

Erik Trovão Diniz



Avaliação eletroencefalográfica de indivíduos com  
hiperparatireoidismo primário

Recife 2011

Erik Trovão Diniz

Avaliação eletroneurográfica de indivíduos com  
hiperparatireoidismo primário

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Neuropsiquiatria e Ciências do  
Comportamento do Centro de  
Ciências da Saúde da Universidade  
Federal de Pernambuco, para  
obtenção do título de Mestre em  
Neuropsiquiatria e Ciências do  
Comportamento

Orientador: Prof. Dr. Hildo Azevedo  
Co-orientador: Prof. Dr. Francisco  
Bandeira

Recife  
2011

Diniz, Erik Trovão

Avaliação eletroneurográfica de indivíduos com hiperparatireoidismo primário / Erik Trovão Diniz . – Recife: O Autor, 2011.

56 folhas: il., tab. ; 30 cm

Orientador: Hildo Azevedo

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2011.

Inclui bibliografia e anexo.

1. Hiperparatireoidismo primário. 2. PTH. 3.

Polineuropatia. 4. Condução nervosa. 5.

Eletroneurografia. I. Azevedo, Hildo. II.Título.

616.445

CDD (22.ed.)

UFPE  
CCS2011-037

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO  
DO MESTRANDO ERIK TROVÃO DINIZ,**

No dia 22 de fevereiro de 2011, às 9h, no Auditório do 2º andar do Programa de Pós Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: José Eulálio Cabral Filho Doutor Professor do Comitê de ética do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Francisco Alfredo Bandeira e Farias, Doutor Professor do Serviço de Endocrinologia da Fundação Universidade de Pernambuco e Otávio Gomes Lins Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram o Mestrando ERIK TROVÃO DINIZ, sobre a sua Dissertação intitulada "AVALIAÇÃO ELETRONEUROGRÁFICA DE INDIVÍDUOS COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO", orientado pelo professor Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Mestrando as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. José Eulálio Cabral Filho

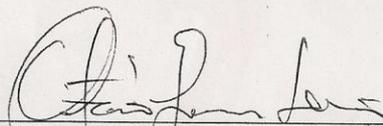
Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

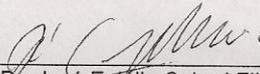
APROVADO

APROVADO

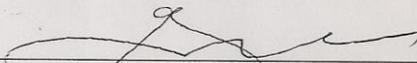
APROVADO



Prof. Dr. Otávio Gomes Lins  
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dr. José Eulálio Cabral Filho



Prof. Dr. Francisco Alfredo Bandeira e Farias

*A Daniele, minha amada esposa, por ser minha  
fonte de amor e serenidade*

*Aos meus pais, Newton e Terezinha, por terem  
dedicado as suas vidas à vitória dos seus filhos*

*A minha irmã, Kaísa, pela amizade e apoio em  
todos os momentos da minha vida*

## Agradecimentos

*Ao Prof. Dr. Hildo Azevedo, pela orientação.*

*Ao Prof. Dr. Francisco Bandeira, pela fundamental contribuição à minha formação.*

*Ao Prof. Dr. Otávio Lins, ao colega de mestrado Dr. Alexandre Medeiros, a Emeline, técnica em eletrofisiologia, e a Dalva, técnica em laboratório, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.*

*Ao Dr. Luiz Griz, pelo exemplo de mestre que sempre mostrou ser*

*Às amigas Dra. Daniella Rêgo e Dra. Cátia Eufrazino, pelos conselhos e pelo exemplo.*

*Aos queridos amigos, Dra. Thyciara Fontenele, Dr. Fernando Gondim e Dra. Estela Carvalho, por toda ajuda durante a realização deste trabalho.*

*Aos acadêmicos de Medicina, Érica Cavalcanti e Tiago Matos de Arruda, por toda dedicação demonstrada durante a coleta de dados.*

*Ao Prof. José Natal Figueiroa, por toda ajuda prestada durante a análise estatística deste trabalho.*

## Resumo

**Introdução:** Alguns relatos de casos têm sugerido uma associação entre hiperparatireoidismo primário (HPTP) e polineuropatia periférica (PNP). Entretanto não existem estudos analisando esta possível relação. O objetivo deste estudo foi avaliar a condução nervosa periférica de sujeitos com HPTP. **Métodos:** 17 pacientes com HPTP foram incluídos. A média ( $\pm$ DP) de idade foi de 60,5 ( $\pm$ 12,9) anos, de cálcio sérico de 11,5 ( $\pm$ 1,0) mg/dl e de PTH sérico de 315 ( $\pm$ 569) pg/ml. Um grupo controle foi formado por 17 indivíduos sem HPTP. A média ( $\pm$ DP) de idade foi de 60,8 ( $\pm$ 12,5) anos e de cálcio sérico de 9,8 ( $\pm$ 0,3) mg/dl. A condução nervosa sensitiva e motora foi avaliada através da eletroneurografia. **Resultados:** A velocidade de condução do potencial de ação de nervo sensitivo dos nervos surais direito (D) e esquerdo (E) foram menores no grupo com HPTP versus grupo controle, com média ( $\pm$ DP) de 52,7 ( $\pm$ 6,3) versus 58,0 ( $\pm$ 8,0) m/s ( $p=0,046$ ) e de 51,6 ( $\pm$ 6,8) versus 56,3 ( $\pm$ 6,7) m/s ( $p=0,057$ ), respectivamente. A amplitude do potencial de ação de músculo composto (PAMC) dos nervos medianos D e E também foi menor nos sujeitos com HPTP: média ( $\pm$ DP) de 7,4 ( $\pm$ 1,6) versus 8,9 ( $\pm$ 1,7) mV ( $p=0,008$ ) e de 6,5 ( $\pm$ 2,4) versus 7,6 ( $\pm$ 2,0) mV ( $p=0,083$ ), respectivamente. A latência do PAMC do nervo mediano D foi maior no grupo com HPTP, com média ( $\pm$ DP) de 4,3 ( $\pm$ 1,2) versus 3,6 ( $\pm$ 0,6) ms ( $p=0,025$ ), assim como nos nervos tibiais D e E: 4,2 ( $\pm$ 1,1) versus 3,3 ( $\pm$ 0,4) ms ( $p=0,001$ ) e 3,9 ( $\pm$ 0,7) versus 3,4 ( $\pm$ 0,6) ms ( $p=0,063$ ), respectivamente. O exame neurológico foi normal em todos os pacientes. **Conclusão:** Nossos dados demonstram uma associação entre HPTP e alterações neurológicas periféricas, compatíveis com o quadro de PNP sensitivo-motora subclínica.

*Unitermos:* Hiperparatireoidismo primário; PTH; polineuropatia; condução nervosa; eletroneurografia.

## Abstract

**Introduction:** Some case reports have suggested an association between primary hyperparathyroidism (PHPT) and peripheral polyneuropathy (PPN). However there are not studies examining this possible relationship. The aim of this study was to evaluate peripheral nerve conduction in subjects with PHPT. **Methods:** 17 patients with PHPT were included. Mean ( $\pm$ SD) age was 60.5 ( $\pm$ 12.9) years, serum calcium 11.5 ( $\pm$ 1.0) mg/dl and serum PTH 315 ( $\pm$ 569) pg / dl. A control group comprised 17 individuals without PHPT. Mean ( $\pm$ SD) age was 60.8 ( $\pm$ 12.5) years and serum calcium 9.8 ( $\pm$ 0.3) mg/dl. The motor and sensory nerve conduction was assessed by electroneurography. **Results:** The right (R) and left (L) sural sensory nerve action potential conduction velocities were lower in PHPT group versus control group, with mean ( $\pm$ SD) of 52.7 ( $\pm$ 6.3) versus 58.0 ( $\pm$ 8.0) m/s ( $p=0.046$ ) and 51.6 ( $\pm$ 6.8) versus 56.3 ( $\pm$ 6.7) m/s ( $p = 0.057$ ), respectively. The R and L median compound muscle action potential (CMAP) amplitudes also were lower in subjects with PHPT: mean ( $\pm$ SD) of 7.4 ( $\pm$ 1.6) versus 8.9 ( $\pm$ 1.7) mV ( $p=0.008$ ) and 6.5 ( $\pm$ 2.4) versus 7.6 ( $\pm$ 2.0) mV ( $p = 0.083$ ), respectively. The R median CMAP latency was higher in group with PHPT, with mean ( $\pm$ SD) of 4.3 ( $\pm$ 1.2) versus 3.6 ( $\pm$ 0.6) ms ( $p=0.025$ ), as R and L tibial CMAP latencies: 4.2 ( $\pm$ 1.1) versus 3.3 ( $\pm$ 0.4) ms ( $p = 0.001$ ) and 3.9 ( $\pm$ 0.7) versus 3.4 ( $\pm$ 0.6) ms ( $p = 0.063$ ), respectively. The neurological examination was normal in all patients. **Conclusion:** Our data demonstrate an association between PHPT and peripheral neurological alterations, consistent with subclinical sensory-motor PPN.

*Keywords:* Primary hyperparathyroidism; PTH; polyneuropathy; nerve conduction; electroneurography

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com hiperparatireoidismo primário e do grupo controle	48
Tabela 2	Comparação das médias de amplitude do potencial de ação de nervo sensitivo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle	49
Tabela 3	Comparação das médias de velocidade de condução de potencial de ação do nervo sensitivo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle	50
Tabela 4	Comparação das médias de amplitude do potencial de ação de músculo composto entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle	51
Tabela 5	Comparação das médias de velocidade de condução de potencial de ação de músculo composto entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle	52
Tabela 6	Comparação das médias de latência de potencial de ação de músculo composto entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle	52
Tabela 7	Comparação das médias (DP) dos parâmetros eletroneurográficos entre o grupo de pacientes com HPTP sintomático e com HPTP assintomático, respectivamente	53
Tabela 8	Comparação das médias (DP) dos parâmetros eletroneurográficos entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário assintomático e o grupo controle	54

## Lista de abreviaturas e siglas

AVC	Acidente vascular cerebral
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
ENG	Eletroneurografia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HPTP	Hiperparatireoidismo primário
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IRC	Insuficiência renal crônica
PAMC	Potencial de ação de músculo composto
PANS	Potencial de ação de nervo sensitivo
PNP	Polineuropatia periférica
PTH	Hormônio paratireoidiano
SM	Síndrome metabólica
STC	Síndrome do túnel do carpo
STT	Síndrome do túnel do tarso

# Sumário

<b>1.</b>	<b>Apresentação</b> .....	10
<b>2.</b>	<b>Artigo de Revisão</b> .....	11
	<b>Introdução</b> .....	13
	<b>Manifestações clássicas</b> .....	13
	<b>Manifestações não-clássicas</b> .....	15
	<b>Manifestações cardiovasculares</b> .....	15
	<b>Manifestações gastrointestinais</b> .....	17
	<b>Manifestações metabólicas</b> .....	18
	<b>Manifestações neuropsiquiátricas</b> .....	19
	<b>Manifestações neurológicas periféricas</b> .....	20
	<b>Outras manifestações</b> .....	21
	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	22
<b>3.</b>	<b>Métodos</b> .....	32
<b>4.</b>	<b>Resultados - Artigo Original</b> .....	34
	<b>Resumo</b> .....	35
	<b>Abstract</b> .....	36
	<b>Introdução</b> .....	37
	<b>Material e Métodos</b> .....	37
	<b>Resultados</b> .....	39
	<b>Discussão</b> .....	40
	<b>Referências Bibliográficas</b> .....	44
<b>5.</b>	<b>Considerações Finais</b> .....	55
	<b>Anexo</b> .....	56
	<b>Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa</b>	

## **1. Apresentação**

Nos últimos anos, o hiperparatireoidismo primário (HPTP) tem sido associado a uma série de condições clínicas, conhecidas como manifestações não-clássicas, como doença cardiovascular, distúrbios do metabolismo da glicose e depressão. Estas associações, no entanto, ainda carecem de maiores evidências científicas, especialmente, a relação da doença com manifestações neurológicas periféricas, mais especificamente com polineuropatia (PNP). A associação desta última condição com o HPTP tem sido sugerida, principalmente, por relatos de casos. Neste estudo avaliamos a hipótese de que os indivíduos com HPTP apresentam alterações neurológicas periféricas.

