a 50 anos.
5. Incapacidade de realizar acompanhamento clínico.

### 3.10. Localização Pré-operatória e Técnicas Cirúrgicas

Antes da cirurgia, busca-se localizar a glândula hiperfuncionante. Os métodos incluem a **ultrassonografia cervical**, a **cintilografia com sestamibi** (que permite identificar glândulas ectópicas no mediastino) e a **tomografia computadorizada 4D**, que oferece alta sensibilidade. A cirurgia preferencial é a **paratireoidectomia minimamente invasiva** e focada, quando a glândula é localizada previamente. Durante o procedimento, a dosagem do **PTH intraoperatório** é crucial: uma queda de mais de 50% nos níveis de PTH após a remoção da glândula confirma o sucesso da cirurgia. Em casos de hiperplasia, realiza-se a remoção de três glândulas e meia.

### 3.11. Tratamento Clínico e Monitoramento

O tratamento clínico é reservado para pacientes com contraindicação cirúrgica ou que recusam a cirurgia. A principal medicação é o **cinacalcete**, um agente calciomimético que aumenta a sensibilidade do receptor de cálcio na paratireoide, diminuindo a secreção de PTH e normalizando a calcemia. Bisfosfonatos ou denosumabe podem ser usados para tratar a doença óssea associada. É importante manter uma ingestão adequada de cálcio na dieta (800-1000 mg/dia) e níveis de vitamina D na faixa normal (20-30 ng/mL) para evitar um estímulo secundário adicional à secreção de PTH. O monitoramento de

pacientes não operados inclui dosagens anuais de cálcio e PTH e densitometria óssea a cada um ou dois anos.

### 3.12. Síndrome da Fome Óssea Pós-operatória

Após a paratireoidectomia, especialmente em casos de doença óssea grave, pode ocorrer a **síndrome da fome óssea**. Com a remoção da fonte de excesso de PTH, há uma rápida queda nos níveis hormonais, e o cálcio sérico é avidamente captado pelo esqueleto para remineralizar as áreas previamente reabsorvidas. Isso resulta em **hipocalcemia** e hipofosfatemia, que pode ser grave e sintomática. O tratamento consiste na reposição vigorosa com cálcio e calcitriol (vitamina D ativa) até a recuperação da função das glândulas remanescentes.

## 4. Hipoparatiroidismo

---

### 4.1. Definição, Etiologia e Fisiopatologia

O **hipoparatiroidismo** é uma doença rara caracterizada pela produção deficiente ou ausente de PTH, ou pela sua inatividade. A consequência bioquímica é a **hipocalcemia** e a **hiperfosfatemia**, devido à diminuição da reabsorção óssea, da reabsorção renal de cálcio e da produção de calcitriol. A causa mais comum é a iatrogênica, resultante da remoção ou desvascularização inadvertida das glândulas paratireoides durante cirurgias cervicais, principalmente a **tireoidectomia total**. A hipocalcemia pós-operatória pode ser transitória (em até 30% dos casos) ou permanente (1-6%). Outras causas incluem doenças autoimunes (isoladas ou como parte da síndrome poliglandular autoimune tipo 1, associada a candidíase mucocutânea e doença de Addison), agenesia congênita e hipomagnesemia severa, que causa um hipoparatiroidismo funcional e reversível.

### 4.2. Diagnóstico e Apresentação Clínica

O diagnóstico é estabelecido pela presença de **hipocalcemia** e níveis de **PTH baixos ou indetectáveis**, confirmados em duas ocasiões. O fósforo sérico estará elevado e a 1,25-di-hidroxitamina D, baixa. Os sintomas dependem da severidade e da velocidade de instalação da hipocalcemia. A apresentação aguda é dominada por **sintomas de hiperexcitabilidade neuromuscular**, como parestesias periorais e nas extremidades, câibras musculares e **tetania**. Sinais clínicos clássicos incluem o  **sinal de Chvostek** (espasmo facial após percussão do nervo facial) e o  **sinal de Trousseau** (espasmo carpopedal, ou "mão de parteiro", após insuflação do manguito de pressão). A hipocalcemia grave pode levar a laringoespasmo, convulsões e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

### 4.3. Manifestações Crônicas

Cronicamente, o hipoparatiroidismo pode causar catarata, pele seca, alterações dentárias e **calcificação de tecidos moles**, especialmente nos gânglios da base do cérebro, o que pode ser uma causa de epilepsia refratária. Tanto a doença quanto seu tratamento com altas doses de cálcio e vitamina D podem levar a **nefrocalcinose** e insuficiência renal, devido à hipercalcúria.

### 4.4. Tratamento do Hipoparatiroidismo

O tratamento da hipocalcemia aguda sintomática requer a administração intravenosa de **gluconato de cálcio**. O tratamento crônico visa manter o cálcio sérico na faixa normal-baixa (8,0-8,5 mg/dL) para aliviar os sintomas e evitar a hipercalcúria. Os pilares do tratamento são a suplementação oral com altas doses de **cálcio** (carbonato ou citrato) e a reposição com a forma ativa da vitamina D, o **calcitriol**, uma vez que a conversão renal está prejudicada. A suplementação com a vitamina D nutricional (colecalciferol) é necessária, mas não substitui o calcitriol. A gestão é desafiadora, pois falta o controle fino proporcionado pelo PTH, tornando os pacientes suscetíveis a episódios de hipo ou hipercalcemia. Atualmente, não há terapia de reposição com PTH amplamente disponível ou acessível, embora análogos de PTH de liberação lenta estejam em desenvolvimento.