

Indicações de Paratireoidectomia no Hiperparatireoidismo Secundário à Insuficiência Renal Crônica

***Paulo Gustavo S. Lacativa
Pedro José M. Patrício Filho
Manuel D. Cruz Gonçalves
Maria Lucia F. de Farias***

RESUMO

O hiperparatireoidismo é uma manifestação comum na insuficiência renal crônica (IRC), com alta morbi-mortalidade e difícil manejo clínico. As indicações clássicas da paratireoidectomia são: hipercalcemia persistente, principalmente após transplante renal, prurido intratável, fraturas patológicas, dor óssea refratária ao tratamento medicamentoso e calcificação metastática. Infelizmente, esta última não responde à paratireoidectomia e a calcificação dos vasos está relacionada ao aumento da mortalidade. Assim, novos critérios para indicação mais precoce de paratireoidectomia são necessários. Níveis séricos de PTH maiores que 10 vezes o limite da normalidade, apesar da adequada reposição de cálcio e calcitriol, produto cálcio x fósforo maior que $70(\text{mg/dl})^2$, tumor marrom quando é urgente a regressão da massa, artrite e/ou periartrose incapacitantes e ruptura de tendões estão entre outras indicações a serem consideradas. Alguns cuidados são necessários para excluir doenças ósseas concomitantes, como amiloidose e intoxicação por alumínio. Esta revisão visa a orientar os endocrinologistas sobre as indicações e melhor momento de realizar paratireoidectomia no hiperparatireoidismo da IRC. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:644-653**)

Descritores: Hiperparatireoidismo secundário; Paratireoidectomia; Osteodistrofia renal; Paratormônio

ABSTRACT

Indications for Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism Secondary to Chronic Renal Failure.

Hyperparathyroidism is a common complication of end-stage renal insufficiency, with a high morbi-mortality and difficult medical control. Classical indications for parathyroidectomy are: persistent hypercalcemia, especially after kidney transplantation, untreatable pruritus, pathologic fractures, bone pain refractory to medical treatment, and metastatic calcifications. Unfortunately, this latter complication does not respond to parathyroidectomy, and blood vessels calcifications are associated with increased mortality. Severe osteitis fibrosa and bone deformities also never disappear. Thus, new criteria for early parathyroidectomy are needed. Serum intact PTH higher than 10 times the upper limit of normality despite adequate calcium and calcitriol supplements, calcium-phosphorus product higher than $70(\text{mg/dL})^2$, "brown tumor" whenever a rapid regression is needed, incapacitating arthritis and/or peri-arthritis, and rupture of tendons are among other indications that should be considered. Care must be taken to exclude concomitant diseases such as amyloidosis and aluminum intoxication. This review intends to advise endocrinologists about the indications and timing of surgery in hyperparathyroidism due to chronic renal failure. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/6:644-653**)

Keywords: Secondary hyperparathyroidism; Renal osteodystrophy; Parathyroidectomy; Parathyroid hormone

Serviços de Endocrinologia (PGSL, MLFF) e de Nefrologia (PJMPF), Departamento de Clínica Médica e Departamento de Cirurgia Geral (MDCC), Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ.

*Recebido em 06/05/03
Revisado em 25/07/03
Aceito em 01/08/03*

SOMENTE NO BRASIL, aproximadamente 47.000 indivíduos dependem de diálise para substituir a função renal (1). Nestes pacientes, a secreção de paratormônio (PTH) é estimulada de maneira persistente em resposta à hiperfosfatemia, resultante da redução da sua excreção, e da hipocalcemia, ocasionada pela não produção da 1,25-hidroxilase pelo tecido renal. Com o tempo, as glândulas paratireóides ficam hiperplásicas e menos sensíveis à reposição de cálcio e calcitriol, produzindo uma secreção contínua de PTH e ocasionando o hiperparatireoidismo secundário (HPT²_{ario}), responsável pelo surgimento da osteíte fibrosa cística generalizada (2).

O HPT²_{ario} é um grande problema para os médicos que acompanham pacientes em diálise. Em primeiro lugar, devido à sua prevalência, uma vez que quase todos os indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC) apresentam algum grau de hiperparatireoidismo (3-6). As alterações na glândula paratireóide ocorrem precocemente no desenvolvimento da diminuição da função renal, antes mesmo de o paciente necessitar de diálise (7). Em pacientes com a taxa de filtração glomerular menor que 60ml/minuto, 50% das biópsias ósseas apresentam histologia anormal (8,9). Ao cair para 20 a 40ml/minuto, praticamente todas as biópsias estão alteradas (10). Em segundo lugar, devido às inúmeras complicações a que os pacientes estão submetidos, pois a osteíte fibrosa cística é responsável por perda de massa óssea generalizada. Na nossa casuística, o aspecto que mais incomoda os pacientes, quando avaliados por questionários de qualidade de vida, é sua condição física e o quadro emocional. Os pacientes algumas vezes ficam impedidos de deambular, em virtude da dor óssea incapacitante, das fraturas patológicas e da diminuição da força muscular. A imobilidade gera uma dependência em relação a familiares e vizinhos, o que interfere acentuadamente com a auto-imagem, levando à depressão em alguns casos. O surgimento de tumor marrom, principalmente em maxila, ocasiona também diminuição da auto-estima pela presença de lesão algumas vezes desfigurante na face, além de prejudicar a própria respiração e deglutição. As calcificações heterotópicas, resultantes do alto duplo produto de cálcio e fósforo, geram dor quando localizadas no subcutâneo e no tecido peri-articular, e aumentam a mortalidade quando acometem vasos sanguíneos (11,12).