O objetivo geral foi avaliar a condução nervosa periférica sensorial e motora, através da eletroneurografia (ENG), em indivíduos com HPTP. Os objetivos específicos foram: comparar os resultados obtidos pela ENG nos pacientes com HPTP com os obtidos em um grupo de indivíduos controles não portadores da doença; determinar a frequência de sintomas neurológicos periféricos (fraqueza muscular e parestesia) nos pacientes com HPTP e no grupo controle; e comparar os resultados obtidos pela ENG entre os pacientes com a forma sintomática e a forma assintomática do HPTP.

## **2. Artigo de Revisão**

### **Manifestações não-clássicas do hiperparatireoidismo primário**

### **Non-classical manifestations of primary hyperparathyroidism**

Erik Trovão Diniz, M.D.<sup>1,2</sup>, Francisco Bandeira, M.D., PhD<sup>1</sup>, Hildo Azevedo, M.D.<sup>2</sup>

1–Pós-graduando em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco.

2–Divisão de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Agamenon Magalhães - SUS/Universidade de Pernambuco, Recife.

3–Departamento de Neurocirurgia – Hospital da Restauração - SUS/Universidade de Pernambuco, Recife.

Correspondência para:

Erik Trovão Diniz

Rua Evaristo da Veiga, 166, apt 202, Casa Amarela

Recife – PE

CEP: 52070-100

E-mail: [erik\\_td@hotmail.com](mailto:erik_td@hotmail.com)

## RESUMO

Embora a forma mais prevalente do hiperparatireodismo primário (HPTP) seja, classicamente, caracterizada como assintomática, algumas manifestações em órgãos não clássicos, como o coração e o pâncreas, vem sendo descritas, indicando que o HPTP assintomático é menos indolente do que se imaginava. As implicações destas manifestações têm recebido atenção pelo seu provável papel na morbimortalidade da doença, especialmente, as associações descritas com doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e aterosclerose. Doenças gastrointestinais (úlcera péptica e pancreatite), distúrbios do metabolismo da glicose (diabetes mellitus) e manifestações psiquiátricas (ansiedade, depressão) também têm sido descritas. Alguns relatos de casos sugerem uma associação entre HPTP e alterações neurológicas periféricas, mas os dados são escassos. Nenhuma destas manifestações tem evidências científicas suficientes para justificar sua inclusão como critério para cirurgia curativa nos indivíduos com HPTP assintomático.

## INTRODUÇÃO

O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é uma doença osteometabólica crônica caracterizada por hipercalcemia e níveis de hormônio paratireoideano (PTH) elevados ou inapropriadamente normais e atribuída à superprodução autônoma deste hormônio, em pacientes com função renal normal (1,2). É causado por um adenoma de paratireóide único em cerca de 80-85% dos casos, também podendo ser atribuído à hiperplasia glandular em cerca 10%, adenomas duplos em 4% e carcinoma paratireoideano em 1% (3-5).

Geralmente é identificado através da dosagem rotineira do cálcio sérico ou após avaliação de pacientes com diminuição da massa óssea (6,7). Constitui a principal causa de hipercalcemia ambulatorial (8,9) e a segunda causa entre pacientes internados (10). Outras condições causadoras de hipercalcemia, como neoplasias, intoxicação pela vitamina D, doenças granulomatosas e drogas como lítio e diuréticos tiazídicos devem entrar no diagnóstico diferencial, sendo a dosagem sérica do PTH fundamental para diferenciar estas condições do HPTP (7,10).

A doença está presente em cerca de 1% da população adulta. Sua incidência aumenta para 2% ou mais após os 55 anos de idade e é 2-3 vezes mais freqüente nas mulheres que nos homens (11,12). É mais comum em mulheres na pós-menopausa acima dos 50 anos (4).

Nos dias atuais, o HPTP é considerado mais freqüente, com um aumento 4 a 5 vezes de sua incidência. Isto se deve à incorporação das dosagens de cálcio sérico à rotina de exames laboratoriais, no início dos anos 70, prática que mudou dramaticamente a apresentação clínica da doença e deu início a era do HPTP assintomático (7,13). Na população local servida pela Mayo Clinic, um grande centro de referência para doenças endocrinológicas, a incidência anual passou de 16 casos por 100.000 habitantes antes de 1974 para um pico de 112 por 100.000, anos mais tarde (11,14).

## MANIFESTAÇÕES CLÁSSICAS

Atualmente, duas formas de HPTP são reconhecidas: assintomática e sintomática (caracterizada pela presença de osteíte fibrosa cística, nefrolitíase e/ou síndrome neuropsiquiátrica aguda). A apresentação assintomática varia de 45% a 85% dos casos dependendo da série relatada. Na série de casos de Bandeira e *cols.*, avaliada na cidade do Recife, 47% dos 124 pacientes eram assintomáticos e 25% tinham envolvimento esquelético intenso com osteíte fibrosa cística (15). Estes dados diferem dos encontrados em países desenvolvidos, onde a forma assintomática corresponde a mais de 80% dos casos (7), o que pode estar relacionado à dosagem ambulatorial de cálcio em indivíduos considerados saudáveis nestes países. Em lugares como a China, a Índia e em algumas regiões do Brasil, onde esta triagem ainda é limitada, a apresentação sintomática da doença ainda é freqüente (16). Além do mais, estas regiões são caracterizadas por uma maior prevalência de hipovitaminose D, o que pode contribuir para um aumento da prevalência de doença óssea e nefrolitíase (17-19).

A osteíte fibrosa cística, manifestação clássica de doença óssea do hiperparatiroidismo primário sintomático e incomum em países desenvolvidos, é caracterizada por intensa reabsorção osteoclástica com destruição do osso cortical e formação de cistos fibrosos denominados tumores marrons ou osteoclastomas (20). Radiologicamente pode-se observar intensa desmineralização óssea e a realização de densitometria óssea nestes casos é fundamental, podendo-se encontrar perda de massa óssea cortical proporcional à severidade da doença (15). Fraturas patológicas são vistas com freqüência em ossos longos, embora, alguns estudos tenham também demonstrado um aumento do risco de fraturas vertebrais (21).

O envolvimento renal, na doença sintomática, caracteriza-se pela nefrolitíase e hipercalcúria (presentes em 15 a 20% dos casos), e, menos comumente, por nefrocalcinose (22-24). Já a síndrome neuropsiquiátrica aguda, outra manifestação da doença sintomática, caracteriza-se por fraqueza muscular e hiperreflexia profunda associadas à depressão, ansiedade e astenia (25).

A doença assintomática é caracterizada por leve hipercalcemia em pacientes com pouco ou nenhum sintoma, embora alguns possam apresentar sintomas não-específicos, como fraqueza, fadiga e depressão (26).

No HPTP assintomático, a demonstração do envolvimento ósseo depende da avaliação da densitometria óssea. Por este exame, o clássico efeito fisiopatológico do PTH é visto principalmente na redução da densidade óssea no terço distal do rádio, que é um local de predominância de osso cortical (27). O PTH, em seu papel fisiológico, é

catabólico para o osso cortical e, em contraste, anabólico para o osso trabecular. Na coluna lombar, um local de predominância de osso trabecular, a densidade mineral óssea tende a ser normal. O quadril, que contém uma mistura de osso cortical e trabecular, mostra uma densidade óssea intermediária entre o terço distal do antebraço e a coluna lombar. Contudo, um padrão distinto deste perfil densitométrico, caracterizado pela osteopenia vertebral pode ser também detectado no momento do diagnóstico. Um estudo brasileiro encontrou uma prevalência de 48% de osteoporose em coluna lombar em um grupo de pacientes com HPTP assintomático (28). Além disso, em formas mais severas de HPTP pode ser vista redução generalizada na densidade óssea em todos os locais (29).

## MANIFESTAÇÕES NÃO-CLÁSSICAS

Embora a forma mais prevalente do HPTP seja, classicamente, caracterizada como assintomática, alguns sintomas inespecíficos, como anorexia, fraqueza muscular e astenia têm sido descritos, além de perda de massa óssea. Além disso, uma série de manifestações em órgãos não clássicos, como o coração e o pâncreas, vem sendo relatadas nos últimos anos, indicando que o HPTP assintomático é menos indolente do que se imaginava (30).

As implicações das chamadas manifestações não-clássicas do HPTP vem, então, recebendo atenção pelo seu provável papel na morbimortalidade da doença, especialmente, as associações descritas com doenças malignas e cardiovasculares (31,32). Ainda não se tem uma definição clara se estas manifestações seriam conseqüentes ao efeito da hipercalcemia ou dos níveis elevados do PTH sobre os órgãos não clássicos (30).

### Manifestações Cardiovasculares

Alguns estudos observacionais têm associado o HPTP a manifestações cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular

esquerda, disfunção diastólica, calcificações valvares, aterosclerose prematura e arritmias (4,33,34). Além disso, pacientes com HPTP parecem ter um aumento da mortalidade cardiovascular (35-38).

Doenças cardiovasculares (DCV), como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) têm se mostrado causas prevalentes de morte entre os pacientes com HPTP (35). Estudo envolvendo 4461 pacientes com a doença mostrou um aumento significativo de morte cardiovascular comparado aos controles, independente do sexo e da idade. O aumento da mortalidade permanecia, mesmo anos depois da paratireoidectomia (39). Outro estudo de coorte realizado com o objetivo de determinar o risco de morte em pacientes com HPTP assintomático encontrou um aumento do risco de DCV fatal e não-fatal e morte por todas as causas nesta doença. O risco de internamento hospitalar por HAS, doença cerebrovascular e complicações renais também foi maior (40). Por outro lado, alguns estudos não têm demonstrado associação entre HPTP leve e mortalidade por todas as causas (41,42).

Em uma série de 674 pacientes com HPTP, foi evidenciado um aumento da incidência de IAM, com declínio significativo do risco 1 ano após a paratireoidectomia e a normalização dos níveis de PTH (41). Estudo de coorte, envolvendo 3213 pacientes com HPTP, demonstrou uma redução da prevalência de IAM e AVC após a cirurgia curativa (43). A melhora da função endotelial após paratireoidectomia bem sucedida também tem sido demonstrada (44,45).

Nem todos os estudos, entretanto, reforçam esta associação entre aterosclerose e HPTP. Trinta e um pacientes com a forma leve da doença foram submetidos à tomografia para avaliação do escore de cálcio coronariano e comparados a um grupo controle, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (46). Da mesma forma, em outra série de 20 pacientes com a doença, nenhuma diferença foi encontrada em relação ao escore de cálcio quando comparado ao controle (47). Por outro lado, a espessura do complexo médio-intimal (IMT) da carótida tem se mostrado significativamente maior em pacientes com HPTP do que em controles (48,49), assim como a rigidez vascular carotídea, que foi associada com elevação do PTH, sugerindo que esta medida possa ser relacionada com a severidade do HPTP (48).

A rigidez arterial em pacientes com excesso de PTH, utilizando a medição da velocidade de onda de pulso, também vem sendo avaliada. Um aumento significativo desta medida em indivíduos com HPTP e hipertensão quando comparados a indivíduos

com hipertensão essencial foi demonstrado. O mesmo tem sido observado naqueles indivíduos com a endocrinopatia, mas sem hipertensão, quando comparados a controles normotensos (50).

