

# *Bisfosfonatos podem minimizar a fome óssea após paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo primário e osteíte fibrosa cística*

Tatiana Clementino Pinto Toscano de França<sup>1</sup>, Luiz Griz<sup>2</sup>, Jorge Pinho<sup>3</sup>, Erik Trovão Diniz<sup>1</sup>, Luena Dias de Andrade<sup>1</sup>, Cynthia Salgado Lucena<sup>1</sup>, Susyane Ribeiro Beserra<sup>4</sup>, Nadja Maria Jorge Asano<sup>5</sup>, Ângela Pinto Duarte<sup>6</sup>, Francisco Bandeira<sup>7</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o efeito dos bisfosfonatos na hipocalcemia pós-paratireoidectomia em pacientes com osteíte fibrosa cística. **Métodos:** Foram revisados os prontuários de seis pacientes que fizeram uso pré-operatório de bisfosfonatos. **Resultados:** A idade média foi de 35,6 ± 10,5 anos; cálcio sérico 13,51 ± 0,87 mg/dL; PTHi 1.389 ± 609 pg/mL. O valor médio de deoxipiridinolina urinária (UDPD) de três pacientes foi de 131 ± 183 nmol/mmol Cr; e do C-telopeptídeo (CTX) de 2.253 ± 1.587 pg/mL. Densitometria óssea (escore T) obteve média de 0,673 ± 0,150 g/cm<sup>2</sup> (-4,42 ± 1,23) em coluna lombar (CL); 0,456 ± 0,149 g/cm<sup>2</sup> (-5,58 ± 1,79) em colo de fêmur (CF) e 0,316 ± 0,055 g/cm<sup>2</sup> (-5,85 ± 0,53) em rádio 33 (RD). Um paciente recebeu alendronato oral 30 mg/dia por 4 semanas; o cálcio diminuiu de 14 para 11,6 mg/dL e UDPD de 342 para 160 nmol/mmol Cr. Outro usou alendronato oral 20 mg/dia por 6 semanas; o cálcio baixou de 14 para 11,0 mg/dL e UDPD de 28,8 para 14 nmol/mmol Cr. Um paciente recebeu pamidronato 90 mg endovenoso antes da cirurgia. Um paciente usou alendronato oral 140 mg/semana por 6 semanas; o cálcio diminuiu de 13,7 para 12,3 mg/dL e o CTX de 2.160 para 1.340 pg/mL. Outro usou alendronato VO 140 mg/semana por 6 semanas; o cálcio baixou de 14,3 para 14,1 mg/dL; o CTX não reduziu. Um paciente fez ibandronato 150 mg 10 dias antes da cirurgia; o CTX caiu em 62%. Nenhum paciente desenvolveu hipocalcemia grave na primeira semana do pós-operatório. Um ano após a cirurgia, houve aumento de 40 ± 29% em CL, 86 ± 39% em CF e 22 ± 11% em RD. **Conclusão:** O uso pré-operatório de bisfosfonatos parece atenuar a fome óssea sem impedir o marcante aumento de massa óssea no seguimento da paratireoidectomia.

**Palavras-chave:** difosfonatos osso e ossos hiperparatireoidismo.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(2):124-137] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é um distúrbio comum do metabolismo mineral, caracterizando-se pela hipersecreção do hormônio das paratireoides (PTH).<sup>1</sup> Cerca de 80% dos pacientes apresentam a forma assintomática; litíase renal ocorre em 15%-20%, e doença óssea em menos de 5%.<sup>2</sup> O diagnóstico do HPTP baseia-se na detecção de hipercalcemia e níveis de PTH elevados.<sup>3,4</sup> Embora a maioria

dos pacientes seja considerada assintomática, muitos podem referir manifestações inespecíficas, incluindo sintomas de caráter musculoesquelético, como fadiga, fraqueza muscular, mialgias e sintomas fibromiálgicos.<sup>5</sup> A prevalência e a causa de tais sintomas ainda não são, entretanto, totalmente esclarecidas. Um estudo brasileiro mostrou redução desses sintomas em 61,5% de 15 pacientes submetidos à paratireoidectomia.<sup>6</sup> Dores ósseas podem ocorrer em decorrência de fraturas osteoporóticas ou da osteíte fibrose cística (OFC).

Recebido em 1/3/2010. Aprovado, após revisão, em 14/1/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Comitê de Ética: 276/06. Centro de Osteoporose de Pernambuco, Departamento de Endocrinologia, Hospital Agamenon Magalhães/SUS, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife – PE, Brasil.