Em terceiro lugar, o manejo da doença não é uma tarefa fácil, principalmente o controle da hiperfosfatemia. A restrição alimentar de fosfato é difícil de realizar e de ser aceita pelo paciente. Block revelou em 1998 (11) que, apesar dos esforços dos médicos

através de dieta, diálise e uso de agentes quelantes, 39% dos indivíduos em diálise apresentavam níveis de fósforo sérico maiores que 6,5mg/dl. Em pacientes com HPT²_{ario} grave, a maioria dos médicos faz uso do pulso de calcitriol. Infelizmente, independente da via de administração (oral ou venosa), este tratamento é pouco tolerado, falha em corrigir o tamanho das glândulas paratireóides e as anormalidades funcionais, e é pouco eficiente em manter o PTH em limites aceitáveis de forma sustentada em pacientes com HPT²_{ario} grave (13).

O tratamento inicial é baseado na diminuição dos fatores que estimulam a hiperprodução do PTH, com o objetivo de manter o cálcio e fósforo séricos normais, evitando a exposição ao alumínio. O uso de calcitriol para suprir a deficiência da produção da 1,25-hidroxilase diminui a hipocalcemia. O uso de carbonato de cálcio nas refeições também serve para aumentar os níveis séricos de cálcio e diminuir a absorção intestinal do fosfato (14). Esse tratamento clínico é, cada vez mais, instalado precocemente no paciente que evolui com declínio da função renal, diminuindo a necessidade da retirada das paratireóides (15). Essa afirmação foi comprovada por vários autores (16), como o estudo epidemiológico de Malberti e cols. (17), que mostrou a queda da prevalência da paratireoidectomia na Europa, de 22% em 1988 para 5,5% em 1996. A necessidade cirúrgica aumenta com o tempo de diálise (6,16,17), passando de 3,3 por 1000 pacientes/ano para até 5 anos de diálise a 30 por 1000 pacientes/ano quando esse tempo ultrapassa 10 anos (17). Em média, o tempo de diálise decorrido até a paratireoidectomia é de 5,4 anos (17,18). Deste modo, apesar dos avanços, a falência terapêutica ocorre em aproximadamente 5% dos casos de HPT²_{ario}, e a alternativa cirúrgica é recomendada (19).

Geralmente, a indicação e a realização da paratireoidectomia são incorretamente postergadas pela insistência no tratamento clínico (20). Na casuística de nosso serviço, notamos que os pacientes são encaminhados tardiamente, com média de 8,7 anos após início de tratamento dialítico, geralmente apresentando quadros graves, muito sintomáticos, que dificultam o manejo per-operatório devido à imobilidade e ao estado geral dos pacientes. Além disso, algumas complicações do HPT²_{ario} não envolvem após a paratireoidectomia e poderiam ser evitadas com a reversão mais precoce do quadro. A principal razão deste atraso talvez seja a dificuldade em conseguir um centro médico público que disponibilize equipe cirúrgica especializada neste procedimento e vaga nas máquinas de diálise durante a internação necessária, mas a insistência no manejo clínico também é uma causa comum (20).

Esta revisão visa discutir cada indicação cirúrgica em pacientes com HPT²^{ario}, estabelecida ou não, para orientar endocrinologistas sobre o melhor momento de indicar a paratireoidectomia, motivo comum de pareceres; e para diminuir o atraso no encaminhamento cirúrgico e, conseqüentemente, diminuir a morbidade da doença.

DISCUSSÃO

As indicações mais aceitas, publicadas nos livros-textos mais utilizados como referência, estão relacionadas na tabela 1.

Tabela 1. Indicações de paratireoidectomia mais aceitas, descritas em livros-textos.

Williams Textbook of Endocrinology (89)	Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice (90)
Hipercalcemia persistente	Hipercalcemia persistente e sintomática após transplante
Calcificação ectópica	Calcificação ectópica
Lesão óssea grave	Dor óssea refratário ao tratamento clínico / Fratura patológica
Prurido intratável	Prurido intratável

É consenso que o tratamento clínico deva ser tentado antes da indicação da cirurgia (6,18,21). Algumas condições, no entanto, denunciam o provável insucesso medicamentoso, não devendo ser postergada a paratireoidectomia. O PTH elevado associado à **hipercalcemia persistente** é uma destas situações (20). Nos pacientes renais crônicos, espera-se a presença de níveis baixos de cálcio sérico devido à diminuição de sua absorção intestinal, uma vez que há redução dos níveis circulantes de calcitriol resultante da produção deficiente da 1α -hidroxilase, enzima responsável pela conversão da vitamina D em sua forma ativa. Foi demonstrado que o estímulo contínuo da secreção de PTH induz a hiperplasia irreversível das glândulas paratireóides em ratos urêmicos (22). Esta condição de irreversibilidade é denominada de hiperparatireoidismo terciário (HPT³^{ario}). A persistência dos níveis de cálcio acima dos limites da normalidade indica a autonomia das glândulas paratireóides (14). No entanto, o fato que melhor define esta situação é a persistência da hipercalcemia e de níveis elevados de PTH após transplante renal (6,23,24), e 1 a 3% destes casos necessitam de paratireoidectomia (25). O termo HPT³^{ario} pode ser aplicado também a nível anatomo-

patológico, definido quando ocorre a transformação da glândula paratireóide de hiperplasia para o tipo nodular, causando crescimento monoclonal e proliferação agressiva (7).