Em relação à HAS, esta é comum em pacientes com HPTP, mesmo naqueles pacientes com doença leve e naqueles sem a neoplasia endócrina múltipla, na qual a associação com o feocromocitoma costuma ser a causa da elevação da pressão arterial. A prevalência desta condição no HPTP variou de 54,3 a 62%, em diferentes estudos (51-53). Entretanto, ainda não está claro se a após a paratireoidectomia ocorre redução dos níveis pressóricos nos pacientes previamente hipertensos, uma vez que os resultados encontrados na literatura ainda são conflitantes (50,53,54).

Embora a natureza desta associação entre HPTP e HAS ainda não esteja claramente definida, alguns estudos têm sugerido que o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona nestes pacientes possa estar implicado (55). Estudos in vitro indicam que o PTH pode estimular diretamente a secreção de renina (56), embora a avaliação clínica da atividade de renina plasmática e dos níveis de aldosterona sérica nos pacientes com HPTP permaneça contraditória. Estudo prospectivo, envolvendo 134 pacientes com HPTP, mostrou correlação positiva entre os níveis de aldosterona e os de PTH, sugerindo que o primeiro hormônio possa ser um mediador das manifestações cardiovasculares encontradas no HPTP (57). Outro estudo, incluindo 16 pacientes normotensos com HPTP, demonstrou aumento da atividade de renina plasmática, com sua diminuição após a paratireoidectomia, correlacionada com as mudanças nos níveis de PTH (58). Outros autores, entretanto, não têm encontrado alteração significativa nos valores da atividade de renina plasmática ou aldosterona sérica, antes ou após a cirurgia (59,60).

Outra manifestação cardiovascular encontrada em indivíduos com HPTP é a hipertrofia ventricular esquerda, associação encontrada por alguns estudos observacionais (61-65), embora nem todos os autores tenham confirmado esta associação (66). Estudo, incluindo 27159 pacientes mostrou que, em pacientes com mais de 60 anos de idade, o PTH foi um preditor significativo de hipertrofia ventricular esquerda (67). Estudos in vitro demonstram a presença do receptor PTH/PTHrP nos miócitos cardíacos (68). A ação do PTH sobre estes receptores aumenta os níveis de cálcio no ambiente intracelular, ativando, assim, a proteína quinase C, que, através de uma subsequente cascata enzimática, inicia o processo de hipertrofia celular (35,69).

## Manifestações Gastrointestinais

A hipercalcemia conseqüente ao HPTP pode gerar algumas manifestações gastrointestinais, como náuseas, anorexia e constipação. Esta última é, provavelmente, decorrente da redução da excitabilidade neuromuscular causada pelos altos níveis de cálcio, o que gera uma diminuição da motilidade intestinal (70). Outras manifestações, no entanto, têm sido descritas, permanecendo incerto se as mesmas são apenas conseqüentes à hipercalcemia ou se o excesso de PTH exerce também influência.

Relatos de casos sugerem que a doença pode ser associada a um aumento na incidência de doença ulcerosa péptica mesmo em pacientes sem a neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (30,71,72). Acredita-se que a hipercalcemia aumente a secreção de ácido gástrico e de gastrina, embora isto ainda seja controverso (30,73). Estudos antigos, por exemplo, não conseguiram mostrar redução da secreção ácida basal no estômago após a paratireoidectomia (74). A relação entre HPTP e infecção por *Helicobacter pylori* também tem sido estudada, embora os dados sejam escassos. Um estudo mostrou que a prevalência desta infecção em indivíduos com HPTP é maior do que na população geral (75).

Outra manifestação descrita é a pancreatite, com uma incidência que varia de 1,5 a 12% (70,76), embora existam poucos casos relatados na literatura (77-79). Um estudo francês relatou uma incidência de 3,2% de pancreatite entre 1224 pacientes com hiperparatireoidismo primário e encontrou níveis de cálcio significativamente maiores em pacientes com HPTP e pancreatite do que naqueles sem esta manifestação, sugerindo que a hipercalcemia seria o fator causal implicado (80). Estudo multicêntrico sugeriu uma relação causal entre HPTP e pancreatite e demonstrou que o grau de hipercalcemia parece exercer um importante papel nesta associação, uma vez que os níveis séricos de cálcio foram significativamente maiores no grupo de pacientes com pancreatite do que naqueles sem esta complicação (81). Vale ressaltar que, embora o risco de pancreatite em indivíduos com HPTP pareça ser maior, esta associação é rara, tendo-se sugerido a presença de fatores de risco genéticos, envolvendo mutações que aumentariam a predisposição ao desenvolvimento de pancreatite em vigência de hipercalcemia secundária ao excesso de PTH (82,83).

Nem todos os estudos, entretanto, concordam com o aumento do risco de pancreatite no HPTP. Estudo recente avaliou 684 pacientes com esta endocrinopatia, não encontrando aumento da incidência de pancreatite (114 por 100.000 pessoas/ano, similar à frequência observada no grupo controle), além de ter concluído não haver relação causal entre as duas condições (84).

### Manifestações Metabólicas

Um aumento da frequência de intolerância à glicose e diabetes mellitus (DM) tem sido reportada em indivíduos com HPTP, embora os dados ainda sejam conflitantes (85,86). Acredita-se que o excesso de secreção de PTH possa estar envolvido na deterioração da secreção e sensibilidade à insulina, traduzindo-se em distúrbios do metabolismo da glicose (87).

Estudo, envolvendo 105 pacientes com HPTP, encontrou uma prevalência de intolerância à glicose, após o uso do teste de tolerância à glicose com 75g de glicose anidra, de 40,7%, significativamente maior do que no controle. A prevalência de DM (15,3%) também foi maior, assim como a resistência à insulina, avaliada pelo HOMA-RI (88). Por outro lado, estudo prospectivo acompanhou 61 pacientes com HPTP por 18 meses e, além de não encontrar maior prevalência de DM ou intolerância à glicose do que no grupo controle, não evidenciou mudanças no metabolismo da glicose, na sensibilidade à insulina ou no índice de massa corpórea durante o período de acompanhamento (89).

Estudo mais recente, incluindo 122 pacientes com HPTP, demonstrou uma menor sensibilidade à insulina nestes indivíduos, associada a um aumento da secreção de insulina. Os níveis de cálcio mostraram-se significativamente relacionados à sensibilidade à insulina (90). Outros estudos também têm associado o HPTP a hiperinsulinemia, com pouco melhora após a paratireoidectomia (91).

Uma maior prevalência de síndrome metabólica (SM) também tem sido sugerida por alguns autores. Um total de 139 pacientes com HPTP foram avaliados e comparados a 111 controles, encontrando-se uma maior prevalência de SM no primeiro grupo (92). Mesmo em pacientes sem HPTP, os níveis de PTH parecem estar relacionados à SM (93,94), como demonstrou estudo que avaliou 1017 pacientes obesos, nos quais os níveis deste hormônio constituíram um preditor independente de SM (94).

Outro estudo encontrou SM em 29,8% de 67 sujeitos com HPTP. Os níveis séricos de leptina nestes indivíduos foram significativamente maiores do que em controles saudáveis e, nos pacientes com HPTP associado a SM, os níveis de adiponectina foram significativamente menores (95). Alterações lipídicas também têm sido demonstradas, especialmente aquelas consideradas proateroscleróticas, como redução dos níveis de HDL-c e aumentos dos triglicérides (96-98).

### Manifestações Cognitivas e Psiquiátricas

Algumas descrições têm associado o HPTP a alterações cognitivas e a algumas síndromes psiquiátricas bem definidas, como ansiedade, depressão e até franca psicose. Embora em vigência de altos níveis séricos de cálcio, o paciente com HPTP possa evoluir com confusão mental e alteração importante do nível de consciência, pacientes com doenças leves também têm referido sintomas cognitivos inespecíficos, como fraqueza, depressão e queda da qualidade de vida (99).

Alguns estudos têm demonstrado melhora da qualidade de vida após a paratireoidectomia em pacientes com HPTP (100-102), embora este não seja um achado homogêneo em todos os relatos (103). O tratamento cirúrgico também tem sido associado à melhora do padrão cognitivo dos sujeitos, com melhora da memória, raciocínio, capacidade de concentração e depressão (104-107).

Mulheres com HPTP leve parecem ter mais sintomas depressivos e de ansiedade quando comparadas a controles saudáveis (107) e melhora significativa destes sintomas têm sido encontrada um mês após a cirurgia curativa (108). Estudo realizado com 360 pacientes mostrou que 35 deles preenchiam critério para depressão maior. Após a paratireoidectomia, 90% destes pacientes relataram melhora dos sintomas e, entre aqueles que faziam uso de medicação antidepressiva, 27% deixaram seu uso (109).

### Manifestações Neurológicas Periféricas

Alguns relatos de casos têm sugerido a associação de HPTP com acometimento neurológico periférico, mais especificamente com polineuropatia (PNP) sensitivo-

motora (110,111). Em alguns relatos, a disfunção sensitivomotora foi resolvida após a paratireoidectomia (112-115). Recentemente, nosso grupo relatou os casos de dois pacientes com HPTP associado à PNP, confirmada pela eletroneurografia (ENG). Em ambos os casos, a condição foi completamente revertida após a paratireoidectomia (116).

Delbridge et al avaliaram 42 pacientes com HPTP, reportando fraqueza muscular em 40,4% dos mesmos, dos quais 88,2% referiram melhora após a paratireoidectomia (117). Outro estudo avaliou a influência da paratireoidectomia em relação aos sintomas neuromusculares em apenas 9 pacientes, demonstrando melhora da força muscular após 4 semanas do procedimento, embora não tenha ocorrido nenhuma melhora da sensibilidade tátil, previamente alterada (118).

Um estudo anterior realizou ENG em 9 pacientes com HPTP, dos quais dois evidenciaram neuropatia sensitiva inespecífica (119). Os resultados da ENG não foram, entretanto, descritos detalhadamente nem comparados com um grupo controle. Nenhum outro estudo utilizando ENG para avaliação da condução nervosa periférica em indivíduos com HPTP foi encontrado na literatura.

### Outras Manifestações

A associação de HPTP com malignidade também tem sido descrita (120,121). Estudo de coorte, realizado na Suécia, demonstrou um aumento da incidência total de câncer entre os pacientes com HPTP, quando comparados à população geral. Este achado permanecia mesmo após a paratireoidectomia. Nas mulheres, o câncer de mama contribuiu com um quarto da incidência de câncer. Aumento do risco de câncer de cólon, tireóide, pele e pâncreas também foi encontrado (32).

Alguns estudos realizados *in vitro* e *in vivo* em modelos animais têm demonstrado que o excesso de PTH, assim como de cálcio, pode aumentar a secreção adrenal de cortisol (122-124), sugerindo uma provável ação do hormônio das paratireóides sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA). Estudo piloto avaliando 10 pacientes com HPTP evidenciou hipercortisolismo em 40% dos mesmos (125). Outro estudo avaliou o efeito na secreção adrenal de cortisol do PTH recombinante humano (teriparatide) em 20 mulheres menopausadas com osteoporose severa, mostrando aumento dos níveis plasmáticos e urinários

de cortisol com 6 e 12 meses de tratamento (126). Essa possível associação entre PTH e o HAA poderia explicar algumas alterações descritas no HPTP, como diabetes e depressão.