1. Pós-Graduada em Endocrinologia pelo Hospital Agamenon Magalhães – MD
2. Pós-Graduada em Endocrinologia e Mestrado em Hepatologia pela UPE – MD
3. Pós-Graduada em Cirurgia de Cabeça e Pescoço – MD
4. Pós-Graduada em Reumatologia pelo Hospital das Clínicas da UFPE – MD
5. Pós-Graduada em Reumatologia pela UFPE e Mestre em Medicina Tropical pela UFPE – MD
6. Mestrado em Medicina Tropical e Doutorado em Reumatologia pela UFPE – MD
7. Doutorado em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz – MD, PhD, FACE

Correspondência para: Francisco Bandeira, MD, PhD, FACE. Av. Rui Barbosa, 1435, Graças. Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 52050-450. Tel.: 55 81 9656-6728/Fax: 55 81 34-267517. E-mail: fbone@hotmail.com.br.

A OFC representa a forma grave do HPTP, na qual ocorrem as alterações radiológicas típicas, como os osteoclastomas. As dosagens de N-telopeptídeo urinário e C-telopeptídeo sérico estão significativamente elevadas nos portadores da doença óssea grave. Esses marcadores ósseos geralmente apresentam uma diminuição importante após a paratireoidectomia.<sup>7</sup> Em geral, a maioria dos pacientes com OFC desenvolve hipocalcemia grave logo após a paratireoidectomia, em decorrência da síndrome da fome óssea, que é secundária à alta remodelação óssea e mais proeminente na deficiência de vitamina D concomitante.<sup>4,7-9</sup> Durante o hiperparatireoidismo, existe um estado de intensa remodelação óssea, resultando no efluxo de cálcio do osso. Após a paratireoidectomia, a queda abrupta dos níveis de PTH causa um desequilíbrio entre a formação óssea mediada pelos osteoblastos e a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, afetando o fluxo ósseo de cálcio e levando a um aumento intenso da captação desse íon pelo osso, o que causa a hipocalcemia.<sup>10</sup> Em pacientes com HPTP leve, os bisfosfonatos reduzem a remodelação óssea e os níveis de cálcio sérico. Estudos antigos revelavam o risco do *frozen bone*, ou seja, de os bisfosfonatos impedirem o ganho de massa óssea que ocorria após a paratireoidectomia. Porém, praticamente não existem dados na literatura sobre o uso pré-operatório de bisfosfonatos em pacientes que serão submetidos à paratireoidectomia, em especial nos portadores de OFC.

O objetivo deste artigo é descrever o efeito dos bisfosfonatos na remodelação óssea e na prevenção da hipocalcemia grave causada pela síndrome da fome óssea após paratireoidectomia em seis pacientes com hiperparatireoidismo primário grave.

## MÉTODOS

Foram estudados seis pacientes com diagnóstico de osteíte fibrosa cística que fizeram uso pré-operatório de bisfosfonatos. Todos os dados foram coletados a partir de revisão dos prontuários. O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Agamenon Magalhães (número de aprovação no CEP: 276/2006).

Foram dosados cálcio, fósforo (P), fosfatase alcalina, calciúria de 24 horas, utilizando o sistema VITROS 950 (Johnson-Johnson Company), e PTH séricos e marcadores de reabsorção óssea – deoxipiridinolina urinária (UDPD), NTX (N-telopeptídeo) ou CTX (C-telopeptídeo) séricos –, utilizando o método de eletroquimioluminescência (Elecsys – Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). Os coeficientes de variação interensaio e intraensaio foram respectivamente de 10% e 12%. As dosagens de cálcio e marcadores de reabsorção

óssea foram realizadas no início e após o término do tratamento com bisfosfonatos no pré-operatório. O cálcio sérico foi dosado também no primeiro dia após a paratireoidectomia.

A densitometria óssea foi realizada em todos os pacientes antes do uso dos bisfosfonatos e em quatro pacientes um ano após a cirurgia. A densidade mineral óssea foi medida em coluna lombar (L2-L4), colo do fêmur e antebraço distal através da absorptometria com dupla energia de raios X (Lunar Corporation Madison, Wisconsin, EUA), sendo os resultados expressos em  $g/cm^2$  e *T-score*. O coeficiente de variação foi de 0,9% para a L2-L4, de 1,2% para o colo do fêmur e de 2% para o rádio 33.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes com diagnóstico de HPTP, confirmado pela hipercalcemia (cálcio sérico  $> 10,2$  mg/dL) e PTH elevado; presença de características radiológicas compatíveis com osteíte fibrosa cística, como tumor marrom (osteoclastoma), reabsorção óssea subperiosteal, desmineralização em “sal e pimenta” do crânio; e osteoporose na densitometria óssea.<sup>11</sup> Os critérios de exclusão considerados foram: pacientes com história de uso de bisfosfonatos 6 meses antes do uso no pré-operatório; terapia de reposição hormonal ou terapia antirreabsortiva concomitante; uso de medicações que interferem no metabolismo ósseo (anticonvulsivantes, corticosteroide, excesso de vitamina D ou A); outras doenças concomitantes que interferem no metabolismo ósseo (doença de Paget, osteogênese imperfeita, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico); creatinina sérica  $> mg/dL$ ; história de alergia ou intolerância aos bisfosfonatos; pacientes com sintomas gastrointestinais altos ativos.