Além do fato de ser irreversível, o aumento do cálcio sérico associado a níveis elevados de PTH prejudica intensamente o controle da doença óssea. O uso do calcitriol pode piorar a hipercalcemia e aumentar o duplo produto cálcio x fósforo, elevando a probabilidade de calcificação metastática (26). O uso de quelantes de fosfato contendo cálcio, como o carbonato ou acetato de cálcio, também não podem ser utilizados nas quantidades necessárias, uma vez que também podem provocar sobrecarga deste eletrólito (27). Assim, torna-se clara a indicação cirúrgica, tanto pela limitação do uso dos fármacos como por sua provável ineficácia frente a uma glândula já autônoma.

A **calcificação metastática** é uma complicação mórbida que vem sendo associada a risco cardiovascular excessivo, que inclui hipertrofia de ventrículo esquerdo, parada cardíaca e infarto agudo do miocárdio (28). Este é um dado preocupante, já que a doença cardiovascular é a causa de morte de 50% de todos os pacientes em diálise (11,12).

Os níveis de cálcio e fósforo em pessoas sadias são muito baixos para precipitação espontânea, mas suficientes para formação da hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$), uma vez que nucleação de cristal tenha sido iniciada. Um mecanismo protetor é a presença de inibidores de mineralização, como o pirofosfato inorgânico, que impede a formação de calcificação heterotópica. No entanto, quando o produto dos níveis séricos de cálcio e fósforo estão maiores que $75(\text{mg}/\text{dL})^2$, pode ocorrer precipitação espontânea. O limite para que ocorra calcificação renal não é preciso e varia com a idade; por isto, um valor considerado mais seguro seria o duplo produto menor que $70(\text{mg}/\text{dL})^2$ (2). Outros fatores, além deste dado bioquímico, podem contribuir para o aparecimento das calcificações metastáticas, tais como dano tissular local, níveis de magnésio e PTH séricos, e alcalose durante a diálise (3). Além disso, na presença de hiperfosfatemia, muito comum em renais crônicos (11), a sobrecarga com cálcio pode precipitar a calcificação heterotópica (27,29-32). Há vários fatores que contribuem para esta sobrecarga, como o uso de vitamina D, por aumentar tanto a absorção intestinal de cálcio quanto a de fósforo; a absorção de cálcio proveniente do dialisado; a ingestão de quelantes de fósforo que contenham cálcio; e o efluxo deste eletrólito dos ossos decorrente do alto remodelamento ósseo provocado pelo hiperparatireoidismo (26,28,30,31).

Vários tipos de calcificação extra-esquelética podem estar presentes no renal crônico. A calcificação de partes moles é ocasionada pela precipitação de cristais de fosfato e cálcio nos tecidos moles não-danificados. Ocorre tanto em regiões peri-articulares, principalmente ombro e quadril, como em vísceras. À autópsia, quase 60% de todos os pacientes em diálise apresentam calcificação em diversos tecidos cardíacos (34), incluindo coronárias (12,29,30). A calcificação vascular é caracterizada por deposição mineral na túnica média dos vasos e é a mais relacionada com a morbidade cardiovascular (28). A calcifilaxia, também conhecida como arteriopatía urêmica calcêmica, é a necrose isquêmica periférica causada pela calcificação de pequenas arteríolas (34). É caracterizada por nódulos subcutâneos dolorosos, que podem ulcerar, cuja biópsia mostra necrose cutânea e deposição de proteínas da matriz do osso em pequenos vasos (20,34). Em pacientes com IRC, a presença de calcifilaxia aumenta em oito vezes o risco de morte, e a mortalidade chega a 80% dos casos, geralmente por infecção secundária das lesões (34,35).

A paratireoidectomia pode minimizar a calcificação metastática por diminuir o produto cálcio e fósforo, mas a melhora apenas do parâmetro bioquímico é insuficiente para reverter as alterações já estabelecidas. Além disso, não há qualquer grau de involução da calcificação vascular após a paratireoidectomia (3,7,36,37). Calcifilaxia e vasculite calcificada com lesão cutânea podem melhorar após a cirurgia, embora de maneira lenta (38-40).

A **dor óssea** é a indicação mais comum de paratireoidectomia no HPT²_{ário} (21). A elevação do PTH causa a ativação de osteoblastos e osteoclastos, ocasionando o aumento da reabsorção óssea. A osteíte fibrosa com reabsorção subperiosteal é a anormalidade mais comum e a mais específica encontrada no hiperparatireoidismo, mas encontramos também osteosclerose que cursa com alteração da coluna conhecida como “camisa de jogador de rugby”, caracterizada por bandas escleróticas nas margens superior e inferior de cada vértebra, e observada em radiografias da coluna na incidência lateral (3).

O hiperparatireoidismo está associado com maior perda de densidade mineral óssea (DMO) no esqueleto apendicular que no axial; entretanto, como a arquitetura vertebral está anormal, também há aumento na incidência de fraturas vertebrais (41). A alteração na arquitetura pode influenciar na força óssea, mas pode não corresponder à DMO mensurada através de densitometria, subestimando a avaliação de risco de fratura (20). Em mulheres e homens em diálise, o risco de fratura de quadril foi calculado ser 4,4 vezes maior que na população geral (42).