Vale ressaltar que nenhuma destas manifestações descritas apresentou, até o momento, evidências suficientemente fortes para justificar sua inclusão como critério para cirurgia, segundo o 3º Workshop Internacional em Hiperparatireoidismo Primário Assintomático (127). Mais estudos, portanto, são necessários para melhor caracterizar as manifestações clínicas e as complicações do HPTP, mesmo naqueles casos mais leves.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism: Still Evolving? *J Bone Miner Res.* 1997;12(5):856-62.
2. Farford B, Presutti RJ, Moragham TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):351-355.
3. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1251-62.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257(1):6-17.
5. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am.* 2008;88(4):863-95.
6. Bilezikian JP; Potts JT; Fuleihan GH; Kleerekoper M; Neer R; Peacock M; Rastad J; Silverberg SJ; Udelsman R; Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5353-61.
7. Bilezikian JP; Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1746-51.
8. Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Trømsø study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1164-9.
9. Dalemo S, Hjerpe P, Boström Bengtsson K. Diagnosis of patients with raised serum calcium level in primary care, Sweden. *Scand J Prim Health Care.* 2006;24(3):160-5.
10. Tokuda Y, Maezato K, Stein GH. The causes of hypercalcemia in Okinawan patients: an international comparison. *Intern Med.* 2007;46(1):23-8.

11. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermode DG, Kent GN. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism. *AustNZJMed*, 1998;2:173–178.
12. Sillin H, Rastad J, Ljunggren Ö, Lundgren E. Disturbances of Calcium Homeostasis Consistent with Mild Primary Hyperparathyroidism in Premenopausal Women and Associated Morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):47-53.
13. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population- based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121:287-94.
14. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery*. 1988;4:1137–1142.
15. Bandeira F, Griz G, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From Mild to Severe Primary Hyperparathyroidism: The Brazilian Experience. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(4):657-663.
16. Mithal A, Bandeira F, Meng X, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in India, Brazil and China. In: Bilezikian JP, ed. *The parathyroids: basics and clinical concepts*. 2<sup>nd</sup> ed. San Diego, Calif. Academic Press, 2001:375-86.
17. Bilezikian, JP, Khan, AA, Potts JT, Jr, Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary, Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335.
18. 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.
19. Mishra, SK, Agarwal, G, Kar, DK, et al. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg*. 2001;88:708.
20. Silverberg, SJ, Bilezikian, JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:2036.
21. De Geronimo, S, Romagnoli, E, Diacinti, D, et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155:415.
22. Bilezikian, JP, Silverberg, SJ, Shane, E, et al. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1991; 6 Suppl 2:S85.
23. Peacock, M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and

clinical spectrum. *J Bone Miner Res.* 2002; 17 Suppl 2:N87.

24. Parks, J, Coe, F, Favus, M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1479.
25. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation, and treatment. *Cur Opin Endocrinol Diab.* 2004;11:345-352.
26. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4): 647-656.
27. Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res.* 1991;6(Suppl 2):S97–S101; discussion S121–S104.
28. Bandeira F, Griz LH, Bandeira C, Pinho J, Lucena CS, Alencar C, et al. Prevalence of Cortical Osteoporosis in Mild and Severe Hyperparathyroidism and its Relationship with Bone Markers Vitamin D Status. *J Clin Densitometry.* 2009; 12: 195-199
29. 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.
30. Silverberg SJ. Non-Classical Target Organs in Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(suppl .2):N117-N125
31. Ogard CG, Engholm G, Almdal TP, Vestergaard H. Increased mortality in patients hospitalized with primary hyperparathyroidism during the period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg.* 2004;28:108-111.
32. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbon A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocr Relat Cancer.* 2007; 14:135-140.
33. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008;6(2):77-83.
34. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):925-31.
35. Andersson, P, Rydberg, E, Willenheimer, R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J* 2004; 25:1776.
36. Hedbäck G, et al. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990;14:829–36.
37. Sivula A, Ronni-Sivula H. Natural history of treated primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1987;67:329–41.
38. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med* 1998;2:115–22.

39. Hedbäck G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism – an update. *Eur J Clin Invest* 1998;28:277–8.
40. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010.
41. Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003;27:216–222.
42. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med*. 1998;104:115–122.
43. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003;327:530–534.
44. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey N, Agayev A, Aksakal N, Oflaz H, et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(7):611–6.
45. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010.
46. Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, Isildak M, Kocabas U, Ates A, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25(2):187–93.
47. Streeten EA, Munir K, Hines S, Mohamed A, Mangano C, Ryan KA, et al. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2008;14(2):155–61.
48. Walker, MD, Fleischer, J, Rundek, T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3849.
49. Nuzzo V, Tauchmanová L, Fonderico F, Trotta R, Fittipaldi MR, Fontana D, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):453–9.
50. Rosa J, Raska I Jr, Wichterle D, Petrak O, Strauch B, Somloova Z, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertens Res*. 2010.
51. Lind, L, Hvarfner, A, Palmér, M, et al. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg* 1991; 157:457.

52. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):925-33.
53. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(3):154-8.
54. Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1042-7.
55. Kiernan TJ, O'Flynn AM, McDermott JH, Kearney P. Primary hyperparathyroidism and the cardiovascular system. *Int J Cardiol.* 2006;18;113(3):E89-92.
56. Helwig JJ, Musso MJ, Judes C, Nickols GA. Parathyroid hormone and calcium: interactions in the control of renin secretion in the isolated nonfiltering rat kidney. *Endocrinology.* 1991;129:1233-1242.
57. Brunaud L, Germain A, Zarnegar R, Rancier M, Alrasheedi S, Caillard C, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1035-41.
58. Kovács L, Góth MI, Szabolcs I, Dohán O, Ferencz A, Szilágyi G. The effect of surgical treatment on secondary hyperaldosteronism and relative hyperinsulinemia in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(5):543-7.
59. Valvo E, Bedogna V, Gammara L, Casagrande P, Ortalda V, Maschio G. Systemic hemodynamic pattern in primary hyperparathyroidism and its changes after parathyroidectomy. *Mineral and Electrolyte Metabolism.* 1991;17 147-152.
60. Bernini G, Moretti A, Lonzi S, Bendinelli C, Miccoli P, Salvetti A. Renin-angiotensin-aldosterone system in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Metabolism.* 1999;48(3):298-300.
61. Stefenelli, T, Abela, C, Frank, H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:106.
62. Ker J. The hyperparathyroid heart mimicking acute myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr.* 2009;20(3):201-2.
63. Näppi, S, Saha, H, Virtanen, V, et al. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cardiology.* 2000; 93:229.
64. Nilsson, IL, Aberg, J, Rastad, J, Lind, L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery.* 2000; 128:895.
65. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, et al.

Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1186-92.

66. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2172-9.
67. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003; 24(22): 2054–2060.
68. Schluter KD, Piper HM. Review. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res.* 1998;37:34–41.
69. Shimoyama M, Ogino K, Furuse Y et al. Signaling pathway and chronotropic action of parathyroid hormone in isolated perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;38:491–9.
70. Ebert EC. The parathyroids and the gut. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(7):479-82.
71. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima K, Hamamoto N, Moritani M, et al. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and *H. pylori* infection. *Intern Med.* 2002;41(5):377-80.
72. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol.* 2009;14;15(22):2701-7.
73. Mowat E, Gunn A, Paterson CR. Hyperparathyroidism in peptic ulcer ents. *Br J Surg.* 1981;68: 455-58.
74. van Heerden JA. Aspects of primary hyperparathyroidism-A clinical review based on the John Hellstrom ecture, Stockholm 1985. *Acta Chir Scand.* 1986;152:161-167.
75. Dökmetaş HS, Türkay C, Aydın C, Arici S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(6):373-7.
76. Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Sánchez Torres A, Carballo Alvarez F. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia. A report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(1):65-9.
77. Lenz JI, Jacobs JM, Op de Beeck B, Huyghe IA, Pelckmans PA, Moreels TG. Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol.* 2010;16(23):2959-62.
78. He JH, Zhang QB, Li YM, Zhu YQ, Li X, Shi B. Primary hyperparathyroidism presenting as acute gallstone pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(10):1351-2.

79. Lanitis S, Sivakumar S, Zaman N, Westerland O, Al Mufti R, Hadjiminias DJ. Recurrent acute pancreatitis as the first and sole presentation of undiagnosed primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(2):W29-31.
80. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Combemale F, Rocha J, Proye C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: Forty cases. *Aust NZ J Surg.* 1998;68:117-119.
81. Curto C, Caillard C, Desurmont T, Sebag F, Brunaud L, Kraimps JL, et al. [Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons]. *J Chir (Paris).* 2009;146(3):270-4.
82. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):368-74.
83. Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial Genesis of Pancreatitis in Primary Hyperparathyroidism: Evidence for "Protective" (PRSS2) and "Destructive" (CTRC) Genetic Factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;119(1):26-9.
84. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2115-8.
85. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, Visconti G, Pia A, Terzolo M, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2009;26(10):968-73.
86. Cardenas MG, Vigil KJ, Talpos GB, Lee MW, Peterson E, Rao DS. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(1):69-75.
87. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(11):1136-42.
88. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2002;19(11):958-61.
89. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4260-3.
90. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, Visconti G, Pia A, Terzolo M, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2009;26(10):968-73.

91. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Schernthaner G, Prager R. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(2):147-55.
92. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4):317-21.
93. Reis JP, von MD, Miller ER., III Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *European Journal of Endocrinology J*. 2008;J:41–48.
94. Hjelmsaeth J, Hofsø D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;8:7.
95. Delfini E, Petramala L, Caliumi C, Cotesta D, De Toma G, Cavallaro G, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2007;56(1):30-6.
96. Ybarra J, Doñate T, Jurado J, Pou JM. Primary hyperparathyroidism, insulin resistance, and cardiovascular disease: a review. *Nurs Clin North Am*. 2007;42(1):79-85.
97. Kaji H, Hisa I, Inoue Y, Sugimoto T. Low density lipoprotein-cholesterol levels affect vertebral fracture risk in female patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(6):371-6.
98. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):253-60.
99. Roman S, Sosa JA. Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(1):1-5.
100. Leong KJ, Sam RC, Garnham AW. Health-related quality of life improvement following surgical treatment of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. *Surgeon*. 2010;8(1):5-8.
101. Morris LF, Zelada J, Wu B, Hahn TJ, Yeh MW. Parathyroid Surgery in the Elderly. *Oncologist*. 2010;15(12):1273-84.
102. Pasiëka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery*. 2009;146(6):1006-13.

103. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1687–1692.
104. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, Desmond E, Boudourakis L, Lin R, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2005;138(6):1121-8.
105. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, Meyers CA, Kayl AE, Wefel JS. Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(6):1002-11.
106. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler C, Scheuba C, Sonneck G, et al. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2002;132:930–935; discussion, 935–936.
107. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1951-8.
108. Casella C, Pata G, Di Betta E, Nascimbeni R. Neurological and psychiatric disorders in primary hyperparathyroidism: the role of parathyroidectomy. *Ann Ital Chir.* 2008;79(3):157-61.
109. Wilhelm SM, Lee J, Prinz RA. Major depression due to primary hyperparathyroidism: a frequent and correctable disorder. *Am Surg* 2004;70: 175–9.
110. Conri C, Ducloux G, Lagueny A, Ferrer M, Vital C. Polyneuropathy in type I multiple endocrine syndrome. *Presse Med.* 1990;19(6):247-50.
111. Moskal W. Severe sensorimotor polyneuropathy in primary hyperparathyroidism. *Neurol Neurochir Pol.* 1999;33(6):1443-7.
112. Gentric A, Jezequel J, Pennec YL. Severe neuropathy related to primary hyperparathyroidism cured by parathyroidectomy. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(7):759.
113. Logullo F, Babbini MT, Di Bella P, Provinciali L. Reversible combined cognitive impairment and severe polyneuropathy resulting from primary hyperparathyroidism. *Ital J Neurol Sci.* 1998;19(2):86-9.
114. Olukoga A. Lessons to be learned: a case study approach. Primary hyperparathyroidism simulating an acute severe polyneuritis. *J R Soc Health.* 1998;118(2):103-6.
115. Gerster JC, Gauthier G. Polyneuropathy in a case of primary hyperparathyroidism: disappearance of the neurological picture after surgical correction of the hyperparathyroidism. *Helv Med Acta.* 1970;35(4):296-303.