## RELATO DOS CASOS

Caso 1: Paciente de 32 anos, sexo masculino, negro, com história de fratura em membro inferior direito (MID), clavícula esquerda e membro superior esquerdo (MSE) há 4 anos e em colo do fêmur há 10 meses. Ao exame físico, apresentava-se com estado geral regular, afebril, corado. Em topografia do polo superior da tireoide, apresentava um nódulo endurecido. Aparelhos cardiovascular e respiratório normais, pressão arterial (PA) de  $120 \times 80$  mmHg e frequência cardíaca (FC) de 80 bpm. Abdome sem alterações. Apresentava dor à mobilização dos membros inferiores (MMII), o que o impossibilitava de deambular, além de calor e rubor no joelho direito. Foram realizados os seguintes exames: PTHi =  $1.196,0$  pg/mL; cálcio sérico =  $14$  mg/dL; fosfatase alcalina =  $717$  UI/L; osteocalcina =  $234,4$  ng/mL; creatinina urinária (24 horas) =  $1.056,0$  mg/24 h; deoxipiridinolina urinária (UDPD) =  $342,8$  nmol/mmol de creatinina. Densitometria

óssea: rádio 33: 0,303 g/cm<sup>2</sup> (-6,04 DP); L2-L4: 0,517 (-5,58 DP); colo do fêmur: 0,350 g/cm<sup>2</sup> (-8,62 DP). Iniciou-se tratamento com alendronato 30 mg/dia por 30 dias. Foram realizados novos exames: UDPD = 160,5 nmol/mmol de creatinina e cálcio = 11,6 mg/dL. Foi submetido a tireoidectomia parcial + paratireoidectomia subtotal (histopatológico: adenoma de paratireoide). Evoluiu no pós-operatório com quadro leve de hipocalcemia (parestésias e câimbras), sendo necessário apenas o uso de cálcio oral. Exames pós-cirurgia: PTHi = 5,2 pg/mL; cálcio = 7,4 mg/dL. Densitometria óssea: rádio 33: 0,384 g/cm<sup>2</sup> (-5,17 DP); L2-L4: 0,673 g/cm<sup>2</sup> (-4,73 DP). O ganho de massa óssea demonstrado na densitometria foi de 26% no rádio 33 e de 30% na L2-L4, após 1 ano da paratireoidectomia.

Caso 2: Paciente de 25 anos, sexo masculino, branco, com história de dores ósseas, principalmente em MMII e região lombar, além de fraqueza muscular generalizada há 1 ano. Pouco tempo depois, notou a presença de uma tumoração na coxa direita, tendo sido submetido a uma cirurgia ortopédica (histopatológico compatível com cisto ósseo aneurismático). Ao exame físico apresentava-se com estado geral regular, afebril, hipocorado (++/4+). Apresentava um nódulo endurecido, de aproximadamente 3,0 cm, em topografia de lobo esquerdo da tireoide. Aparelhos cardiovascular e respiratório normais, PA = 130 × 80 mmHg, FC = 80 bpm. Abdome sem alterações. Presença de duas cicatrizes cirúrgicas em coxa e face medial do joelho direito e tumoração em face lateral da coxa esquerda. Foram solicitados exames: PTHi = 746 pg/mL; cálcio = 14,0 mg/dL; calciúria = 367,2 mg/24 h; fosfatase alcalina = 2.820 UI/L; UDPD = 28,8 nmol/mmol de creatinina. Densitometria óssea: rádio 33: 0,409 g/cm<sup>2</sup> (-4,93 DP); L2-L4: 0,779 g/cm<sup>2</sup> (-3,84 DP); colo do fêmur: 0,430 g/cm<sup>2</sup> (-5,33 DP). Ultrassonografia cervical demonstrou nódulo sólido de 3,6 cm posterior ao lobo esquerdo da tireoide. Foi realizada uma cintilografia de corpo inteiro com Sestamibi que evidenciou imagem de hipercaptação em paratireoide inferior esquerda e áreas de hipercaptação em fêmur esquerdo. Foi iniciado alendronato 20 mg/dia por 6 semanas, observando-se progressiva melhora da astenia e redução da tumoração da coxa esquerda. O paciente foi submetido a uma paratireoidectomia (histopatológico compatível com carcinoma da paratireoide com invasão de cápsula e permeação vascular). Evoluiu no pós-operatório com hipocalcemia leve, com reposição oral de cálcio e vitamina D. Exames pós-cirurgia: cálcio = 8,2 mg/dL e PTHi = 24 pg/mL. Densitometria óssea após 1 ano da cirurgia: rádio 33: 0,449 g/cm<sup>2</sup> (-4,43); L2-L4: 0,810 g/cm<sup>2</sup> (-3,58); colo do fêmur: 0,687 g/cm<sup>2</sup> (-3,19); demonstrando um aumento de massa óssea de 10% em rádio 33, 4% em L2-L4 e 60% em colo do fêmur.