Há melhora da dor articular em 87% dos casos; na dor óssea em 70% após a paratireoidectomia (43), e essa melhora ocorre precocemente, já no 7º dia de pós-operatório (19,44,45). A reabsorção periosteal regride na maioria dos casos, mas a osteosclerose não responde tão bem ao tratamento cirúrgico, quando avaliada por radiografias (3). Stein e cols. (46) mostraram que a densidade mineral óssea aumenta em pacientes com HPT²_{ário} após a paratireoidectomia (46).

O **prurido intratável** é uma das manifestações que mais incomoda o paciente em diálise crônica, afetando em torno de 15 a 90% dos casos (18,47). A fisiopatologia do prurido urêmico não é totalmente compreendida. Não foi observada relação entre o prurido e os níveis séricos de cálcio e fósforo (47), mas vários estudos mostram melhora significativa deste sintoma após a paratireoidectomia (21,38,39,43,47,48), sugerindo uma relação com níveis elevados de PTH (19).

INDICAÇÕES NÃO-CLÁSSICAS

As indicações clássicas são bem estabelecidas e usadas pelas maiorias dos centros (tabela 1). No entanto, apenas a dor óssea e o prurido intratável regredem após a cirurgia (18,19,44,46). As deformidades do esqueleto, a calcificação dos vasos e a redução muito acentuada da massa óssea se tornam irreversíveis (7,36,37). Além de não melhorar após a paratireoidectomia na maioria dos casos, a calcificação metastática está relacionada à diminuição da sobrevida.

Todos os critérios descritos ocorrem tardiamente, quando a doença já se encontra em estágios avançados. Por isto, a procura por outros dados que indiquem que o tratamento medicamentoso provavelmente será ineficaz ou que o transplante renal não irá reverter o quadro de HPT, tem se tornado mais intensa nos últimos anos. A análise cuidadosa destas indicações não-clássicas seria útil para diminuir um atraso desnecessário da paratireoidectomia e impedir o aparecimento de condições que elevassem a morbimortalidade destes doentes (18).

Nos pacientes transplantados, há relatos na literatura em que o HPT persiste após o transplante (HPT³_{ário}) e de casos até mais graves, como pacientes com calcificações pulmonares (23) e até do miocárdio levando a infarto fulminante (24). Estes autores sugerem avaliar com cuidado a gravidade da doença óssea antes do transplante para, se necessário, indicar a paratireoidectomia. Evenepoel e cols. (49) avaliaram retrospectivamente 1332 pacientes submetidos a transplante renal: após o transplante bem sucedido, 55

pacientes (4,1%) necessitaram de paratireoidectomia. A principal indicação de paratireoidectomia foi a hipercalemia persistente. Comparando com o grupo que não evoluiu com HPT³ário, os autores notaram uma duração mais longa de diálise pré-transplante (36,3 x 23,0 meses, $p < 0,01$), níveis mais elevados de PTH intacto (268 x 96ng/L, $p < 0,001$), de cálcio sérico (10,6 x 9,4mg/dL, $p < 0,001$) e de fosfatase alcalina sérica (185,5 x 132,0U/L, $p < 0,001$) colhidos no momento do transplante renal.

A dosagem de PTH mais utilizada atualmente é a que mede a molécula intacta, por ter maior acurácia que a dosagem da fração C-terminal, refletindo melhor o verdadeiro nível do hormônio biologicamente ativo (50,51). No entanto, mesmo a dosagem do PTH intacto não se correlaciona com a gravidade das lesões ósseas do HPT²ário em pacientes com hemodiálise (41,51). Isto ocorre por diversos motivos. Primeiro, pacientes com IRC apresentam um acúmulo de grandes fragmentos da fração C-terminal que são dosados nos ensaios para a fração intacta, fato que pode ser responsável por um aumento de até 50% dos níveis deste hormônio (52,53). Por outro lado, em pacientes com taxa de filtração glomerular diminuída, existe uma resistência periférica ao PTH, que se eleva com a piora da uremia (10). Outros fatores, como a alteração do metabolismo da vitamina D, hiperfosfatemia, acidose (54) e redução na expressão do receptor do PTH (55) contribuem para a dessensibilização do esqueleto à ação do hormônio. Assim, níveis de PTH 2 a 4 vezes o limite superior do valor de referência são considerados adequados em pacientes com IRC moderada a grave (56,57). Em pacientes em hemodiálise, a histologia óssea tende a estar pouco alterada quando os valores do PTH estão 2 a 3 vezes elevados (56-58).

Elder (20) sugere que **níveis de PTH** (molécula intacta) acima de 10 vezes o limite superior do valor de referência torna improvável o sucesso da terapia medicamentosa. Além disso, Block e cols. (11) mostraram que o risco de mortalidade relativo aumenta com a elevação dos níveis de PTH sérico. Nos pacientes com PTH acima de 511pg/ml (quartil mais alto), o risco relativo foi de 1,18; acima de 975pg/ml (decil mais alto), o risco relativo foi de 1,34. Esse aumento da mortalidade foi independente dos níveis de fósforo e de cálcio.

Níveis de fosfatase alcalina geralmente possuem boa correlação com a extensão da reabsorção óssea (21). A fração óssea específica da fosfatase alcalina é altamente correlacionada com a fração total, embora a de origem não óssea geralmente seja elevada na IRC (20). Os níveis de fosfatase alcalina retornam ao

normal 3 a 12 meses após a paratireoidectomia, provavelmente refletindo um inicial aumento do *turnover* ósseo após a cirurgia, e retorno da remineralização posterior (3,19).