116. Eufrazino CSS, Bandeira F, Canuto VMP, Canuto JMP, Salgado C. Peripheral polyneuropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(6):976.
117. Delbridge LW, Marshman D, Reeve TS, Crummer P, Posen S. Neuromuscular symptoms in elderly patients with hyperparathyroidism: improvement with parathyroid surgery. *Med J Aust.* 1988 Jul 18;149(2):74-6.
118. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1995;117(1):18-25.
119. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz L, Cimino C, Lange DJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87(5):553-7.
120. Backlund LM, Grander D, Brandt L, Hall P & Ekbom A. Parathyroid adenoma and primary CNS tumors. *International Journal of Cancer.* 2005;113 866–869.
121. Nilsson IL, Wadsten C, Brandt L, Rastad J & Ekbom A. Mortality in sporadic primary hyperparathyroidism: nationwide cohort study of multiple parathyroid gland disease. *Surgery.* 2004;5 981–987.
122. Isales CM, Barrett PQ, Brines M, Bollag W, and Rasmussen H. Parathyroid hormone modulates angiotensin II-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology.* 1991;129: 489–495.
123. Rafferty B, Zanelli JM, Rosenblatt M, and Schulster D. Corticosteroidogenesis and adenosine 39,59-monophosphate production by the amino-terminal (1–34) fragment of human parathyroid hormone in rat adrenocortical cells. *Endocrinology.* 1983;113: 1036–1042.
124. Rosenberg J, Pines M, and Hurwitz S. Response of adrenal cells to parathyroid hormone stimulation. *J Endocrinol.* 1987;112: 431–437.
125. Rajput R, Bhansali A, Bhadada SK, Behera A, Mittal BR, Sialy R, et al. A pilot study on hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis in primary hyperparathyroidism. *Indian J Med Res.* 2009;130(4):418-22.
126. Lasco A, Catalano A, Morabito N, Gaudio A, Basile G, Trifiletti A, et al. Adrenal effects of teriparatide in the treatment of severe postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 22(1):299-303.
127. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2):351-365.

### 3. Métodos

Realizou-se um estudo de corte transversal com indivíduos portadores de HPTP selecionados nos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, em Recife-PE. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos; pacientes submetidos à paratireoidectomia como tratamento para o HPTP; outras causas de hipercalcemia, além do HPTP (uso de lítio ou diuréticos tiazídicos, câncer (exceto câncer de pele), insuficiência renal crônica, hipercalcemia familiar benigna, doenças granulomatosas, intoxicação por vitamina D); e condições potencialmente causadoras de neuropatia periférica (entre as quais, diabetes mellitus, etilismo crônico, hipotireoidismo não controlado, uso de drogas).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães e o termo de consentimento livre e esclarecido foi aplicado.

Para a confirmação do diagnóstico de HPTP foi considerada a presença de hipercalcemia sérica e níveis elevados ou inapropriadamente normais de PTH intacto sérico. A hipercalcemia foi confirmada por uma nova coleta de amostra de sangue, sem garroteamento do membro, para nova dosagem de cálcio e albumina séricos. O valor obtido foi, então, corrigido pela albumina, através da seguinte fórmula: *cálcio real (mg/dL) = cálcio total (mg/dL) + (4 - albumina[mg/dL]) x 0,8*.

O PTH intacto foi dosado pelo método de eletroquimioiluminescência automatizado (Elecsys; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), com valor de referência: 15 a 65 pg/ml e com limite de detecção de 1,2pg/ml. Foi considerado PTH inapropriadamente normal valores acima do 75º percentil do valor de referência (PTH ≥ 52,5pg/mL). O cálcio, albumina e fosfato séricos foram dosados utilizando um autoanalisador (Cobas – Mira Plus, Roche, Basel, Suíça). O valor de referência usado para o cálcio corrigido foi de 8,8 a 10,2 mg/dl e para o fosfato de 2,5 a 4,5 mg/dl.

Os pacientes com os níveis séricos normais de cálcio (após correção pela albumina) foram selecionados para fazer parte de um grupo controle, composto por indivíduos com a mesma faixa etária e sexo dos pacientes com HPTP incluídos no estudo.

Ambos os grupos foram submetidos a questionário específico para coleta de dados clínicos, incluindo idade, sexo, presença de manifestações relacionadas ao HPTP

sintomático (osteíte fibrosa cística, nefrolitíase e/ou síndrome neuropsiquiátrica aguda) e sintomas neurológicos inespecíficos (fraqueza muscular e parestesias).

Os pacientes foram também submetidos a exame neurológico com: avaliação das sensibilidades superficiais (tátil, térmica e dolorosa) e profunda (posição segmentar, equilíbrio com olhos abertos e fechados); pesquisa de reflexos profundos; avaliação da sensibilidade vibratória com a técnica do diapasão de 128Hz; pesquisa de fraqueza muscular através do caminhar sobre os calcanhares e com graduação da força segundo o Medical Research Council.

A eletroneurografia foi realizada em todos os pacientes por um dos autores (OGL) no Hospital das Clínicas de Pernambuco - UFPE, utilizando o aparelho Nihon-Kohen Neuropack M1 (Japão). O procedimento foi feito nos 4 membros. A condução nervosa sensitiva foi analisada nos nervos mediano, ulnar e sural, bilateralmente, com obtenção das medidas de amplitude e velocidade de condução do potencial de ação de nervo sensitivo (PANS). A condução nervosa motora foi avaliada nos nervos mediano, ulnar, tibial e fibular, bilateralmente, com obtenção das medidas de latência motora distal, amplitude e velocidade do potencial de ação composto de músculo (PACM). Para avaliação da amplitude e velocidade de condução do PACM, em membros superiores, foram considerados os valores obtidos em punho e, em membros inferiores, os obtidos em tornozelo.

#### *Análise Estatística*

Os dados numéricos foram resumidos através de média e desvio padrão. A comparação de médias das variáveis numéricas, entre casos e controles, foi realizada através do teste t de Student para amostras pareadas. A comparação de médias entre casos sintomáticos e assintomáticos foi realizada com o teste t de Student para amostras independentes. Os dados categóricos foram resumidos através de frequência absoluta e relativa e a comparação destas frequências, entre casos e controles, foi realizada com o teste de McNemar.

Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. A digitação dos dados foi realizada em planilha Excel e os cálculos estatísticos foram feitos com o programa Stata 10.1 SE.

#### **4. Resultados - Artigo Original**

Hiperparatireoidismo primário está associado a alterações neurológicas periféricas  
subclínicas

Primary hyperparathyroidism associated with peripheral neurological alterations

Erik Trovão Diniz, M.D.<sup>1,2</sup>

Francisco Bandeira, M.D., PhD<sup>2</sup>

Otávio Gomes Lins, M.D.<sup>3</sup>

Érica Nogueira Bezerra Cavalcanti<sup>2</sup>

Tiago Matos de Arruda<sup>2</sup>

Hildo Azevedo, M.D.<sup>4</sup>

1–Pós-graduando em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco

2–Divisão de Endocrinologia e Diabetes - Hospital Agamenon Magalhães – SUS/Universidade de Pernambuco, Recife.

3–Laboratório de Eletrofisiologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco – Universidade Federal de Pernambuco

4–Departamento de Neurocirurgia – Hospital da Restauração - SUS/Universidade de Pernambuco, Recife

Correspondência para:

Erik Trovão Diniz

Rua Evaristo da Veiga, 166, apt 202, Casa Amarela

Recife – PE

CEP: 52070-100

E-mail: [erik\\_td@hotmail.com](mailto:erik_td@hotmail.com)

## Resumo

**Introdução:** Alguns relatos de casos têm sugerido uma associação entre hiperparatireoidismo primário (HPTP) e polineuropatia periférica (PNP). Entretanto não existem estudos analisando esta possível relação. O objetivo deste estudo foi avaliar a condução nervosa periférica de sujeitos com HPTP. **Métodos:** 17 pacientes com HPTP foram incluídos. A média ( $\pm$ DP) de idade foi de 60,5 ( $\pm$ 12,9) anos, de cálcio sérico de 11,5 ( $\pm$ 1,0) mg/dl e de PTH sérico de 315 ( $\pm$ 569) pg/ml. Um grupo controle foi formado por 17 indivíduos sem HPTP. A média ( $\pm$ DP) de idade foi de 60,8 ( $\pm$ 12,5) anos e de cálcio sérico de 9,8 ( $\pm$ 0,3) mg/dl. A condução nervosa sensitiva e motora foi avaliada através da eletroneurografia. **Resultados:** A velocidade de condução do potencial de ação de nervo sensitivo do nervo sural direito (D) foi menor no grupo com HPTP versus grupo controle, com média ( $\pm$ DP) de 52,7 ( $\pm$ 6,3) versus 58,0 ( $\pm$ 8,0) m/s ( $p=0,046$ ). A amplitude do potencial de ação composto de músculo (PACM) do nervos medianos D também foi menor nos sujeitos com HPTP: média ( $\pm$ DP) de 7,4 ( $\pm$ 1,6) versus 8,9 ( $\pm$ 1,7) mV ( $p=0,008$ ). A latência do PACM do nervo mediano D foi maior no grupo com HPTP, com média ( $\pm$ DP) de 4,3 ( $\pm$ 1,2) versus 3,6 ( $\pm$ 0,6) ms ( $p=0,025$ ), assim como no nervo tibial D: 4,2 ( $\pm$ 1,1) versus 3,3 ( $\pm$ 0,4) ms ( $p=0,001$ ). O exame neurológico foi normal em todos os pacientes. **Conclusão:** Nossos dados demonstram uma associação entre HPTP e alterações neurológicas periféricas, compatíveis com o quadro de PNP sensitivo-motora subclínica.

*Unitermos:* Hiperparatireoidismo primário; PTH; polineuropatia; condução nervosa; eletroneurografia.

## Abstract

**Introduction:** Some case reports have suggested an association between primary hyperparathyroidism (PHPT) and peripheral polyneuropathy (PPN). However there are not studies examining this possible relationship. The aim of this study was to evaluate peripheral nerve conduction in subjects with PHPT. **Methods:** 17 patients with PHPT were included. Mean ( $\pm$ SD) age was 60.5 ( $\pm$ 12.9) years, serum calcium 11.5 ( $\pm$ 1.0) mg/dl and serum PTH 315 ( $\pm$ 569) pg / dl. A control group comprised 17 individuals without PHPT. Mean ( $\pm$ SD) age was 60.8 ( $\pm$ 12.5) years and serum calcium 9.8 ( $\pm$ 0.3) mg/dl. The motor and sensory nerve conduction was assessed by electroneurography. **Results:** The right (R) sural sensory nerve action potential conduction velocity was lower in PHPT group versus control group, with mean ( $\pm$ SD) of 52.7 ( $\pm$ 6.3) versus 58.0 ( $\pm$ 8.0) m/s ( $p=0.046$ ). The R median compound muscle action potential (CMAP) amplitude also was lower in subjects with PHPT: mean ( $\pm$ SD) of 7.4 ( $\pm$ 1.6) versus 8.9 ( $\pm$ 1.7) mV ( $p=0.008$ ). The R median CMAP latency was higher in group with PHPT, with mean ( $\pm$ SD) of 4.3 ( $\pm$ 1.2) versus 3.6 ( $\pm$ 0.6) ms ( $p=0.025$ ), as R tibial CMAP latency: 4.2 ( $\pm$ 1.1) versus 3.3 ( $\pm$ 0.4) ms ( $p = 0.001$ ). The neurological examination was normal in all patients. **Conclusion:** Our data demonstrate an association between PHPT and peripheral neurological alterations, consistent with subclinical sensory-motor PPN.

