

Hipoparatiroidismo : Diagnóstico e Tratamento





Hipoparatiroidismo: Diagnóstico e Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia
Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e
Pescoço*

Elaboração Final: 30 de maio de 2013

*Participantes: Costa AG, Silva BCC, Kulak
CAM, Castro LC, Montenegro FLM, Andrada
NC*

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico,

Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

Descrição do método de coleta de evidência:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: Hypoparathyroidism, Parathyroid Diseases, Parathyroid Glands/metabolism, Hypoparathyroidism, congenital, genetics, Pseudohypoparathyroidism, Pseudopseudohypoparathyroidism, Autoimmune Diseases, Renal Osteodystrophy, Renal Dialysis, Polyendocrinopathies, Autoimmune; epidemiology, etiology, physiology, pathology, physiopathology, Physical Examination, diagnosis, diagnosis differential, Hypocalcemia, Parathyroid Hormone, Parathyroid Hormone/deficiency, metabolism, therapeutic use, drug therapy, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Calcitriol, Calcium, Calcium Carbonate, Citrates/metabolism, Magnesium, Magnesium Deficiency, Phosphates, Hormone Replacement therapy, Parathyroid hormone, Recombinant PTH, Parathyroid Glands/immunology;

Parathyroid Glands/transplantation,
Cryopreservation, Cell Culture
Techniques/methods; Cell Transplantation,
Cell Survival, Stem Cells, Transplantation
Immunology, Transplantation, Homologous,
microsurgery, Achlorhydria, complications,
Deafness, Thyroidectomy/adverse effects,
Thyroid Diseases/surgery, Postoperative
Period, Postoperative Complications,
Cardiovascular Diseases, Heart Failure,
Myocardial Contraction,
Myocardium/pathology, Cardiomyopathy,
Dilated, Long QT Syndrome, Visual Acuity,
Cataract, Kidney Failure, Chronic, Calcinosis,
Basal Ganglia Diseases, Bone and Bones, Bone
Resorption, Bone Diseases, Metabolic; Bone
Remodeling, Bone Density, Bone Density
Conservation Agents. . Estes descritores foram
usados para cruzamentos de acordo com o
tema proposto em cada tópico das perguntas
P.I.C.O. Após análise desse material, foram
selecionados os artigos relativos às perguntas
que originaram as evidências que
fundamentaram a presente diretriz.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de
melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos:

Avaliar o diagnóstico e tratamento do hipoparatiroidismo, enfocando o quadro clínico, etiologia, diagnóstico diferencial e complicações da doença não tratada, bem como do tratamento a longo prazo. Opções terapêuticas atuais para a população adulta, pediátrica, gestantes e lactantes são discutidas.

Conflito de interesse:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 18.

Introdução

Hipoparatiroidismo, desordem rara causada por secreção insuficiente de paratormônio (PTH), caracteriza-se por hipocalcemia, hiperfosfatemia e níveis circulantes indetectáveis ou inapropriadamente baixos de PTH. O hipoparatiroidismo resulta, mais frequentemente, de complicação cirúrgica envolvendo a região cervical anterior, sendo particularmente comum após tireoidectomia. Doenças auto-imunes, genéticas, infiltrativas, irradiação, drogas e distúrbios do magnésio também podem cursar com hipoparatiroidismo.

Os sintomas mais comuns, parestesias, câibras, fraqueza muscular e mialgia, são causados pela hipocalcemia que acompanha essa desordem. Nos quadros mais graves, pode ocorrer espasmo carpopedal, laringoespasma, broncoespasmo, tontura e tetania espontânea. A associação de hipocalcemia com hiperfosfatemia pode levar ao aparecimento de calcificações dos gânglios da base, que apesar

de usualmente assintomáticas, podem causar sintomas neurológicos extrapiramidais. Outras complicações do hipoparatiroidismo não tratado incluem catarata subcapsular, crises convulsivas, papiledema, alterações eletrocardiográficas, insuficiência cardíaca e manifestações psiquiátricas. Além disso, a deficiência de PTH pode causar aumento da densidade mineral óssea. Acredita-se que esse achado decorra de importante diminuição da remodelação óssea, impedindo o reparo de microfraturas e resultando em acúmulo de um osso super-maduro, predisposto a fraturas. No entanto, risco de fraturas em pacientes com hipoparatiroidismo é desconhecido.

O tratamento do hipoparatiroidismo visa normalizar a calcemia, evitando hiperfosfatemia e hipercalcúria. A hipocalcemia aguda sintomática requer uso de cálcio intravenoso, enquanto o tratamento a longo prazo inclui uso de cálcio oral e análogos da vitamina D. A calcemia deve ser mantida no limite inferior da normalidade, e hipomagnesemia, se presente, deve ser corrigida. O uso de diuréticos tiazídicos pode ser necessário para aumentar a calcemia sem agravar a hipercalcúria. Hiperfosfatemia e hipercalcúria são complicações relativamente

comuns do tratamento a longo prazo e da própria doença, e podem ocasionar nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal e calcificações extra-esqueléticas. Essas complicações podem ser de difícil manejo com o armamentário terapêutico disponível, e portanto, uso do PTH recombinante tem se tornado uma alternativa para o controle da hipocalcemia sem aumentar risco de hipercalcúria e a deposição de cálcio em tecidos moles. Apesar de ter se mostrado eficaz e seguro em estudos recentes, o uso do PTH recombinante ainda não é aprovado para o tratamento do hipoparatiroidismo, e portanto, riscos e benefícios devem ser avaliados individualmente quando seu uso for considerado. Não há recomendação para o uso indefinido de PTH recombinante em função da observação de indução de osteossarcoma em animais de laboratório por esse fármaco.

1. O que é hipoparatiroidismo?

O hipoparatiroidismo é uma deficiência hormonal caracterizada pela incapacidade do organismo em produzir quantidade suficiente de paratormônio (PTH) para manter a concentração do cálcio dentro dos limites normais. Uma das principais funções do PTH é

manter a normocalcemia por meio de vários mecanismos, ativando a remodelação óssea. Ele controla o afluxo de cálcio do esqueleto, e indiretamente, via ativação da vitamina D, promove a absorção intestinal de cálcio. A enzima 1- α -hidroxilase é estimulada pelo PTH, e quando ativada, atua na conversão da 25-OH-vitamina D em 1,25-(OH)₂-vitamina D nos rins. O PTH age ainda no rim promovendo a reabsorção do cálcio pelos túbulos renais e a excreção de fósforo. No hipoparatiroidismo, os níveis inadequadamente baixos ou ausentes de PTH levam ao quadro de hipocalcemia e hiperfostatemia^{1,2}(D).