Quanto aos outros marcadores de remodelamento ósseo, nenhum é útil no paciente com IRC. A osteocalcina sérica, apesar de se correlacionar com a formação óssea (59), aumenta à medida que diminui a função renal, tornando difícil sua interpretação. Os outros marcadores, por serem urinários (hidroxiprolina, deoxiprolina, piridinolina, TRAP, N e C-telopeptídeos) também não são aplicáveis em pacientes em diálise.

O **produto do cálcio e fósforo séricos elevado** é um fator importante que leva ao aumento do risco de calcificação metastática e à morte. O produto destes eletrólitos abaixo de 70(mg/dL)² torna improvável a calcificação extra-esquelética (2), mas Block e cols. (11) mostraram que o risco de mortalidade começou a aumentar nos pacientes com produto maior que 53 a 60(mg/dL)², ficando estatisticamente significativo em valores acima de 72(mg/dL)². O risco de morte em um paciente com produto maior que 72(mg/dL)² foi 34% maior que em pacientes entre 42 a 52(mg/dL)² (11). Cada aumento de 10(mg/dL)² aumentou o risco de morte relativa em 11% (60). Recentemente, Block e Port (61) recomendaram que níveis mais seguros seriam abaixo de 55(mg/dL)².

O aumento do fósforo isoladamente também é um fator de risco, pois pacientes com valores entre 6,6 e 7,8mg/dL apresentaram risco de mortalidade 18% maior, enquanto com níveis entre 7,9 e 16,9mg/dL apresentaram risco 39% maior quando comparados àqueles indivíduos com níveis entre 4,6 e 5,5mg/dL. Para cada aumento de 1mg/dL no fósforo sérico, houve um aumento de 6% no risco de mortalidade. Assim, foi recomendado que o fósforo deva permanecer menor que 5,5mg/dL (61). O aumento do cálcio de forma isolada não foi considerado preditor de risco. Os autores consideram que elevações do fósforo e do produto cálcio x fósforo séricos podem aumentar o risco cardiovascular porque promovem a calcificação metastática no interior da parede arterial coronariana (11,60,61).

O tumor marrom é a formação de lesão óssea cística fibrosa em ossos longos e mandíbula, causando protuberância, fraturas patológicas e dor óssea. São complicações incomuns mas sérias da osteodistrofia renal. A lesão na maxila é especialmente perigosa pelo distúrbio mecânico, causando dificuldade na deglutição e respiração nasal, além da deformidade facial. Embora a terapêutica clínica adequada possa reverter este quadro, alguns autores consideram a parati-

reoidectomia o tratamento de escolha quando há necessidade de reduzir com urgência o tumor marrom (62). Alguns casos relatados na literatura comprovam a parada de progressão além da recuperação da lesão, embora de maneira lenta (63,64).

Shiota e cols. (65) avaliaram sete **rupturas espontâneas de tendões** em cinco pacientes em diálise de longa data. O hiperparatireoidismo existia em todos, sem deposição focal de amilóide. Em todos os casos, a ruptura na realidade não tinha sido no tendão, mas na junção deste com o osso, que se encontravam lisos e completamente livres de tecido tendinoso. A causa provável da ruptura se deve à fragilidade óssea. Nestes casos, apesar de não haver propriamente fraturas ósseas, a paratireoidectomia também deve ser indicada por demonstrar lesão óssea grave.

Assim, na nossa opinião, as indicações da paratireoidectomia, incluindo clássicas e não-clássicas, estão listadas na tabela 2.

Tabela 2. Indicações de paratireoidectomia.

PTH >10 vezes o limite superior da normalidade, refratário ao tratamento clínico, apresentando um dos seguintes critérios:

1. Hipercalemia persistente, refratário ao tratamento clínico;
2. Hipercalemia persistente e sintomática após transplante;
3. Produto cálcio x fósforo > 70(mg /dL)² persistente;
4. Dor óssea refratária ao tratamento clínico;
5. Artrite, periartrite incapacitantes;
6. Ruptura de tendões;
7. Fratura patológica;
8. Calcificação ectópica;
9. Prurido intratável;
10. Tumor marrom quando é urgente a necessidade de regressão da massa.

CONTRA-INDICAÇÕES À PARATIREOIDECTOMIA E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O HPT não é a única doença óssea que acomete pacientes com IRC. A dor óssea, fraturas patológicas e até o prurido podem ser provocados por outras doenças ósseas, listadas na tabela 3.

O HPT^{2ario} é a doença óssea mais comum, sendo detectado em 40% das amostras de biópsias ósseas pré-diálise (66). É caracterizada histologicamente pela osteíte fibrosa, com aumento da atividade de osteoclastos e fibrose do osso marrom, sem defeito de mineralização (3).

A **osteodistrofia mista** é a combinação de hiperparatireoidismo com defeito na mineralização, com

Tabela 3. Classificação da osteodistrofia renal (20).

Alto remodelamento ósseo	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatireoidismo • Osteodistrofia mista
Baixo remodelamento ósseo	<ul style="list-style-type: none"> • Doença adinâmica do osso • Intoxicação por alumínio • Osteomalácia

ou sem aumento de formação óssea, encontrado em 30% das amostras histológicas ósseas pré-diálise (66,67).

Doenças ósseas de baixo remodelamento ósseo incluem a osteomalácia, a doença óssea induzida pelo alumínio e a doença adinâmica do osso.