*Keywords:* Primary hyperparathyroidism; PTH; polyneuropathy; nerve conduction; electroneurography

## Introdução

O Hiperparatireoidismo Primário (HPTP) manifesta-se, mais frequentemente, em sua forma assintomática, sem uma apresentação clínica específica. No entanto, manifestações em órgãos não clássicos têm sido descritas (1,2). Alguns autores têm associado a doença a uma série de manifestações não usuais, como doença cardiovascular, úlcera péptica, pancreatite, distúrbios do metabolismo da glicose e depressão (3-16). Alguns estudos demonstram melhora destas condições após a paratireoidectomia (17-20). Entretanto, as evidências ainda não são suficientes para incluir tais manifestações como critérios para a cirurgia curativa nos pacientes com HPTP (21).

A associação entre alterações neurológicas periféricas e o HPTP têm sido sugerida por alguns autores, através de relatos de casos, nos quais sujeitos com esta endocrinopatia desenvolveram polineuropatia periférica sem nenhuma outra causa aparente (22-27). Em alguns destes relatos, a condição reverteu após a paratireoidectomia curativa (24-27). Recentemente, nosso grupo relatou os casos de 2 pacientes brasileiros com o mesmo tipo de manifestação (28). Entretanto, os dados na literatura sobre esta provável associação são escassos. Apenas um estudo descritivo antigo relatou a presença de alterações neurológicas periféricas, através da eletroneurografia (ENG), em 2 de 9 pacientes com HPTP. Nenhum grupo controle foi utilizado para comparação (29).

Este estudo teve como objetivo avaliar a condução nervosa periférica, através da ENG, de pacientes com HPTP e comparar os parâmetros eletroneurográficos encontrados com um grupo de indivíduos sem a doença.

## Material e Métodos

Realizou-se um estudo de corte transversal com indivíduos portadores de HPTP selecionados nos ambulatórios de endocrinologia do Hospital Agamenon Magalhães, em Recife-PE. Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos; pacientes submetidos à paratireoidectomia como tratamento para o HPTP; outras

causas de hipercalemia, além do HPTP (uso de lítio ou diuréticos tiazídicos, câncer (exceto câncer de pele), insuficiência renal crônica, hipercalemia familiar benigna, doenças granulomatosas, intoxicação por vitamina D); e condições potencialmente causadoras de neuropatia periférica (entre as quais, diabetes mellitus, etilismo crônico, hipotireoidismo não controlado, uso de drogas).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães e o termo de consentimento livre e esclarecido foi aplicado.

Para a confirmação do diagnóstico de HPTP foi considerada a presença de hipercalemia sérica e níveis elevados ou inapropriadamente normais de PTH intacto sérico. A hipercalemia foi confirmada por uma nova coleta de amostra de sangue, sem garroteamento do membro, para nova dosagem de cálcio e albumina séricos. O valor obtido foi, então, corrigido pela albumina, através da seguinte fórmula: *cálcio real (mg/dL) = cálcio total (mg/dL) + (4 - albumina[mg/dL]) x 0,8*.

O PTH intacto foi dosado pelo método de eletroquimioiluminescência automatizado (Elecsys; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha), com valor de referência: 15 a 65 pg/ml e com limite de detecção de 1,2pg/ml. Foi considerado PTH inapropriadamente normal valores acima do 75º percentil do valor de referência (PTH  $\geq$  52,5pg/mL). O cálcio, albumina e fosfato séricos foram dosados utilizando um autoanalisador (Cobas – Mira Plus, Roche, Basel, Suíça). O valor de referência usado para o cálcio corrigido foi de 8,8 a 10,2 mg/dl e para o fosfato de 2,5 a 4,5 mg/dl.

Os pacientes com os níveis séricos normais de cálcio (após correção pela albumina) foram selecionados para fazer parte de um grupo controle, composto por indivíduos com a mesma faixa etária e sexo dos pacientes com HPTP incluídos no estudo.

Ambos os grupos foram submetidos a questionário específico para coleta de dados clínicos, incluindo idade, sexo, presença de manifestações relacionadas ao HPTP sintomático (osteíte fibrosa cística, nefrolitíase e/ou síndrome neuropsiquiátrica aguda) e sintomas neurológicos inespecíficos (fraqueza muscular e parestesias).

Os pacientes foram também submetidos a exame neurológico com: avaliação das sensibilidades superficiais (tátil, térmica e dolorosa) e profunda (posição segmentar, equilíbrio com olhos abertos e fechados); pesquisa de reflexos profundos; avaliação da sensibilidade vibratória com a técnica do diapasão de 128Hz; pesquisa de fraqueza muscular através do caminhar sobre os calcanhares e com graduação da força segundo o Medical Research Council.

A ENG foi realizada em todos os pacientes por um dos autores (OGL) no Hospital das Clínicas de Pernambuco - UFPE, utilizando o aparelho Nihon-Kohden Neuropack M1 (Japão). O procedimento foi feito nos 4 membros. A condução nervosa sensitiva foi analisada nos nervos mediano, ulnar e sural, bilateralmente, com obtenção das medidas de amplitude e velocidade de condução do potencial de ação de nervo sensitivo (PANS). A condução nervosa motora foi avaliada nos nervos mediano, ulnar, tibial e fibular, bilateralmente, com obtenção das medidas de latência motora distal, amplitude e velocidade do potencial de ação composto de músculo (PACM). Para avaliação da amplitude e velocidade de condução do PACM, em membros superiores, foram considerados os valores obtidos em punho e, em membros inferiores, os obtidos em tornozelo.

#### *Análise Estatística*

Os dados numéricos foram resumidos através de média e desvio padrão. A comparação de médias das variáveis numéricas, entre casos e controles, foi realizada através do teste t de Student para amostras pareadas. A comparação de médias entre casos sintomáticos e assintomáticos foi realizada com o teste t de Student para amostras independentes. Os dados categóricos foram resumidos através de frequência absoluta e relativa e a comparação destas frequências, entre casos e controles, foi realizada com o teste de McNemar.

Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. A digitação dos dados foi realizada em planilha Excel e os cálculos estatísticos foram feitos com o programa Stata 10.1 SE.

#### Resultados

Foram avaliados 17 pacientes com diagnóstico confirmado de HPTP, com idade média ( $\pm$ DP) de 60,5( $\pm$ 12,8) anos e 17 pacientes sem a doença, com idade média de

60,8(±12,4) anos. Em ambos os grupos, 94,1% dos indivíduos eram do sexo feminino. A tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais dos dois grupos.

No grupo de pacientes com HPTP, 5(29%) apresentavam a forma sintomática da doença, caracterizada, em todos, pela presença de nefrolitíase. Apenas um paciente tinha osteíte fibrosa cística. Os demais sujeitos (71%) apresentavam a forma assintomática.

Fraqueza muscular foi referida por 52,9% dos indivíduos com HPTP e 17,6% dos indivíduos do grupo controle ( $p=0,07$ ). Parestesia esteve presente em 29,4% dos pacientes no primeiro grupo e em 11,7%, no segundo ( $p=0,37$ ). O exame neurológico foi normal em todos os indivíduos.

A ENG mostrou PNP sensitivo-motora em dois pacientes com HPTP, sendo incipiente em um deles e leve no outro. No grupo controle, este exame não demonstrou PNP em nenhum paciente.

As médias de amplitude e velocidade de condução do PANS dos nervos mediano, ulnar e sural bilaterais dos dois grupos são mostradas nas tabelas 2 e 3. As tabelas 4, 5 e 6 mostram as médias de latência, amplitude e velocidade de condução do PACM nos nervos mediano, ulnar, tibial e fibular bilaterais obtidos nos dois grupos. A comparação entre os pacientes com HPTP sintomático e assintomático, em relação aos parâmetros eletroneurográficos, é mostrada na tabela 7.

Também foi realizada a comparação do grupo controle com o grupo de pacientes portadores da forma assintomática do HPTP ( $n=12$ ) em relação aos parâmetros da ENG que se mostraram previamente acometidos (tabela 8).

## Discussão

Nosso estudo demonstrou alterações de alguns parâmetros eletroneurográficos nos indivíduos com HPTP em relação aos sujeitos sem a endocrinopatia.

Na avaliação da condução nervosa sensitiva, a velocidade de condução média do PANS foi significativamente menor nos pacientes com HPTP do que no grupo controle no nervo sural à direita. Este corresponde a um dos mais sensíveis nervos afetados durante um quadro de PNP, sendo, em geral, o primeiro a ser comprometido. Isto, provavelmente, se deve ao caráter comprimento-dependente das polineuropatias,

fazendo com que um nervo longo, como o sural, seja precocemente acometido. Desta forma, mesmo em casos de uma neuropatia incipiente, como pode ser o caso dos sujeitos com HPTP, os nervos surais já podem se mostrar comprometidos.

No entanto, não encontramos diferença estatisticamente significativa da amplitude média do PANS entre os pacientes com HPTP e o grupo controle. O valor da amplitude obtido pela técnica eletroneurográfica é inversamente proporcional à distância entre o eletrodo sobre a pele e o nervo estudado. Desta forma, a variação interindividual desta distância, provocada, por exemplo, por edema ou tecido adiposo, promove uma maior variabilidade dos valores de amplitude entre diferentes sujeitos, o que poderia explicar a ausência de significância estatística em relação a este parâmetro na nossa amostra de pacientes. Talvez, um aumento do número de indivíduos avaliados reduza esta variabilidade, tornando estes resultados mais significativos.

Nenhum estudo avaliando a velocidade de condução e a amplitude do PANS em indivíduos com HPTP foi encontrado na literatura.

Em relação ao estudo da condução nervosa motora, também encontramos alterações significativas, sugerindo um acometimento neurológico periférico de caráter misto (sensitivo e motor) em indivíduos com HPTP. Entre os nervos acometidos, destaca-se o mediano, com uma menor amplitude média e uma maior latência do PACM à direita nos sujeitos com HPTP. Também não encontramos, na literatura, nenhum estudo avaliando a condução nervosa motora em indivíduos com HPTP.

Nossos achados também podem sugerir uma possível associação do HPTP com a síndrome do túnel do carpo (STC). Afinal, houve alterações importantes do nervo mediano, com a maior significância estatística demonstrada no lado direito, o que pode ser resultante do maior número de indivíduos destros na população, com conseqüente maior prevalência da STC neste lado. O mesmo raciocínio pode ser aplicado em relação ao comprometimento dos nervos tibiais, com maior significância à direita, sugerindo uma possível associação com a síndrome do túnel do tarso (STT). No entanto, nosso estudo não foi desenhado com o objetivo de determinar associação do HPTP com a STC ou STT. Também não encontramos estudos na literatura sobre este tipo de associação, de modo que estudos com o desenho específico para avaliar esta hipótese são necessários.

Por outro lado, nossos dados sugerem uma alteração subclínica da condução nervosa periférica, tanto sensitiva como motora, nos sujeitos com HPTP, configurando uma provável PNP. O fato de o exame neurológico ter sido normal em todos os

indivíduos reforça o provável caráter subclínico desta manifestação. Além disso, esses dados reforçam a necessidade da endocrinopatia ser investigada em indivíduos com um quadro de PNP sem uma causa aparente.

A hipótese para a existência deste tipo de associação vem sendo sugerida por alguns autores, através do relato de casos que mostram a presença de PNP sensitivo-motora em indivíduos com HPTP (22-27). Em alguns desses relatos, os pacientes não apresentavam qualquer outra condição que pudesse justificar a alteração neurológica e o problema foi revertido após a paratireoidectomia e a cura da doença (24-27). Mais recentemente, nosso grupo relatou os casos de 2 pacientes brasileiros: uma mulher de 51 anos de idade com HPTP associado a queixas de parestesias em membros inferiores e ENG evidenciando um quadro de polineuropatia, que foi completamente revertido 1 ano após a paratireoidectomia; e um homem de 76 anos de idade, também com queixas de parestesias, com associação de HPTP e polineuropatia e reversão deste quadro também após um ano da cirurgia. Em ambos os casos, nenhuma outra causa potencial para a neuropatia foi evidenciada durante a investigação inicial (28).