O hipoparatiroidismo é uma doença rara, havendo menos de 200.000 casos nos EUA. Não há estudos que avaliem a diferença entre a prevalência da doença de acordo com gênero, idade ou raça. Porém, a maior causa de hipoparatiroidismo adquirido é a cirurgia que envolve a região cervical anterior, em especial as tireoidectomias. Como as doenças tireoideanas são mais comuns nas mulheres, pode haver um maior número de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico no sexo feminino. Diante de insuficiência paratiroides após tireoidectomia em condições normais os níveis sanguíneos de

cálcio e PTH encontram-se dentro da normalidade; mas diante de condições de maior solicitação como jejum prolongado, aleitamento materno e/ou distúrbios de absorção ocorrerá queda dos níveis de cálcio sérico diante de PTH dentro da faixa da normalidade para o método³(B). É importante reforçar as características do hipoparatiroidismo, pois, no caso do hipoparatiroidismo idiopático que apresenta início insidioso, o tempo entre o primeiro sintoma até o diagnóstico pode ser longo ($5,9 \pm 5,2$ anos), como mostrou um estudo com 97 pacientes acompanhados por até 18 anos⁴(B).

Recomendação

É importante conhecer a definição de hipoparatiroidismo para poder incluir esta desordem como diagnóstico diferencial nos pacientes que apresentem quadro clínico ou laboratorial sugestivo de hipocalcemia, principalmente se houver história prévia de cirurgia com manipulação da área anterior do pescoço, como a tireoidectomia.

2. O que é pseudo-hipoparatiroidismo?

O pseudo-hipoparatiroidismo é uma desordem hereditária, na qual os órgãos-alvo

apresentam resistência à ação do PTH. Como no hipoparatiroidismo, os achados laboratoriais mostram hipocalcemia e hiperfosfatemia, porém no pseudo-hipoparatiroidismo a concentração de PTH está alta⁵(D). O pseudo-hipoparatiroidismo é classificado em tipos 1a, 1b, 1c, e 2. A classificação é feita de acordo com as características clínicas e genéticas, podendo haver resistência a outros hormônios como TSH, gonadotropinas e glucagon, além de alterações ósseas características. No pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo apesar do fenótipo semelhante ao visto no pseudo-hipoparatiroidismo, inclusive com alterações ósseas, os achados laboratoriais são normais⁶(D).

Recomendação

O diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo deverá ser investigado na vigência de hipocalcemia e alta concentração de PTH, principalmente se houver história familiar de hipocalcemia e/ou outras desordens sugestivas de outras resistências hormonais.

3. Quando uma hipocalcemia é sugestiva de hipoparatiroidismo?

A suspeita que o paciente tem hipoparatiroidismo deve ser levantada quando o paciente apresentar baixos níveis de cálcio iônico, principalmente diante de valor persistentemente alterado após confirmação laboratorial. Nesta confirmação laboratorial deve-se acrescentar dosagem de fósforo, magnésio, vitamina D e PTH, além do cálcio total e albumina sérica. Com o cálcio total corrigido para o valor da albumina baixo e na vigência de hipomagnesemia torna-se importante incluir no diagnóstico diferencial etiologias como: perdas gastrointestinais incluindo mal-absorção, perdas renais de magnésio, mal-nutrição, alcoolismo, e uso de medicamentos.

Caso seja confirmado deficiência de vitamina D (25-OH-D < 20ng/mL), o paciente deve ser avaliado para mal-absorção e baixa exposição solar. O achado de níveis elevados de PTH levanta a suspeita de: pseudo-hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D, mal-absorção, e mesmo raquitismo vitamina D dependente. Baixos níveis de fósforo devem levar ao diagnóstico diferencial de mal-

absorção e de hiperparatireoidismo secundário diante da presença de hipocalcemia; enquanto níveis elevados ou normais são mais compatíveis com o diagnóstico de hipoparatireoidismo e de pseudo-hipoparatireoidismo. Quando a hipocalcemia for associada a níveis de PTH inapropriadamente baixos ou indetectáveis, com níveis de magnésio normais e 25-OH vitamina D maiores que 20 ng/mL confirmam-se a suspeita diagnóstica de hipoparatireoidismo⁷(D). Pacientes submetidos à paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário ou secundário podem apresentar fase de fome óssea com hipocalcemia, hipofostatemia, hipocalcúria e PTH normal ou elevado. Assim, diante da remineralização óssea, não se deve atribuir a hipocalcemia ao hipoparatireoidismo]. Não há estudos ou dados suficientes para afirmar que a instituição precoce do tratamento do hipoparatireoidismo evitará as complicações crônicas da doença, porém vários relatos sugerem que pelo menos em parte, os sintomas melhoram com a normalização dos níveis do cálcio, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes^{8,9}(C)²(D).

Recomendação

A investigação de hipocalcemia deve incluir outros eletrólitos como magnésio, fósforo, e os hormônios calciotrópicos: PTH e 25-OH-Vitamina D. O diagnóstico será sugestivo de hipoparatiroidismo com os achados de: hipocalcemia confirmada e associada a nível normal de magnésio, 25-OH-vitamina D >20ng/mL e PTH baixo ou inapropriadamente normal, exceto em períodos de remineralização óssea após paratiroidectomia.

4. Qual é o quadro clínico do hipoparatiroidismo?

As manifestações clínicas tanto do hipoparatiroidismo como do pseudo-hipoparatiroidismo são em sua grande maioria consequências dos baixos níveis de cálcio, e a intensidade dos sintomas depende da instalação e da gravidade da hipocalcemia. Quanto mais rápida e grave for a redução dos níveis de cálcio, mais grave será o quadro clínico¹(D).

O quadro clínico da hipocalcemia aguda ou grave resulta principalmente do aumento da excitabilidade neuromuscular. Os sintomas mais frequentes são: parestesias (perioral e

periférica), câibras, fraqueza muscular e mialgia. Esses sintomas também podem ser achados na hipocalcemia crônica. Nos quadros mais graves pode ocorrer espasmo carpopedal, laringoespasmo, broncoespasmo, tontura e tetania espontânea¹⁰(C)²(D). Os pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva podem apresentar hipocalcemia laboratorial importante sem sintomas clínicos relevantes¹¹(B)¹²(D).

A hipocalcemia pode desencadear convulsões generalizadas nos pacientes com predisposição; as crises convulsivas podem ser a forma de apresentação do hipoparatiroidismo e pode haver controle das convulsões com a correção da hipocalcemia^{9,13,14}(C). O uso de inibidores da bomba de prótons em portadores de hipoparatiroidismo tratados com carbonato de cálcio leva a hipocalcemia severa e crises convulsivas¹⁵(C).

O cálcio exerce um papel fundamental na excitação e contração miocárdica¹⁶(C). Alterações eletrocardiográficas podem estar presentes na vigência de hipocalcemia, principalmente se esta for grave, como o aumento do intervalo QT que pode progredir

para fibrilação ventricular e eventual parada cardíaca¹⁷(C). Insuficiência cardíaca, apesar de rara, também pode ser decorrente da hipocalcemia^{8,16,18,19}(C). O início da terapia com cálcio e vitamina D, e a normalização do nível sérico de cálcio promove melhora⁸(C) ou normalização da função cardíaca²⁰(C).