A **osteomalácia** como achado isolado é incomum e sua incidência diminui progressivamente com a melhora do tratamento dialítico (68). O fator de risco é a deficiência de vitamina D, além da acidose presente nestes pacientes (69). Histologicamente é caracterizada por hiperosteoidose e diminuição da mineralização óssea (3).

Kim e cols. (3) encontraram piora da doença em 12 dos 60 pacientes com níveis elevados de PTH submetidos à paratireoidectomia: esses casos tiveram significativo aumento da incidência de fraturas ósseas e osteopenia progressiva no pós-operatório; todos eles possuíam dosagem de alumínio plasmático elevado e dois terços possuíam outros sinais que indicavam **intoxicação por alumínio** (demência e anemia microcítica). Dor óssea intratável, fraturas recorrentes e hipercalemia estão presentes nesta doença (70,71). Histologicamente, encontramos mais de 25% da superfície trabecular óssea coberta de alumínio, com redução da formação óssea (3). Kim e cols. compararam os parâmetros bioquímicos e radiográficos e nada encontraram que diferenciasse a doença óssea induzida por alumínio do HPT^{2ario}, fato também reportado por outras séries (3,70-74). Atualmente, com a redução no uso de quelantes do fosfato que aumentam a absorção do alumínio (citrato de cálcio), a restrição de alguns anti-ácidos, como hidróxido de alumínio, e a eliminação deste contaminante na água da diálise, a incidência de intoxicação por este metal vem diminuindo progressivamente (75,76) a ponto de alguns autores nem sequer recomendarem sua presença antes da paratireoidectomia (19). Araújo e cols. (77) avaliaram a prevalência da osteodistrofia renal, através da biópsia óssea, em 2340 pacientes em diálise no Brasil e 167 no Uruguai: comparando as décadas de 80 e 90, houve aumento da prevalência de HPT (de 32,3 para 44%) enquanto ocorreu diminuição da doença óssea por alumínio (de 61,3% para 42,4%).

Para excluir intoxicação com alumínio, os níveis séricos devem ser menores que 20-30µg/L nos pacientes em diálise. Entretanto, os níveis sanguíneos não necessariamente refletem o estoque de alumínio no osso, recomendando-se o teste da deferoxamina para avaliar o estoque tecidual deste elemento; o teste é positivo se, após 5mg/kg de deferoxamina, houver aumento das concentrações séricas de alumínio a valores maiores que 50µg/L. Pacientes com níveis acima desse limite possuem sobrecarga de alumínio, mas não desenvolvem doença adinâmica se o PTH estiver maior que 650pg/mL, enquanto se tiverem PTH abaixo destes níveis ficam mais propensos a desenvolverem esta doença. O maior risco de toxicidade ocorre quando os níveis de PTH estão abaixo de 150pg/mL (78). Deste modo, a paratireoidectomia poderia precipitar a intoxicação por alumínio nos casos em que existe sobrecarga deste elemento.

A incidência da **doença óssea adinâmica** tem sido crescente, provavelmente devido ao uso precoce e às vezes abusivo de calcitriol e quelantes de fósforo. Foi reportada em um terço dos pacientes com grave função renal pré-diálise (79) e em 25 a 66% das amostras das biópsias ósseas em pacientes em diálise (68,80). É caracterizada por uma diminuição da formação óssea e uma diminuição da atividade celular sem aumentar a espessura do osteóide. É mais comum em idosos (79) e pacientes em CAPD. Esses pacientes apresentam hipercalcemia importante que suprime o PTH, o que torna o quadro facilmente diferenciado do HPT. Na verdade, pacientes com PTH diminuído possuem mais risco de fratura patológica que aqueles com HPT²ario (81). Valores de PTH intacto no menor percentil estão associados com maior prevalência de fratura vertebral que no maior tercil. A menor prevalência foi encontrada nos pacientes que mantinham PTH aproximadamente 1 a 3 vezes o limite superior do valor de referência (81). Assim, valores de PTH acima de 3 vezes o normal associado a níveis de fosfatase alcalina elevados são considerados preditores de HPT, enquanto a doença adinâmica do osso é mais comum em pacientes com PTH menores que 2 vezes o limite superior e com valores não elevados de fosfatase alcalina (82,83).

Uma síndrome que cursa com síndrome do túnel do carpo, dedos em gatilho, artropatia de grandes juntas, fraturas patológicas e cistos ósseos é descrita como complicação da hemodiálise crônica (84-87). A causa destes sintomas seria **depósito de amilóide** (85-88). Caracteristicamente estes pacientes possuem níveis de PTH normais ou levemente elevados e reabsorção óssea subperiosteal ausente ou leve (3). O melhor tratamento

é o transplante renal (88). Em pacientes com tumor marrom, é necessário averiguar se o paciente possui os outros sinais desta síndrome, pois a paratireoidectomia pode não diminuí-lo nem impedir a formação de novos cistos ósseos (3).