Entre os 17 pacientes com HPTP avaliados em nosso estudo, apenas dois apresentaram alterações suficientes na ENG para suportar o diagnóstico de PNP sensitivo-motora, sendo incipiente em um e leve em outro. Nos dois casos, o exame neurológico foi normal e não havia nenhum sinal que chamasse atenção para o diagnóstico, sugerindo que a manifestação seja mesmo incipiente na maioria dos casos de HPTP, manifestando-se de forma grave em raros pacientes.

Talvez pacientes com uma forma mais grave de HPTP possam ter predisposição a desenvolver alterações mais significativas da condução nervosa. No nosso estudo, nós comparamos os pacientes com as formas sintomática e assintomática da doença e, embora tenhamos encontrado uma única diferença estatisticamente significativa, este achado pode ter sido resultante das múltiplas comparações. Além disso, ao excluir os pacientes sintomáticos da comparação com o grupo controle, os mesmos nervos permaneceram acometidos, indicando que, mesmo indivíduos assintomáticos apresentam algum tipo de alteração neurológica. Nossos dados, portanto, não mostram uma real diferença na condução nervosa entre as duas formas de HPTP. Nenhum estudo comparando as manifestações neurológicas periféricas em indivíduos com HPTP sintomático e assintomático foi encontrado na literatura.

No nosso estudo houve uma maior frequência de fraqueza muscular e parestesia referidas pelos pacientes no grupo com HPTP do que no grupo controle. Alguns estudos

têm demonstrado a presença de sintomas neuromusculares em pacientes com HPTP, sugerindo a presença de alterações neurológicas periféricas nestes indivíduos. Delbridge et al avaliaram 42 pacientes com HPTP, reportando fraqueza muscular em 40,4% dos mesmos, dos quais 88,2% referiram melhora após a paratireoidectomia (30). Chou FF et al também demonstraram melhora da força muscular uma semana após a paratireoidectomia (31). Nenhum destes estudos fez uso da ENM para avaliação dos pacientes.

Outro estudo avaliou 42 pacientes com HPTP, dos quais 52% referiram parestesias. Destes pacientes, 9 realizaram ENG, sendo encontrado neuropatia sensitiva em 2 deles (29). Este estudo, no entanto, não descreveu detalhadamente os achados do exame nem comparou os resultados com um grupo de pacientes sem a doença, como no presente estudo.

Como hipóteses para explicar a alteração neurológica periférica no HPTP, podemos citar um possível efeito da hipercalcemia, do excesso de PTH circulante ou dos baixos níveis de fosfato, que podem acometer indivíduos com esta endocrinopatia.

A hipercalcemia tem sido citada como provável causadora de inibição da transmissão neuromuscular (32,33). O potencial efeito deletério do cálcio sobre o sistema nervoso periférico, no entanto, tem sido mais estudado levando-se em consideração o conteúdo de cálcio no nervo periférico do que seus níveis séricos. Estudos antigos, realizados em animais, demonstraram que uma redução da velocidade de condução motora no nervo periférico era associada a um elevado conteúdo de cálcio no seu interior (34,35). Esta alteração era rapidamente revertida quando o conteúdo de cálcio intracelular era normalizado. Acredita-se que o aumento do influxo de cálcio para o interior do citoplasma neural poderia ser danoso para o nervo, uma vez que o aumento do conteúdo intracelular deste íon parece estar associado a edema axonal seguido de fragmentação da bainha de mielina (36).

Alguns autores também têm sugerido o papel da hipofosfatemia como causa de neuropatia periférica (37-39). Entre os possíveis mecanismos, acredita-se que a hipofosfatemia aumente a afinidade do oxigênio pela hemoglobina, o que diminui a oxigenação do nervo, causando dano neural (39).

Outro provável mecanismo fisiopatológico que pode ser citado é o efeito direto do PTH sobre os nervos periféricos. Alguns autores têm sugerido que o PTH exerce um papel central como causador da neuropatia presente em indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC), condição que causa elevação dos níveis séricos do hormônio

circulante, caracterizando o hiperparatireoidismo secundário. Alguns estudos associaram a elevação dos níveis de PTH em pacientes com neuropatia urêmica com a redução da velocidade de condução motora (34,40). Sugere-se que este hormônio ligue-se a receptores específicos na membrana neural, ativando a adenilato-ciclase; o AMP-cíclico resultante levaria à abertura dos canais de cálcio, aumentando o influxo deste íon para a região intracelular, o que aumentaria seu conteúdo no nervo periférico, levando a dano neural (41,42). Estudo in vitro demonstrou que altas concentrações de PTH podem causar apoptose de células neuronais de ratos (43). Mas nenhum estudo avaliando este efeito do PTH em pacientes com HPTP foi encontrado na literatura.

O principal fator limitante do nosso estudo foi o pequeno número de indivíduos analisados, não permitindo que os resultados encontrados em nossa amostra sejam inferidos para toda a população de pacientes com HPTP. No entanto, esse foi o primeiro estudo realizado que avaliou a condução nervosa periférica de indivíduos com HPTP, comparando os resultados com indivíduos saudáveis sem a doença e sem nenhuma outra condição potencialmente causadora de neuropatia periférica. Além disso, nossos dados reforçam a necessidade de novos estudos sobre este tipo de associação, objetivando também determinar até que ponto estas alterações são reversíveis com o tratamento cirúrgico do HPTP, através da paratireoidectomia.

Em conclusão, nossos dados demonstram uma associação positiva entre o HPTP e alterações neurológicas periféricas, compatíveis com o quadro de polineuropatia sensitivo-motora subclínica.

#### Referências Bibliográficas

01. Bilezikian JP; Silverberg SJ. 2004 Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350(17):1746-51.
02. Bandeira F, Griz G, Caldas G, Bandeira C, Freese E. 2006 From Mild to Severe Primary Hyperparathyroidism: The Brazilian Experience. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50(4):657-663.
03. Silverberg SJ. 2002 Non-Classical Target Organs in Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17(suppl .2):N117-N125.

04. Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, Isildak M, Kocabas U, Ates A, et al. 2009 Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 25(2):187-93.
05. Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D. 2010 Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Hypertens* 32(3):154-8.
06. Walker, MD, Fleischer, J, Rundek, T, et al. 2009 Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3849.
07. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. 2010 Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 162(5):925-33.
08. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, et al. 2010 Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 12(11):1186-92.
09. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. 2010 Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 95(5):2172-9.
10. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. 2009 Helicobacter pylori infection and endocrine disorders: is there a link? *World J Gastroenterol* 14;15(22):2701-7.
11. Lenz JI, Jacobs JM, Op de Beeck B, Huyghe IA, Pelckmans PA, Moreels TG. 2010 Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol* 16(23):2959-62.
12. Curto C, Caillard C, Desurmont T, Sebag F, Brunaud L, Kraimps JL, et al. 2009 [Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons]. *J Chir (Paris)* 146(3):270-4.
13. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, Visconti G, Pia A, Terzolo M, et al. 2009 Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 26(10):968-73.
14. Cardenas MG, Vigil KJ, Talpos GB, Lee MW, Peterson E, Rao DS. 2008 Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 14(1):69-75.
15. Ayturk S, Gursoy A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. 2006 Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4260-3.

16. Roman S, Sosa JA. 2007 Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 19(1):1-5.
17. Benge JF, Perrier ND, Massman PJ, Meyers CA, Kayl AE, Wefel JS. 2009 Cognitive and affective sequelae of primary hyperparathyroidism and early response to parathyroidectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 15(6):1002-11.
18. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. 2002 Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(2):253-60.
19. Vestergaard P, Mosekilde L. 2003 Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 327:530–534.
20. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey N, Agayev A, Aksakal N, Oflaz H, et al. 2009 Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 32(7):611-6.
21. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. 2009 Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94(2):351-365.
22. Conri C, Ducloux G, Lagueny A, Ferrer M, Vital C. 1990 Polyneuropathy in type I multiple endocrine syndrome. *Presse Med* 19(6):247-50.
23. Moskal W. 1999 Severe sensorimotor polyneuropathy in primary hyperparathyroidism. *Neurol Neurochir Pol* 33(6):1443-7.
24. Gentric A, Jezequel J, Pennec YL. 1993 Severe neuropathy related to primary hyperparathyroidism cured by parathyroidectomy. *J Am Geriatr Soc* 41(7):759.
25. Logullo F, Babbini MT, Di Bella P, Provinciali L. 1998 Reversible combined cognitive impairment and severe polyneuropathy resulting from primary hyperparathyroidism. *Ital J Neurol Sci* 19(2):86-9.
26. Olukoga A. 1998 Lessons to be learned: a case study approach. Primary hyperparathyroidism simulating an acute severe polyneuritis. *J R Soc Health* 118(2):103-6.
27. Gerster JC, Gauthier G. 1970 Polyneuropathy in a case of primary hyperparathyroidism: disappearance of the neurological picture after surgical correction of the hyperparathyroidism. *Helv Med Acta* 35(4):296-303.
28. Eufrazino CSS, Bandeira F, Canuto VMP, Canuto JMP, Salgado C. 2008 Peripheral polyneuropathy associated with primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52(6):976.

29. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz L, Cimino C, Lange DJ, et al. 1989 Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 87(5):553-7.
30. Delbridge LW, Marshman D, Reeve TS, Crummer P, Posen S. 1988 Neuromuscular symptoms in elderly patients with hyperparathyroidism: improvement with parathyroid surgery. *Med J Aust* 149(2):74-6.
31. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. 1995 Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 117(1):18-25.
32. Makras P, Papapoulos SE. 2009 Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones (Athens)* 8(2):83-95.
33. Ebert EC. The parathyroids and the gut. 2010 *J Clin Gastroenterol* 44(7):479-82.
34. Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AI. 1977 Search for the uremic toxin: parathormone levels and nerve conduction in man. *Proc. Am. Soc. Nephrol* 10:IA.
35. Goldstein DA, Chui LA, Massry SG. 1978 Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. *J Clin Invest* 62(1):88-93.
36. Schlaepfer WW, Bunge RP. 1973 Effects of calcium ion concentration on the degeneration of amputated axons in tissue culture. *J. Cell Biol* 59: 456.
37. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. 2010 Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 14(4):R147.
38. Siddiqui MF, Bertorini TE. 1998 Hypophosphatemia-induced neuropathy: clinical and electrophysiologic findings. *Muscle Nerve* 21:650-2.
39. Iguchi Y, Mori K, Koike H, Mano K, Goto Y, Kato T, et al. 2007 Hypophosphatemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(10):1159-60.
40. Burn DJ, Bates D. 1998 Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(6):810-21.
41. Rasmussen, H., and D. B. P. Goodmlani. 1977 Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation: Cellular calcium metabolism and calcium-mediated cellular processes. *Physiol. Rev* 57: 428-441.
42. Wolff DJ, Brostrom CO. 1974 Calcium-binding phosphoprotein from pig brain: Identification as a calcium-dependent regulator of brain cyclic nucleotide phosphodiesterase. *Arch. Biochem. Biophys* 163: 349-358.
43. An HX, Jin ZF, Ge XF, Wu J, Chen C, Zhang FM, et al. 2010 Parathyroid hormone(1-34)-induced apoptosis in neuronal rat PC12 cells: implications for neurotoxicity. *Pathol Res Pract* 206(12):821-7.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos indivíduos com hiperparatireoidismo primário e do grupo controle

Variável	Grupo		Valor p*
	Casos (n=17)	Controles (n=17)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	60.5 ( 12.9 )	60.8 ( 12.5 )	0.946
PAS (mmHg)	125.6 ( 13 )	118.2 ( 10.7 )	0.082
PAD (mmHg)	82.6 ( 12.6 )	75.6 ( 7.5 )	0.058
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ( 4 )	26 ( 4.3 )	0.964
Cálcio** (mg/dl)	11.5 ( 1.0 )	9.8 ( 0.3 )	< 0.001
Fosfato (mg/dl)	2.6 ( 0.6 )	3.5 ( 0.5 )	< 0,001
PTH (pg/ml)	315(569)	NR	-
Creatinina (mg/dl)	0.7 ( 0.2 )	0.8 ( 0.1 )	0.576

\* Teste t de Student para amostras pareadas

\*\* Valor corrigido pela albumina, através da fórmula: cálcio real = cálcio total + (4 - albumina x 0,8).

PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; IMC – índice de massa corpórea; NR – não realizado

Tabela 2. Comparação das médias de amplitude do potencial de ação de nervo sensitivo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle

Nervo	Amplitude (Média±DP) ( $\mu$ V)		Valor p*
	Casos (n =17)	Controles (n = 17)	
Mediano Esquerdo	23.8 ( 12.0 )	29.6 ( 11.8 )	0.193
Mediano Direito	20.5 ( 11.2 )	27.5 ( 11.9 )	0.102
Ulnar Esquerdo	24.1 ( 9.1 )	25.8 ( 12.8 )	0.706
Ulnar Direito	23.6 ( 10.1 )	27.9 ( 12.9 )	0.332
Sural Esquerdo	17.9 ( 9.9 )	21.6 ( 11.9 )	0.418
Sural Direito	17 ( 8.7 )	21 ( 10.9 )	0.349

\* Teste t de Student para amostras pareadas

Tabela 3. Comparação das médias de velocidade de condução de potencial de ação do nervo sensitivo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle

Nervo	Velocidade de condução (Média±DP) (m/s)		Valor p*
	Casos (n =17)	Controles (n = 17)	
Mediano Esquerdo	57.8 ( 12 )	57.6 ( 10.9 )	0.958
Mediano Direito	51.8 ( 10.7 )	56.9 ( 10.7 )	0.154
Ulnar Esquerdo	57.5 ( 6.1 )	57.8 ( 6.3 )	0.873
Ulnar Direito	55.2 ( 4.2 )	55.1 ( 4.9 )	0.924
Sural Esquerdo	51.6 ( 6.8 )	56.3 ( 6.7 )	0.057
Sural Direito	52.7 ( 6.3 )	58 ( 8 )	0.046

\* Teste t de Student para amostras pareadas

Tabela 4. Comparação das médias de amplitude do potencial de ação composto de músculo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle

Nervo	Amplitude (Média±DP) (mV)		Valor p*
	Casos (n =17)	Controles (n = 17)	
Mediano Esquerdo	6.5 ( 2.4 )	7.6 ( 2 )	0.083
Mediano Direito	7.4 ( 1.6 )	8.9 ( 1.7 )	0.008
Ulnar Esquerdo	8.1 ( 1.6 )	9.3 ( 2.1 )	0.103
Ulnar Direito	9 ( 2.5 )	9.8 ( 1.8 )	0.299
Tibial Esquerdo	11.1 ( 5.4 )	12.5 ( 5.1 )	0.486
Tibial Direito	9.9 ( 4.7 )	11.6 ( 5.1 )	0.353
Fibular Esquerdo	4.7 ( 1.6 )	5.2 ( 2 )	0.582
Fibular Direito	4.4 ( 1.7 )	5.6 ( 2.9 )	0.237

\* Teste t de Student para amostras pareadas

Tabela 5. Comparação das médias de velocidade de condução de potencial de ação composto de músculo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle

Nervo	Velocidade de condução (Média±DP) (m/s)		Valor p*
	Casos (n =17)	Controles (n = 17)	
Mediano Esquerdo	55.5 ( 4 )	56.3 ( 3.6 )	0.524
Mediano Direito	55.2 ( 4.9 )	53.3 ( 2 )	0.145
Ulnar Esquerdo	58.4 ( 3.8 )	57.4 ( 3.8 )	0.478
Ulnar Direito	55.1 ( 5.4 )	57.3 ( 3 )	0.193
Tibial Esquerdo	44.2 ( 3 )	46.4 ( 4.1 )	0.121
Tibial Direito	46.5 ( 6.9 )	47.1 ( 4.1 )	0.790
Fibular Esquerdo	46.4 ( 4.4 )	46.9 ( 3.9 )	0.728
Fibular Direito	45.1 ( 2.9 )	47.7 ( 4 )	0.088

\* Teste t de Student para amostras pareadas

Tabela 6. Comparação das médias de latência de potencial de ação composto de músculo entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário e o grupo controle

Nervo	Latência (Média±DP) (ms)		Valor p*
	Casos (n =17)	Controles (n = 17)	
Mediano Esquerdo	3.4 ( 0.6 )	3.6 ( 0.7 )	0.576
Mediano Direito	4.3 ( 1.2 )	3.6 ( 0.6 )	0.025
Ulnar Esquerdo	2.5 ( 0.3 )	2.5 ( 0.3 )	0.861
Ulnar Direito	2.6 ( 0.5 )	2.6 ( 0.4 )	0.921
Tibial Esquerdo	3.9 ( 0.7 )	3.4 ( 0.6 )	0.063
Tibial Direito	4.2 ( 1.1 )	3.3 ( 0.4 )	0.001
Fibular Esquerdo	3.2 ( 0.5 )	3.1 ( 0.4 )	0.569
Fibular Direito	3.2 ( 0.6 )	3.1 ( 0.6 )	0.750

\* Teste t de Student para amostras pareadas

Tabela 7. Comparação das médias(DP) dos parâmetros eletroneurográficos entre o grupo de pacientes com HPTP sintomático e com HPTP assintomático, respectivamente

	Amplitude de PANS ( $\mu$ V)	Velocidade de condução de PANS (m/s)	Latência de PACM (ms)	Amplitude de PACM (mV)	Velocidade de condução de PACM (m/s)
Mediano esquerdo	25,6 ( 5,7 ) x	60,1 ( 6,9 ) x	3,3 ( 0,4 ) x	7,9 ( 2,5 ) x	58 ( 4,1 ) x
	23,1 (14)	56,8 (13,7)	3,5 ( 0,7 )	6 ( 2,2 )	54,4 ( 3,7 )
Mediano direito	20,1 ( 3,7 ) x	52,9 ( 6,7 ) x	3,9 ( 0,7 ) x	7,6 ( 1,2 ) x	57,4 ( 4,3 ) x
	20,7 (13,3)	51,4 (12,2)	4,4 ( 1,4 )	7,3 ( 1,8 )	54,2 ( 5 )
Ulnar esquerdo	25,6 ( 10,1 ) x	56,8 ( 4,4 ) x	2,7 ( 0,4 ) x	7,1 ( 0,5 ) x	57,4 ( 4,3 ) x
	23,5 (9,1)	57,8 ( 6,8 )	2,5 ( 0,3 )	8,5 ( 1,7 ) *	58,9 ( 3,6 )
Ulnar direito	23 ( 8,1 ) x	54,5 ( 6,1 ) x	2,7 ( 0,2 ) x	8,6 ( 1 ) x	54,8 ( 2,9 ) x
	23,9 (11,1)	55,5 ( 3,4 )	2,6 ( 0,6 )	9,2 ( 2,9 )	55,3 ( 6,3 )
Sural esquerdo	17 ( 13 ) x	48,8 ( 1,6 ) x	NA	NA	NA
	18,3 ( 9 )	52,8 ( 7,8 )			
Sural direito	13,8 ( 11,3 ) x	51,4 ( 6,7 ) x	NA	NA	NA
	18,3 ( 7,6 )	53,2 ( 6,4 )			
Tibial esquerdo	NA	NA	4,1 ( 1 ) x	10,5 ( 3,9 ) x	43 ( 3,4 ) x
			3,7 ( 0,5 )	11,3 ( 6 )	44,7 ( 2,8 )
Tibial direito	NA	NA	4 ( 1 ) x	9,5 ( 3,4 ) x	43,4 ( 2,4 ) x
			4,2 ( 1,1 )	10,1 ( 5,2 )	47,8 ( 7,8 )
Fibular esquerdo	NA	NA	3,1 ( 0,5 ) x	4,2 ( 1,7 ) x	45,5 ( 3,6 ) x
			3,2 ( 0,5 )	5 ( 1,6 )	46,8 ( 4,8 )
Fibular direito	NA	NA	2,8 ( 0,6 ) x	4,1 ( 1,6 ) x	44,7 ( 3,6 ) x
			3,3 ( 0,5 )	4,5 ( 1,8 )	45,3 ( 2,7 )

\*Valor de p = 0,022; pelo teste t de Student para amostras independentes. Demais resultados não mostraram significância estatística.

PANS – potencial de ação de nervo sensitivo; PACM – potencial de ação composto de músculo; NA – não avaliado

Tabela 8. Comparação das médias (DP) dos parâmetros eletroneurográficos entre o grupo de indivíduos com hiperparatireoidismo primário assintomático e o grupo controle

Parâmetro eletroneurográfico	Casos assintomáticos (n =12)	Controles (n = 17)	Valor p*
Velocidade de condução do PANS do n. sural D (m/s)	53,2 ( 6,4 )	58 ( 8 )	0,082
Velocidade de condução do PANS do n. sural E (m/s)	52.8 ( 7.8 )	56.3 ( 6.7 )	0.220
Amplitude do PACM do n. mediano D (mV)	7.3 ( 1.8 )	8.9 ( 1.7 )	0.028
Amplitude do PACM do n. mediano E (mV)	6 ( 2.2 )	7.6 ( 2.0 )	0.052
Latência do PACM do n. mediano D (ms)	4.4 ( 1.4 )	3.6 ( 0.6 )	0.079
Latência do PACM do n. tibial D (ms)	4.2 ( 1.1 )	3.3 ( 0.4 )	0.012
Latência do PACM do n. mediano E (ms)	3.7 ( 0.5 )	3.4 ( 0.6 )	0.093

\* Teste t de Student

PANS – potencial de ação de nervo sensitivo; PACM – potencial de ação composto de músculo; D – direito; E- esquerdo

## **5 Considerações Finais**

Os dados presentes na literatura a respeito da associação do HPTP com as chamadas manifestações não-clássicas ainda são escassos e contraditórios, especialmente em relação ao possível acometimento neurológico periférico dos indivíduos acometidos pela endocrinopatia.

Até o momento, apenas relatos de casos e estudos que indicam a presença de sintomas neuromusculares no HPTP sugerem a associação da endocrinopatia com PNP. O presente estudo foi o primeiro a avaliar, através da ENG, a condução nervosa sensitiva e motora nos indivíduos com HPTP, comparando os resultados com um grupo controle não acometido pela doença.

Nossos resultados demonstraram a presença de comprometimento nervoso periférico em alguns nervos avaliados nos pacientes com HPTP, consistente com uma PNP de caráter misto.

**Anexo**

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



**SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE  
HOSPITAL AGAMENON MAGALHÃES**

**COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**

Recife, 30 de abril de 2009.

Prezado Investigador

Informamos a Vsa que foi aprovado na reunião do dia 29/04/2009, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Agamenon Magalhães, o projeto de pesquisa, **“ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E NEUROPATIA PERIFÉRICA”**, conforme normas para pesquisa envolvendo seres humanos resolução 196/96.

Atenciosamente,

  
**Dr. Francisco Bandeira, PhD., F.A.C.E.**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**  
**Hospital Agamenon Magalhães**