A hipocalcemia grave pode resultar em papiledema, que pode ou não estar associada a aumento a pressão intracraniana, e apresenta melhora após a normalização da concentração do cálcio²¹(C). Manifestações psiquiátricas como instabilidade emocional, ansiedade, depressão, confusão mental, alucinação e surto psicótico podem estar presentes nos pacientes hipocalcêmicos, em especial quando a hipocalcemia é crônica^{22,23}(C).

Pacientes com hipocalcemia crônica podem ser assintomáticos ou terem apenas sintomas leves. A catarata subcapsular pode acometer os pacientes com hipoparatiroidismo que não são tratados, mas o mecanismo ainda é desconhecido, apesar de haver correlação entre a gravidade da catarata e o grau e a duração da hipocalcemia^{24,25}(C).

A associação de hipocalcemia com hiperfostatemia pode levar ao aparecimento de calcificações dos gânglios da base, que apesar de usualmente assintomáticas, podem causar sintomas neurológicos extrapiramidais²⁶(B)²⁷(C). As calcificações dos gânglios da base podem ocorrer em até 73% dos pacientes com hipoparatiroidismo idiopático e estão associadas à duração da hipocalcemia, calcificação do plexo coroide, cataratas e convulsões²⁶(B).

Manifestações cutâneas podem estar presentes como pele seca e escamosa; unhas fracas, sem brilho e quebradiças; cabelos secos e ásperos, e até mesmo alopecia. Monilíase cutânea pode estar presente associado à síndrome poliglandular autoimune tipo 1²⁸(D).

Quando a instalação da hipocalcemia ocorre durante a infância, incluindo no pseudohipoparatiroidismo e no hipoparatiroidismo associado a outras doenças autoimunes (ex: síndrome poliglandular-autoimune) pode ocorrer hipoplasia dentária, retardo na erupção dos dentes, defeito no esmalte e nas raízes, além de dentes desgastados e cariados^{29,30}(C).

As manifestações esqueléticas do hipoparatiroidismo não estão relacionadas com a hipocalcemia, mas com a deficiência crônica de PTH. A densitometria óssea dos pacientes com hipoparatiroidismo mostra que a massa óssea está aumentada quando comparada aos controles do mesmo sexo e idade, sem refletir melhor qualidade óssea^{31(B)}^{32(C)}. O aumento da massa óssea está associado a um baixo remodelamento (há equivalentes em língua portuguesa como remodelamento ou remanejamento) ósseo, evidenciado pelos baixos níveis de marcadores ósseos e pelos parâmetros da histomorfometria. A biópsia óssea e a microtomografia computadorizada mostram que há uma alteração na estrutura óssea principalmente no componente trabecular^{33(C)}.

Os sinais mais característicos de hipocalcemia ao exame clínico são os sinais de Chvostek e de Trousseau, resultados do aumento da excitabilidade neuromuscular. O **sinal de Trousseau** é a indução da contração dos músculos do antebraço com flexão do punho e articulação metacarpofalangeana, extensão das articulações interfalangeanas e adução do polegar (espasmo carpopedal), ao inflar-se o esfigmomanômetro 20 mmHg acima

da pressão sistólica por 3 minutos³⁴(D). Até 4% dos indivíduos normais podem ter este sinal positivo³⁵(B).

O **sinal de Chvostek** é a contração dos músculos perilabiais ou até de toda a face em casos mais severos, desencadeada pela percussão do mesmo lado do nervo facial em seu trajeto anterior ao pavilhão auricular. Importante lembrar que 10% dos indivíduos normais podem ter este sinal positivo³⁴(D). Pacientes com pseudo-hipoparatiroidismo apresentam ainda outras características clínicas além das causadas pela hipocalcemia. No pseudo-hipoparatiroidismo tipos 1a e 1c, e no pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo o fenótipo é sugestivo de falha no desenvolvimento. Pacientes apresentam um quadro clínico conhecido como osteodistrofia hereditária de Albright (OHA), com baixa estatura, bossa frontal, obesidade, facies arredondada, braquidactilia, estrabismo, ossificações cutâneas e retardo mental de leve a moderado^{2,6}(D) Tabela 1.

Recomendação

Torna-se importante saber identificar as manifestações clínicas do hipoparatiroidismo, as quais dependem da intensidade e da

duração da hipocalcemia, o que pode fornecer informações adicionais no diagnóstico diferencial da etiologia do hipoparatiroidismo. Doentes renais crônicos dialíticos podem demorar a manifestar sintomas clínicos apesar de hipocalcemia aguda severa. O quadro clínico de hipocalcemia inclui principalmente alterações eletrocardiográficas e de aumento da excitabilidade neuromuscular, incluindo o espasmo carpopedal. A hipocalcemia crônica apresenta ainda alterações esqueléticas, calcificações dos gânglios da base, catarata e alterações neuropsiquiátricas. Lembrar também, que a hipocalcemia crônica pode ser assintomática. Pesquisar os sinais de Trousseau e Chvostek nos pacientes com suspeita de hipocalcemia.

Tabela 1-Classificação do pseudohipoparatiroidismo (PHP) e pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PseudoPHP) de acordo com o fenótipo e resistência hormonal^{2,6}(D)

	PHP 1a	PHP 1b	PHP 1c	PHP 2	Pseudo PHP
Fenótipo	OHA	Norm	OHA	Nor	OHA

		al		mal	
Cálcio	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Normal
Resistência Hormonal	Múltipla	Apenas PTH	Múltipla	PTH	Ausente

5. Qual é o diagnóstico diferencial do hipoparatiroidismo?

Algumas situações clínicas podem cursar com hipocalcemia e, portanto são consideradas como diagnóstico diferencial do hipoparatiroidismo, entre elas²(D):

- Pseudo hipoparatiroidismo (tipo 1a, tipo 1b, tipo 1c);
- Deficiência de vitamina D;
- Hipomagnesemia grave;
- Hipermagnesemia;
- Insuficiência (Doença: o termo insuficiência está em desuso pelos nefrologistas) renal crônica;
- Hipoalbuminemia;
- Pancreatite aguda.

A deficiência de vitamina D é doença prevalente em população brasileira idosa, variando de 42-43,8% dos pacientes em

acompanhamento ambulatorial ou não hospitalizados^{36,37}(**B**)³⁸(**D**) e de até 71,2% idosos internados por qualquer doença³⁶(**B**).

Recomendação

Entre as causas conhecidas de hipocalcemia e, portanto consideradas como diagnóstico diferencial de hipoparatiroidismo, a mais comum é a deficiência de vitamina D, a qual é uma situação muito prevalente em várias regiões do Brasil^{36,37}(**B**)³⁸(**D**).

6. Quando um hipoparatiroidismo pós cirúrgico torna-se definitivo ou não?

A prevalência do hipoparatiroidismo transitório após a tireoidectomia depende da forma como ele é pesquisado, variando entre 0-46 % dos pacientes submetidos à tireoidectomia total³⁹(**B**) e se manifesta como hipocalcemia dentro dos primeiros dias após cirurgia, necessitando de tratamento com vitamina D⁴⁰(**A**).