A biópsia óssea com dupla marcação de tetraciclina é capaz de determinar se a mineralização está comprometida. Além disso, afasta a doença por alumínio e também depósito de amilóide (associada com lesões císticas). Sua maior vantagem é distinguir o HPT das doenças ósseas de baixo remodelamento ósseo. Apesar da histologia óssea permanecer como padrão ouro para o diagnóstico da osteodistrofia renal, é cara e invasiva. Para alguns autores, níveis de PTH acima de 3 vezes o limite superior do método e fosfatase alcalina elevada são suficientes para excluir doença adinâmica do osso, e a maior preocupação continua sendo a intoxicação por alumínio (80,81). Assim, as indicações da realização da biópsia óssea são: importante exposição ao alumínio, exposição leve ou moderada de alumínio em pacientes diabéticos, e quando se deseja estabelecer o diagnóstico de doença adinâmica do osso em pacientes com dor óssea e/ou fratura patológica, cujos níveis de PTH e fosfatase alcalina não são elevados. Entretanto, outros autores ainda indicam biópsia óssea em pacientes sintomáticos com níveis de PTH intermediários (entre 100 a 450pg/ml, ou menores que 10x o valor de referência) (77).

CONCLUSÃO

O HPT²ario é uma manifestação comum na IRC. A espera pelas indicações mais "clássicas" pode levar a um atraso desnecessário da paratireoidectomia, causando o surgimento de lesões irreversíveis e o aumento da mortalidade destes pacientes. A aplicação de novos critérios, que indicam a provável falência medicamentosa, já usados amplamente em diversos centros, pode ajudar a diminuir o atraso na indicação cirúrgica.

REFERÊNCIAS

1. Sesso R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise. *J Bras Nefrol* 2000;22(supl2):23-6.
2. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky IB. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams;1999.p.347-63.
3. Kim HC, Cheigh JS, David DS, Stubenbord W, Sullivan J, Rubin AL, et al. Long-term results of subtotal parathy-

- roidectomy in patients with end-stage renal disease. **Am Surg** 1994;60:641-9.
4. Katz DI, Hampers CL, Merrill JP. Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. **Medicine** 1969;48:336-74.
 5. Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. **Kidney Int** 1973;4:89-95.
 6. Klempa I. Treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism – surgical viewpoints. **Chirurg** 1999;70:1089-101.
 7. Tominaga Y, Johansson H, Johansson H, Takagi H. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management. **Surg Today** 1997;27:787-92.
 8. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. **Am J Kidney Dis** 1997;29:496-502.
 9. Fajtova VT, Sayergh MH, Hickey N, Aliabadi P, Lazarus JM, LeBoff MS. Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. **Calcif Tissue Int** 1995;57:329-35.
 10. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. **Kidney Int** 1993;44:1071-7.
 11. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. **Am J Kidney Dis** 1998;31:607-17.
 12. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, et al. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. **Am J Med** 1998;85:651-7.
 13. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. **Kidney Int** 1994;45:1710-21.
 14. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. **N Engl J Med** 2000;343:1863-75.
 15. Cohen EP, Moulder JE. Parathyroidectomy in chronic renal failure: has medical care reduced the need for surgery? **Nephron** 2001;89:271-3.
 16. Tokuyama K, Iseki K, Yoshi S, et al. An epidemiological analysis of parathyroidectomy in chronic dialysis patients. The Okinawa Dialysis Study Group. **Nippon Jinzo Gakkai Shi** 1996;38:309-13.
 17. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiological study. **J Am Soc Nephrol** 2001;12:1242-8.
 18. Leapman SB, Filo RS, Thomalla JV, King D. Secondary hyperparathyroidism. The role of surgery. **Am Surg** 1989;55:359-65.
 19. Pasięka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. **Surgery** 2000;128:531-9.
 20. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. **J Bone Miner Res** 2002;17:2094-105.
 21. Packman KS, Demeure MJ. Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism. **Surg Clin North Am** 1995;75:465-82.
 22. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. **J Clin Invest** 1996;97:2534-40.
 23. Leingartner T, Fischereder M, Luchner A, Riegger GA, Kramer BK. 48-year old woman with diffuse pulmonary calcifications after allogenic kidney transplantation. A rare manifestation of tertiary hyperparathyroidism. **Med Klin** 2001;96:408-13.
 24. Kloeppel R, Luebke P, Mittag M, et al. Acute hypercalcemia of the heart (“bony heart”). **J Comput Assist Tomogr** 2001;25:407-11.
 25. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. **Ann Surg** 1998;227:878-86.
 26. Slatopolsky E, Brown AJ. Vitamin D analogs for the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Blood Purif** 2002;20:109-12.
 27. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? **Am J Kidney Dis** 1997;29:641-9.
 28. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. **Kidney Int** 2001;60:472-9.
 29. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. **N Engl J Med** 2000;342:1478-83.
 30. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. **Nephrol Dial Transplant** 2000;15:1014-21.
 31. Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. **Perit Dial Int** 1999;19:248-52.
 32. Sperschneider H, Günther K, Marzoll I, et al. Calcium carbonate (CaCO₃): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. **Nephrol Dial Transplant** 1993;8:530-4.
 33. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. **Am J Pathol** 1977;86:403-24.
 34. Ahmed S, O’Neill KD, Hood AF, et al. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. **Am J Kidney Dis** 2001;37:1267-76.
 35. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. **Kidney Int** 2001;60:324-32.
 36. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. **Semin Surg Oncol** 1997;13:87-96.
 37. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. **Am J Kidney Dis** 2001;38(4 Suppl1):S168-71.