Conhecer os níveis do PTH e do cálcio séricos no pré-operatório ajuda a estimar quais pacientes necessitarão de tratamento de hipocalcemia no pós-operatório

imediatos^{41,42}(**B**). Estima-se que 16,7% dos pacientes que desenvolveram hipoparatiroidismo após a tireoidectomia necessitarão de tratamento. Redução de 70% do valor do PTH pré-operatório possibilita diagnóstico de hipocalcemia em sensibilidade de 91% e especificidade de 98%⁴³(**B**). Se utilizar redução do PTH de 80% a sensibilidade passa para 100% (IC 95% 77,2-100%) e especificidade de 87% (IC 95% 77-93%)⁴²(**B**); se utilizar queda de PTH em 98% a especificidade chega à 98,6% (IC 95% 92,2-99,7%)⁴²(**B**). A manutenção de PTH no pós-operatório ≥ 5 pg/nl identifica pacientes que devem evoluir para hipocalcemia transitória, sem necessidade de reposição de vitamina D em longo prazo, com valor preditivo negativo de 100%⁴⁴(**B**).

Na maioria dos casos, a hipocalcemia persiste por até 6 meses após a cirurgia, o que caracteriza um hipoparatiroidismo transitório. A persistência da hipocalcemia por um período superior a 6 meses, por convenção, define a ocorrência de hipoparatiroidismo permanente²(**D**). Estima-se que no pós-operatório de cirurgias tireoidianas existem de 10%¹⁹(**C**)⁴⁵(**A**) até 46%³⁹(**B**) de casos de hipoparatiroidismo transitório e 1,5% de permanente²(**D**).

Situações que predispõe a hipoparatiroidismo pós-cirúrgico⁴⁵(**A**):

- Baixo nível de cálcio sérico antes da cirurgia;
- Dificuldade em identificar as paratireoides durante a cirurgia ou maior necessidade técnica de manipular as glândulas durante o procedimento;
- Necessidade de autotransplante de paratireoide por desvascularização;
- Cirurgias extensas como bócio multinodular e exploração extensa de linfonodos e/ou com dificuldades técnicas, como bócios altamente vascularizados;
- Realização de tireoidectomia total;
- Deficiência de 25-OH-Vitamina D pré-operatória⁴⁶(**B**).

Sobre baixo nível de cálcio sérico antes da cirurgia observou-se que pacientes com cálcio sérico menor que 2,27 mg/dL deveriam ser candidatos a reposição profilática de cálcio antes da tireoidectomia, pois este valor tem especificidade de 93% e aumenta a possibilidade de apresentar hipocalcemia no pós-operatório em 4,2 vezes ($p < 0,001$)⁴⁷(**B**).

Recomendação

O aparecimento do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico depende de fatores relacionados à própria cirurgia como a extensão da mesma, o grau de dificuldade anatômica na identificar as paratireoides, realização de tireoidectomia total e necessidade de autotransplante das paratireoides. Sua prevalência depende da metodologia de pesquisa. Além disto, baixos níveis séricos de cálcio no pré-operatório, também é considerado um fator predisponente importante. Em geral, a ocorrência do hipoparatiroidismo transitório é quase mais frequente do que o hipoparatiroidismo definitivo, sendo este último caracterizado pela persistência da hipocalcemia por um período superior a 6 meses. Nível de cálcio sérico pré-cirúrgico menor que 2,27 mg/dL dever ser repostado profilaticamente antes da tireoidectomia, pois este valor aumenta a possibilidade de apresentar hipocalcemia sintomática no pós operatório em 4,2 vezes.

7. Qual é a etiologia?

O hipoparatiroidismo apresenta várias etiologias, as quais podem ser divididas em: pós-cirúrgico, doenças auto-imunes, doenças

genéticas, doenças infiltrativas, irradiação, drogas e distúrbios do magnésio²(D)^{32,48}(C).

Pós-cirúrgico: É a causa mais comum de hipoparatiroidismo adquirido permanente. Pode ocorrer devido a uma remoção inadvertida das glândulas paratireoides ou devido a uma desvascularização das glândulas durante a cirurgia na região cervical⁴⁵(A). As cirurgias que tem como complicação o hipoparatiroidismo são:

- Tireoide: carcinoma, doença de Graves ou bócio multinodular;
- Paratireoide: adenoma, carcinoma ou hiperplasia;
- Cirurgia por câncer de cabeça e pescoço.

Causas autoimunes: As desordens autoimunes podem ocorrer somente nas paratireoides ou como parte de uma poliendocrinopatia autoimune. Outra causa autoimune é o desenvolvimento de anticorpos ativadores contra receptor do sensor de cálcio⁴⁹(D).

Causas genéticas:

- Síndrome de DiGeorge, mutação do receptor do sensor do cálcio;
- Mutação no gene do PTH;

- Síndrome Sanjad-Sataki;
- Hipoparatiroidismo, surdez e displasia renal;
- Hipoparatiroidismo, retardo e dismorfismo.

Doenças infiltrativas:

- Hemocromatose;
- Doença de Wilson;
- Sobrecarga de ferro na talassemia;
- Doenças granulomatosas;
- Câncer metastático.

Desordens de Magnésio:

- Hipomagnesemia;
- Hipermagnesemia.

Resistência à Ação do PTH:

- Pseudo-hipoparatiroidismo tipo 1 A;
- Pseudo-hipoparatiroidismo tipo 1 B;
- Pseudo-hipoparatiroidismo tipo 2;
- Hipomagnesemia.

Drogas:

- Terapia com Iodo;
- Agentes calcimiméticos.

Recomendação

O hipoparatiroidismo pode apresentar várias etiologias, sendo a mais frequente a pós-cirurgia de tireoide, paratiroides e após outras cirurgias extensas, geralmente oncológicas, em região cervical anterior. Em pacientes sem história de cirurgia, o hipoparatiroidismo auto imune deve ser lembrado na vigência de hipocalcemia e na presença de outras doenças auto imunes concomitantes.

8. Como tratar a hipocalcemia?

Tratamento agudo

A hipocalcemia sintomática pode ser considerada uma emergência médica e requer muitas vezes a administração intravenosa de cálcio. O tratamento da hipocalcemia aguda é recomendado quando paciente apresenta sintomas ou cálcio sérico inferior a 7,5 mg/dl.

Cálcio intravenoso

Bolus de gluconato de cálcio IV durante 1 a 3 dias para minimizar sintomas e manter cálcio sérico entre 8 e 8,5 mg/dl até terapia oral ficar efetiva.

- Dose de ataque:

- 1-2 ampolas de Gluconato de cálcio 10% (10 ml com 94 mg de cálcio elementar) diluídas em 100 a 200 ml de soro glicosado a 5%, infundidos em 10 minutos.
- Nesta fase recomenda-se a monitorização com eletrocardiograma.
- Dose de manutenção:
 - Infusão com maior quantidade de cálcio (10 ampolas = 900 mg) em 1000 ml de soro glicosado a 5% para ser infundido na dose de 1 a 3 mg/kg/hora em adultos. O aumento do cálcio esperado com este esquema é de 2 mg/dl^{2,34}(D).

Convém citar que em doentes renais crônicos dialíticos submetidos a paratireoidectomia, a solução de reposição contínua necessita ter volume reduzido para cerca de 250mL de diluente e que essa solução é bastante irritante e pode detriminar flebite].

Monitorização com cálcio sérico a cada 6 a 8 horas até a concentração superior a 7,5 mg/dl. Após isto, a medida do cálcio sérico pode ser realizada diariamente.

Tratamento crônico

O objetivo primário no manejo crônico do hipoparatiroidismo consiste em manter valores de cálcio total entre 8-8,5 mg/dl; fósforo no valor superior dentro do intervalo normal de referencia do método e cálcio urinário < 300 mg/dia.

Cálcio

Os sais de cálcio recomendados são o carbonato e o citrato, sendo este último indicado em situações de acloridria, comum em pacientes idosos⁵⁰(B). A dose necessária pode variar de 1 a 9 g ao dia, sendo a dose inicial média usualmente de 2 g administrada 3 vezes ao dia.

Vitamina D e metabólitos

O uso concomitante da vitamina D e seus metabólitos para o controle da hipocalcemia é de suma importância no manejo destes pacientes.

O calcitriol, metabólito ativo da vitamina D, melhora a eficiência da absorção intestinal de cálcio e aumenta a reabsorção óssea,

contribuindo assim para o aumento do cálcio sérico. A dose do calcitriol pode variar de 0,25 µg a 2,0 µg ao dia, dividida em 3-4 doses⁵¹(C). Doentes renais crônicos dialíticos submetidos à paratireoidectomia podem necessitam de doses bem maiores nos primeiros meses de pós-operatório, o que permite diminuir a deficiência da vitamina D de 16,7% para 8,3% dos casos⁵²(C).

Alfacalcidol (1α hidroxivitamina D3): é um análogo da vitamina D que necessita ser hidroxilado no carbono 25 do fígado antes de se tornar o metabólito ativo 1,25-(OH)₂-vitamina D. A dose diária inicial é de 0,5 a 1 µg em 1 ou 2 administrações, podendo se ajustada se necessário até a dose de 5 µg.

Colecalciferol: O início de ação é em 10 a 14 dias, mas deve ser iniciado na fase aguda. Recomenda-se a dose de 50.000 UI diariamente nos primeiros 5 dias naqueles pacientes com deficiência de vitamina D grave. Colecalciferol em doses de 25.000 a 100000 UI ao dia com objetivo de manter os níveis séricos de 25-OH-vitamina D acima de 30 ng/ml²(D).

Magnésio

O magnésio (Mg) é essencial para a secreção do PTH e sua ativação no receptor. Sendo assim, tanto a depleção como o excesso de magnésio podem causar hipocalcemia por induzir a um quadro de hipoparatiroidismo funcional^{34,53}(D)⁵⁴(C). A hipomagnesemia pode ser vista comumente em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e necessita ser corrigida para normalização da calcemia.

- Sulfato de magnésio intravenoso pode ser administrado a cada 8 horas na dose de 2 a 4 g;
- Óxido de magnésio 400 a 500 mg via oral 1 ou 2 vezes ao dia.

A suplementação de Mg deve ser mantida até o paciente voltar a se alimentar e o nível sérico do Mg atingir 2 mg/dl.

Diurético tiazídico

Como no hipoparatiroidismo permanente o paciente perde a habilidade de reabsorver cálcio por meio do sistema tubular renal, eles são propensos a desenvolver hipercalemiúria e nefrolitíase. Nestes pacientes recomenda-se manter cálcio no limite inferior da normalidade evitando que o cálcio urinário fique superior a 300 mg nas 24 horas⁵⁵(C).

- O diurético tiazídico na dose de 25 a 100 mg ao dia, está indicado quando o cálcio urinário for superior a 250 mg/24 horas²(D).

PTH

Ainda em estudos, o uso do PTH recombinante é uma alternativa recente para o controle da hipocalcemia sem aumentar risco de hipercalcúria e a deposição de cálcio em tecidos moles em pacientes com hipoparatiroidismo. Estudos utilizando o PTH (1-34) ou (1-84) em pacientes com hipoparatiroidismo demonstraram que houve uma redução na dose diária do cálcio, calcitriol e do diurético tiazídico, além de um maior controle bioquímico e melhora da qualidade óssea⁴⁸(C)⁵⁶(B). Em contraste, um estudo comparou dois grupos randomizados, um com utilização de PTH (1-34) 0,5 µg/kg/dose SC 12/12 horas e outro com uso de calcitriol via oral (1000 mg de carbonato de cálcio ou 0,9±0,2 µg/kg/dose) 4 vezes por dia e observou-se que os níveis do cálcio sérico e urinário foram semelhantes entre os grupos até o seguimento de 3 anos, da mesma forma que também foram semelhantes os valores de fósforo, magnésio e PTH séricos⁵⁷(B).

Outro estudo avaliou pacientes com hipoparatiroidismo em uso de reposição de cálcio, calcitriol, vitamina D e que receberam PTH (1-34) 100 µg/dose SC diariamente por 2 anos. Foi observado nestes pacientes que após o uso do PTH houve uma redução da excreção urinária de cálcio, aumento da densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar, e redução da DMO da região 1/3 do rádio³²(C). Outro estudo demonstrou que o uso de PTH (1-84) 100 µg/dose SC diariamente reduz a necessidade de cálcio em 75% e de vitamina D em 73%, sem desenvolver hipocalcemia e sem alterar a excreção renal de fósforo e cálcio. Em contraste com o que acontece em portadores de osteoporose, o uso de PTH (1,34) no hipoparatiroidismo não estaria indicado para melhorar DMO e sim para contribuir para o controle da hipocalcemia, por induzir um metabolismo ósseo mais fisiológico⁵⁸(B).

A dosagem de cálcio total deve ser acompanhada pela dosagem de albumina e a seguinte fórmula deve ser empregada:

Cálcio total corrigido = cálcio total medido (mg/dl) + 0,8 x [4-albumina (g/dl)]

O hipoparatiroidismo é comumente acompanhado por hiperfosfatemia, hipocalciúria e baixos níveis séricos de 1,25-(OH)₂-vitamina D¹(D)³²(C).

Emprego de tecido paratireoideo criopreservado

Em pacientes submetidos a paratireoidectomia por hiperplasia primária ou secundária, caso tenha sido criopreservado, o tecido paratireoideo pode ser autoenxertado para tentativa de reversão do hipoparatiroidismo definitivo.