38. Straffen AM, Carmichael DJS, Fairney A, et al. Studies of circulating parathyroid hormone following parathyroidectomy in renal osteodystrophy. *Clin Chim Acta* 1990;193:55-64.
39. Diaz-Buxo JA, Geissinger WT, Walker PJ, et al. Total parathyroidectomy and autotransplantation. *Clin Nephrol* 1981;16:276-82.
40. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998;27:137-43.
41. Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 1999;73(Suppl):S20-5.
42. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.
43. Demeure MJ, McGee DC, Wilkes W, Duh QY, Clark OH. Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am J Surg* 1990;160:337-40.
44. Yu I, DeVita MV, Komisar A. Long-term follow-up after subtotal parathyroidectomy in patients with renal failure. *Laryngoscope* 1998;108:1824-8.
45. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33:304-11.
46. Stein MS, Packham DK, Wark JD, Becker GJ. Response to parathyroidectomy at the axial and appendicular skeleton in renal patients. *Clin Nephrol* 1999;52:172-8.
47. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190:65-70.
48. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of uremic itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 1968;296:1575-80.
49. Evenepoel P, Kuypers D, Maes B, Messiaen T, Vanrenterghem Y. Persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation requiring parathyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:177-86.
50. Togashi K, Tokahashi N, Ando K, et al. Comparison of different parathyroid hormone radioimmunoassays in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs* 1990;13:70-82.
51. Trattnig S, Hubsch P, Traindl O, et al. Renal osteodystrophy: radiological diagnosis compared with a new radioimmunoassay method of parathyroid hormone. *Acta Radiol* 1990;31:505-8.
52. Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998;44:805-9.
53. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4287-90.
54. Drueke TB. Abnormal skeletal response to parathyroid hormone and the expression of its receptor in chronic uremia. *Pediatr Nephrol* 1996;10:348-50.
55. Picton ML, Moore PR, Mawer EB, et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000;58:1440-9.
56. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:145-50.
57. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;45:1434-42.
58. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836-44.
59. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA. Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 1984;26:869-74.
60. Levin NW, Hulbert-Shearon TE, Strawderman RL, et al. Which causes of death are related to hyperphosphatemia in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:217A.
61. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226-37.
62. Morrone LF, Ettore GC, Passavati G, Tampoia M, Schiavone P, Coratelli P. Maxillary brown tumor in secondary hyperparathyroidism requiring urgent parathyroidectomy. *J Nephrol* 2001;14:415-9.
63. Ozen S, Saatci U, Sayek I, Besim A, Topaloglu R. Brown tumour as a complication of secondary hyperparathyroidism in uraemia: a case report. *Int Urol Nephrol* 1994;26:481-4.
64. Pecovnik Balon B, Kavalar R. Brown tumor in association with secondary hyperparathyroidism. A case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1998;18:460-3.
65. Shiota E, Tsuchiya K, Yamaoka K, Kawano O. Spontaneous major tendon ruptures in patients receiving long-term hemodialysis. *Clin Orthop* 2002;394:236-42.
66. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976;9:355-62.
67. Mora Palma FJ, Ellis HA, Cook DB, et al. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Q J Med* 1983;52:332-48.
68. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 3):111-20.
69. Coen G, Manni M, Addari O, et al. Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21:375-82.
70. Luciania L, Rovelli E, Colleoni N, et al. Role of aluminum in uremic osteodystrophy. *Contrib Nephrol* 1990;77:168-76.

71. Piraino B, Chen T, Puschett JB. Elevated bone aluminum and suppressed parathyroid hormone levels in hypercalcemic dialysis patients. **Am J Nephrol** 1989;9:190-7.
72. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand x-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. **Nephron** 1990;56:261-6.
73. Owen JP, Parnell AP, Keir MJ, et al. Critical analysis of the use of skeletal surveys in patients with chronic renal failure. **Clin Radiol** 1988;39:579-82.
74. Malluche HH, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. **Kidney Int** 1990;38:193-211.
75. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. **Kidney Int** 1993;43:436-42.
76. Mucsi I, Hercz G. Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. **Am J Med Sci** 1999;317:405-9.
77. Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: An overview. **Kidney Int Suppl** 2003;85:54-6.
78. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. **Nephrol Dial Transplant** 2000;15(Suppl 5):8-14.
79. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1994;9:517-23.
80. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. **Kidney Int** 1993;43:436-42.
81. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. **Am J Kidney Dis** 2000;36:1115-21.
82. Urena P, Vernejoul M. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. **Kidney Int** 1999;55:2141-56.
83. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant** 1996;11:1065-72.
84. Gejvo F, Arakawa M. Dialysis amyloidosis: current disease concepts and new prospective for its treatment. **Contrib Nephrol** 1990;78:47-60.
85. Hurst NP, VanDenBerg R, Disney A, et al. Dialysis related arthropathy: a survey of 95 patients receiving chronic hemodialysis with special reference to B2 microglobulin related amyloidosis. **Ann Rheum Dis** 1989;48:409-20.
86. Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. **Kidney Int** 1989;35:567-75.
87. Allard JC, Artze ME, Porter G, et al. Fatal destructive cervical spondyloarthopathy in two patients on long-term dialysis. **Am J Kidney Dis** 1992;19:81-5.
88. Zingraff J, Druke T. Can the nephrologist prevent dialysis related amyloidosis? **Am J Kidney Dis** 1992;81:1-11.
89. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. **William's textbook of endocrinology**. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.p.1172-85.
90. Doherty GM, Wells AS. The parathyroid glands. In: Sabiston DC, editor. **Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice**. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.p.647-54.

Endereço para correspondência:

Paulo Gustavo Sampaio Lacativa
Av. Oswaldo Cruz, 132/201
22250-060 Rio de Janeiro, RJ
FAX: (021) 2553-7191
e.mail: pglaca@yahoo.com