Alotransplante de Paratireoide

Existem relatos de alotransplante de paratireoide para tratamento do hipoparatiroidismo definitivo. Não há evidência de função adequada a longo prazo sem imunossupressão e há tentativa de minimizar o efeito imunogênico da paratireoide⁵⁹(B).

Em indivíduos que serão submetidos a outro transplante de órgão sólido com imunossupressão, pode-se pensar no alotransplante de paratireoide⁶⁰(C).

Ainda é desconhecida a quantidade ideal de tecido paratiroideano necessário para atingir a normocalcemia, mas no caso de necessidade de um segundo transplante sugere-se aumentar a quantidade do aloenxerto em relação a primeira cirurgia⁶¹(C).

Recomendação

O controle da hipocalcemia no hipoparatiroidismo necessita de altas doses de vitamina D, tanto o colecalciferol quanto o calcitriol, e não somente a reposição de cálcio. É importante lembrar-se da associação com hipomagnesemia, para diagnóstico e controle desta situação. A dosagem de cálcio total deve ser acompanhada pela dosagem de albumina. Nas situações onde houver hiper calciúria, o uso do diurético tiazídico é recomendado. O autoenxerto de paratireoide é uma técnica reconhecida na reversão do hipoparatiroidismo de indivíduos operados por hiperplasia de paratireoide. Mais estudos são necessários para demonstrar o custo benefício do uso do PTH recombinante no controle metabólico do hipoparatiroidismo e o alotransplante de paratireoide.

9. Qual é o tratamento em situações especiais?

Gestação e lactação

A gestação e a lactação levam a uma importante adaptação na fisiologia do cálcio. Durante a gravidez, a mineralização do esqueleto fetal gera maior demanda de cálcio e, para suprir essa demanda, há aumento da absorção intestinal de cálcio explicada pelo aumento dos níveis maternos de 1,25(OH)₂-vitamina D. Maior produção de 1,25-(OH)₂-vitamina D decorre, por sua vez, de sua síntese pela placenta e pela secreção, também pela placenta, mamas e tecidos fetais, de PTHrP (peptídeo relacionado ao paratormônio), que estimula a síntese renal de 1,25-(OH)₂-vitamina D⁶²(D). Além disso, prolactina, hormônio lactogênico placentário e estrogênio contribuem para o aumento da síntese de 1,25-(OH)₂-vitamina D na gestação⁶³(D). Importante mencionar que a gravidez é associada à redução dos níveis circulantes de albumina, levando a uma diminuição dos níveis circulantes de cálcio total, com manutenção da concentração sérica de cálcio iônico⁶²(D).

Diferente da gestação, as alterações calcêmicas durante a lactação ocorrem, principalmente, devido a um aumento da

reabsorção óssea. Maior demanda de cálcio é explicada pela secreção de 300 a 1000 mg de cálcio diariamente no leite materno. Neste período, os níveis maternos de 1,25-(OH)₂-vitamina D retornam ao normal, e a maior reabsorção óssea é explicada por incremento adicional na síntese de PTHrP pelo tecido mamário e por diminuição dos níveis de estrogênio durante a lactação⁶²(D).

Durante a gravidez, o hipoparatiroidismo deve ser tratado com reposição de cálcio e calcitriol. Cálcio total corrigido pelos níveis de albumina deve ser monitorizado a cada 2 ou 3 semanas e mantido no limite inferior da normalidade⁶²(D). Mulheres sabidamente portadoras de hipoparatiroidismo antes da gravidez devem ter seu tratamento ajustado. Na maioria das vezes, a dose de calcitriol pode ser reduzida ou até mesmo interrompida durante a gestação⁶²(D)⁶⁴(C). Existem relatos, no entanto, de necessidade aumentada de calcitriol no terceiro trimestre, uma vez que o aumento da secreção placentária de 1,25-(OH)₂-vitamina D e PTHrP podem ser insuficientes, nesse período, para manter a calcemia em mulheres com hipoparatiroidismo⁶⁵(C)

Logo após o parto, a dose de calcitriol deve ser aumentada, e a parturiente deve ser orientada a retomar a dose de calcitriol pré-gestação^{62(D)}^{64(C)}. Uma vez iniciada a amamentação, o aumento da produção de PTHrP pelo tecido mamário pode permitir, mais uma vez, administração de doses menores de calcitriol^{63(D)}. Ajustes necessários devem, então, ser realizados de acordo com os níveis calcêmicos.

Para o tratamento de crianças, recomenda-se o uso de cálcio e análogos da vitamina D, como o calcitriol ou alfacalcidol, na dose 25 a 50ng/kg/dia^{66(D)}. A dose máxima de cálcio oral a ser administrada deve ser de 100 mg de cálcio elemento/kg/dia, dividida em 4 tomadas^{67(D)}. Calcemia deve ser mantida no limite inferior da normalidade^{66(D)}. O uso de PTH1-34 (0,6 ±0,5 µg/kg/dose SC 12/12 horas) mostrou-se semelhante ao tratamento convencional (calcitriol, carbonato de cálcio e colecalciferol) para o tratamento do hipoparatiroidismo em 12 crianças. Manteve os mesmos valores de cálcio sérico e urinário e não houve diferenças significativas nos valores do fósforo, magnésio e vitamina D séricos. Os marcadores de remodelação óssea foram semelhantes e, em três anos, não houve

diferença significativa na densidade mineral óssea^{57(B)}^{68(C)}. Faltam dados que assegurem e justifiquem uso do PTH na população pediátrica^{57(B)}^{68(C)}.

Recomendações

A gestação e a lactação levam a uma importante adaptação na fisiologia do cálcio. Durante a gravidez, mulheres sabidamente portadoras de hipoparatiroidismo antes da gravidez devem ter seu tratamento ajustado. Calcemia deve ser monitorizada a cada 2 ou 3 semanas e mantida no limite inferior da normalidade^{62(D)}. Muitas vezes, a dose de calcitriol pode ser reduzida ou até mesmo interrompida durante a gestação^{62(D)}^{64(C)}. Existem relatos, no entanto, de necessidade aumentada de calcitriol no terceiro trimestre^{65(C)}. Logo após o parto, a dose de calcitriol deve ser aumentada, e a parturiente deve ser orientada a retomar a dose de calcitriol pré-gestação^{62(D)}^{64(C)}. Uma vez estabelecida a amamentação, pode ocorrer novamente necessidade de doses menores de calcitriol^{63(D)}.

Crianças com hipoparatiroidismo devem ser tratadas com cálcio e análogos da vitamina D, como o calcitriol ou alfacalcidol, na dose 25

a 50 ng/kg/dia⁶⁶(D). A dose máxima de cálcio oral deve ser de 100 mg de cálcio elemento/kg/dia, dividida em 4 tomadas⁶⁷(D). Calcemia deve ser mantida no limite inferior da normalidade⁶⁶(D). O uso de PTH1-34 mostrou-se eficaz para o tratamento do hipoparatiroidismo em crianças, mas faltam dados que assegurem e justifiquem seu uso na população pediátrica⁵⁷(B)⁶⁸(C).

10. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de hipoparatiroidismo baseia-se no achado de hipocalcemia, associado a níveis indetectáveis, baixos ou inapropriadamente normais de PTH intacto, após a hipoparatiroidismo é diagnosticado por hipocalcemia, associada a níveis indetectáveis, baixos ou inapropriadamente normais de PTH intacto, após a exclusão de hipomagnesemia^{1,2}(D). Hiperfosfatemia, hipocalciúria e baixos níveis séricos de 1,25-(OH)₂ - vitaminaD estão geralmente presentes¹(D)³²(C).

11. Quais complicações do tratamento a longo prazo?

Hiperfosfatemia e calcificações extra-esqueléticas: A hiperfosfatemia pode ser agravada pelo uso da vitamina D, que aumenta a absorção intestinal de fósforo. Recomenda-se uso de dieta pobre em fósforo e administração de suplementos de cálcio durante as refeições, na tentativa de reduzir a absorção de fósforo. Em casos refratários de hiperfosfatemia, quelantes de fósforo podem ser empregados¹(D). Se o produto cálcio x fósforo permanecer maior que 55 durante o tratamento, podem ocorrer deposição de cristais de cálcio e fosfato em tecidos moles como rins, cristalino ou núcleos da base²(D). A calcificação de núcleos da base pode ocasionar sintomas neurológicos extrapiramidais⁶⁹(D).

Hipercalcemia e hipercalcúria: Hipercalcemia pode advir, principalmente, de intoxicação por vitamina D e/ou excesso de reposição de cálcio. Os casos de intoxicação são de mais difícil manejo nos pacientes em uso de vitamina D nativa, uma vez que esta se deposita no tecido adiposo e tem maior meia-vida. O calcitriol tem meia vida menor e não se deposita no tecido gorduroso, mas pode levar a intoxicação por sua alta potência¹(D). Em casos de hipercalcemia, a dose de vitamina D deve ser reduzida, com posterior ajuste do

tratamento de acordo com a calcemia. Além de hipercalcemia, a administração de vitamina D e cálcio, associada a baixos níveis de PTH pode acarretar hipercalcúria, algumas vezes de difícil tratamento. Hipercalcúria crônica pode levar à nefrolitíase, nefrocalcinose e insuficiência renal e, portanto, calcúria de 24 horas deve ser mantida abaixo de 300 mg²(D). Para correção da hipercalcúria pode-se tentar diminuição das doses de vitamina D, além da administração de diuréticos tiazídicos²(D).

Recomendação

Hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificações extra-esqueléticas representam complicações do tratamento a longo prazo. Para o controle da hiperfosfatemia recomenda-se uso de dieta pobre em fósforo e administração de suplementos de cálcio durante as refeições, e em casos refratários, quelantes de fósforo podem ser empregados¹(D). Em casos de hipercalcemia, a dose de vitamina D deve ser reduzida. Calcúria de 24 horas deve ser mantida abaixo de 300 mg²(D). Para correção da hipercalcúria pode-se tentar diminuição das doses de vitamina D, além da administração de diuréticos tiazídicos²(D). O produto cálcio x fósforo deve permanecer

menor que 55 durante o tratamento, para evitar calcificações extra-esqueléticas²(D).

12. O risco de fratura está aumentado?

O risco de fraturas em pacientes com hipoparatiroidismo é desconhecido. Uma vez que a deficiência de PTH é acompanhada por aumento da densidade mineral óssea³²(C), redução no risco de fratura seria esperado. No entanto, em um grupo de indivíduos com hipoparatiroidismo, observou-se alta prevalência de fraturas durante a vida adulta (aproximadamente 24%)³³(C)⁵⁶(B). Este achado poderia ser explicado por uma importante diminuição da remodelação óssea, impedindo o reparo de microfraturas e resultando em acúmulo de um osso super-maduro, predisposto a fraturas. Por outro lado, estudo de pacientes com hipoparatiroidismo após tireoidectomia revelou menor incidência de deformidades vertebrais radiológicas, quando comparados a indivíduos com função paratiroidiana preservada após o mesmo procedimento cirúrgico⁷⁰(B).

Estudos de histomorfometria óssea e microtomografia computadorizada confirmam os achados de aumento de massa óssea e

remodelamento ósseo reduzido em pacientes com hipoparatiroidismo^{33(C)71(B)}. Quando comparados a um grupo controle, indivíduos com hipoparatiroidismo apresentam aumento do volume, espessura e número trabecular, bem como diminuição da separação trabecular^{33(C)71(B)}. Espessura cortical também é maior em casos de deficiência de PTH^{33(C)}. Os parâmetros de remodelação apontam para maior mineralização óssea, com redução da espessura do osteoide e da taxa de aposição mineral. As taxas de formação e reabsorção óssea também são drasticamente reduzidas nos pacientes com hipoparatiroidismo^{33(C)}. Apesar de aumento da massa óssea, observam-se anormalidades na microestrutura óssea, o que poderia contribuir para maior número de fraturas nesses indivíduos. No entanto, estudos avaliando especificamente o risco fratura são necessários para confirmar essa hipótese.

Recomendação

O risco de fraturas em pacientes com hipoparatiroidismo é desconhecido. Há estudos em pacientes com hipoparatiroidismo que indicam alta prevalência de fraturas durante a vida adulta (aproximadamente 24%)^{33(C)56(B)}, e contraditoriamente, menor incidência de fraturas vertebrais

morfométricas⁷⁰(B). O aumento da densidade mineral óssea em pacientes com hipoparatiroidismo³²(C) é acompanhado por remodelamento ósseo reduzido³³(C)⁷¹(B), o que poderia impedir o reparo de microfratura, resultando em acúmulo de um osso supermaduro, predisposto a fratura. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar essa hipótese.

Conflito de interesse

Kulak CAM: Recebeu honorários para apresentação, patrocinadas pela empresa Eli Lilly; recebeu honorários para escrever materiais científicos patrocinados pelas empresas Eli Lilly e Farmasa.

Referências

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26:2317-37.
2. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* [Review]. 2008;359:391-403.
3. Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical audit of inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy: incidence, risk factors, and outcome. *Medscape J Med* 2009;11:29.

4. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V, Subbiah S, Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neurol India* 2011;59:586-9.
5. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3020-30.
6. Levine MA. Clinical spectrum and pathogenesis of pseudohypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:265-74.
7. Khan A, Fong J. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012;58:158-62.
8. Csanady M, Forster T, Julesz J. Reversible impairment of myocardial function in hypoparathyroidism causing hypocalcaemia. *Br Heart J* 1990;63:58-60.
9. Maeda K, Sekine O. Reading epilepsy as the initial symptom of idiopathic hypoparathyroidism. *Intern Med* 2011;50:1235-7.
10. Ahmed S, Saeed F, Rahman F. Severe isolated primary hypoparathyroidism in an adult. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21:111-2.

11. Seyffart G, Schulz T, Stiller S. Use of two calcium concentrations in hemodialysis--report of a 20-year clinical experience. *Clin Nephrol* 2009;71:296-305.
12. Morton AR, Garland JS, Holden RM. Is the calcium correct? Measuring serum calcium in dialysis patients. *Semin Dial* 2010;23:283-9.
13. Su YC, Lin YM, Hou SW, Chen CC, Chong CF, Wang TL. Hypoparathyroidism-induced epilepsy: an overlooked cause. *Am J Emerg Med* 2006;24:617-8.
14. Mrowka M, Knake S, Klinge H, Odin P, Rosenow F. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord* 2004;6:85-7.
15. Milman S, Epstein EJ. Proton pump inhibitor-induced hypocalcemic seizure in a patient with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17:104-7.
16. Connor TB, Rosen BL, Blaustein MP, Applefeld MM, Doyle LA. Hypocalcemia precipitating congestive heart failure. *N Engl J Med.* [Case Reports Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1982;307:869-72.
17. Meyer T, Ruppert V, Karatolios K, Maisch B. Hereditary long QT syndrome due to

autoimmune hypoparathyroidism in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *J Electrocardiol* 2007;40:504-9.

18. Altunbas H, Balci MK, Yazicioglu G, Semiz E, Ozbilim G, Karayalcin U. Hypocalcemic cardiomyopathy due to untreated hypoparathyroidism. *Horm Res* 2003;59:201-4.

19. Mano T, Kamiya H, Kawakita S, Imamura Y, Suzuki A, Tani N, et al. A case of primary hypoparathyroidism complicated by heart failure. *Jpn J Med [Case Reports]*. 1991;30:464-7.

20. Gupta RP, Krishnan RA, Kumar S, Beniwal S, Devaraja R, Kochar SK. A rare cause of heart failure--primary hypoparathyroidism. *J Assoc Physicians India* 2007;55:522-4.

21. Sheldon RS, Becker WJ, Hanley DA, Culver RL. Hypoparathyroidism and pseudotumor cerebri: an infrequent clinical association. *Can J Neurol Sci* 1987;14:622-5.

22. Ang AW, Ko SM, Tan CH. Calcium, magnesium, and psychotic symptoms in a girl with idiopathic hypoparathyroidism. *Psychosom Med* 1995;57:299-302.

23. Kartin P, Zuperc M, Pogacnik T, Cerk M. Calcification of basal ganglia, postoperative hypoparathyroidism and extrapyramidal,

cerebellar, pyramidal motor manifestations. *J Neurol* 1982;227:171-6.

24. Haviv YS, Safadi R, Zamir E. A Rapidly Progressive Cataract in a Patient with Autoimmune Hypoparathyroidism and Acute Liver and Renal Failure. *Am J Nephrology* 1999;19:523-6.

25. Stein R, Godel V. Hypocalcemic cataract. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980;17:159-61.

26. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:200-6.

27. Rastogi R, Beauchamp NJ, Ladenson PW. Calcification of the basal ganglia in chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1476-7.

28. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:315-31.

29. Jensen SB, Illum F, Dupont E. Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Scand J Dent Res* 1981;89:26-37.

30. Klingberg G, Oskarsdottir S, Johannesson EL, Noren JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 2002;12:14-23.
31. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:220-6.
32. Abugassa S, Nordenstrom J, Eriksson S, Sjoden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*1993;76:1617-21.
33. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, Jr., et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* [Research Support, N.I.H., Extramural] 2008;23:2018-24.
34. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008;336:1298-302.
35. Rehman HU, Wunder S. Trousseau sign in hypocalcemia. *CMAJ* 2011;183:E498.
36. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients

and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:437-42.

37. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:482-8.

38. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:640-6.

39. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia-the difference a definition makes. *Head Neck*. 2010;32:279-83.

40. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:667-73.

41. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J* 2010;89:462-5.

42. Del Rio L, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Giraldez CV, Lecumberri B, Alvarez-Escolá C, Fernandez-Martínez A. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:265-73.
43. Sands N, Young J, MacNamara E, Black MJ, Tamilia M, Hier MP, et al. Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:518-21.
44. Wang TS, Cayo AK, Wilson SD, Yen TW. The value of postoperative parathyroid hormone levels in predicting the need for long-term vitamin D supplementation after total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:777-81.
45. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-5.
46. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35:324-30.

47. Amir A, Sands NB, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:654-8.
48. Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, Shah J, Cremers S, Kousteni S, et al. Parathyroid hormone stimulates circulating osteogenic cells in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:176-86.
49. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:129-48.
50. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-3.
51. Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol* 1997;136:52-60.
52. Peters BS, Moyses RM, Jorgetti V, Martini LA. Effects of parathyroidectomy on bone remodeling markers and vitamin D status in patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1251-6.

53. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005;20:3-17.
54. Cholest IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984;310:1221-5.
55. Porter RH, Cox BG, Heaney D, Hostetter TH, Stinebaugh BJ, Suki WN. Treatment of hypoparathyroid patients with chlorthalidone. *N Engl J Med* 1978;298:577-81.
56. Rubin MR, Sliney J Jr., McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010;21:1927-34.
57. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2680-8.
58. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-

controlled study. *J Bone Miner Res.*2011;26:2358-70.

59. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation* 2007;83:734-40.

60. Chapelle T, Meuris K, Roeyen G, De Greef K, Van Beeumen G, Bosmans JL, et al. Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. *Transplant Proc* 2009;41:599-600.

61. Flechner SM, Berber E, Askar M, Stephany B, Agarwal A, Milas M. Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. *Am J Transplant* 2010;10:2061-5.

62 Cooper MS. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Review]. 2011;25:975-83.

63. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.Review] 1997;18:832-72.

64. Sweeney LL, Malabanan AO, Rosen H. Decreased calcitriol requirement during pregnancy and lactation with a window of increased requirement immediately post partum. *Endocr Pract.* [Case Reports Review] 2010;16:459-62.
65. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. *Eur J Endocrinol.* [Case Reports Clinical Trial]. 1998;139:284-9.
66. Shaw N. A practical approach to hypocalcaemia in children. *Endocr Dev.* [Review]. 2009;16:73-92.
67. Pitukcheewanont P, Wilson TA, Windle ML, Chrousos GP, Poth MPM, Kemp S. Pediatric Hypoparathyroidism Medication. *Medscape* Reference 2010 (July, 19):<http://emedicine.medscape.com/article/922204-medication#2>.
68. Newfield RS. Recombinant PTH for initial management of neonatal hypocalcemia. *N Engl J Med* 2007;356:1687-8.
69. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:664-73.
70. Fujiyama K, Kiriya T, Ito M, Nakata K, Yamashita S, Yokoyama N, et al. Attenuation

of postmenopausal high turnover bone loss in patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2135-8.

71. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone* 2010;46:190-5.