Caso 3: Mulher de 38 anos, branca, com história de cirurgia ortopédica devido a uma tumoração em tibia esquerda (histopatológico: cisto ósseo aneurismático) há 4 anos. Apresentou, posteriormente, fratura e imagem radiológica sugestiva de tumor marrom no membro acometido anteriormente e litíase renal. Foram solicitados exames: cálcio sérico = 11,9 mg/dL; P = 1,9 mg/dL; PTHi = 1.268 pg/mL; fosfatase alcalina = 2.821; calciúria de 24 horas = 327 mg/24 h; UDPD = 22,5 nmol/mmol de creatinina. Densitometria óssea: rádio 33: 0,264 g/cm<sup>2</sup> (-6,31 DP); L2-L4: 0,530 g/cm<sup>2</sup> (-5,59 DP); colo do fêmur: 0,234 g/cm<sup>2</sup> (-6,22 DP). Foi submetida à paratireoidectomia (histopatológico: adenoma de paratireoide), quando recebeu 90 mg de pamidronato 24 horas antes da intervenção cirúrgica. Exames pós-cirurgia: cálcio = 8,2 mg/dL; PTH = 2,8 pg/mL. Densitometria óssea após 1 ano da paratireoidectomia: rádio 33: 0,347 g/cm<sup>2</sup> (-5,14 DP); L2-L4: 0,877 g/cm<sup>2</sup> (-2,69 DP); colo do fêmur: 0,541 g/cm<sup>2</sup> (-3,68 DP), o que demonstra um ganho de massa óssea de 32% em rádio 33, 65% em L2-L4 e 131% em colo do fêmur.

Caso 4: Paciente do sexo feminino, 42 anos, com relato de tumoração na face anterior da perna esquerda há 2 anos. Procurou serviço de ortopedia, onde realizou exérese tumoral cujo histopatológico diagnosticou tumor de células gigantes. No ano seguinte notou surgimento de tumorações em antebraço e perna direita cuja biópsia revelou "tumor marrom". Exames: CTX = 2.160 pg/mL; PTHi = 1.040 pg/mL; cálcio sérico = 13,7 mg/dL; 25-hidroxi-vitamina D (25OHD) = 10 ng/mL; P = 2,0 mEq/L. Radiografia do crânio mostrou aspecto de sal e pimenta em calota craniana; MMSS: lesão lítica em terço distal da ulna direita; MMII: lesão lítica em terço médio da tibia direita. Densitometria óssea: L2-L4 = 0,582 g/cm<sup>2</sup> (-5,15 DP) e colo do fêmur = 0,565 g/cm<sup>2</sup> (-3,45 DP). Cintilografia com Tc-99m-Sestamibi: hipercaptação em paratireoide superior esquerda. Foi iniciado tratamento com alendronato 140 mg/semana VO por 6 semanas. Realizaram-se paratireoidectomia inferior esquerda (histopatológico: adenoma de paratireoide) e lobectomia tireoidiana esquerda após localização transoperatória por *gamma probe*. Após 1 semana, evoluiu com quadro leve de hipocalcemia. Exames pós-cirurgia: UDPD = 29,2 nmol/mmol de creatinina; PTHi = 40 pg/mL; cálcio sérico = 8,3 mg/dL. Foi iniciado tratamento com cálcio oral e vitamina D3. Densitometria óssea 1 ano após a cirurgia: L2-L4: 0,940 g/cm<sup>2</sup> (-2,16 DP) e colo do fêmur: 0,942 g/cm<sup>2</sup> (-0,32 DP); mostrando um aumento na massa óssea de 61% em L2-L4 e de 66,7% em colo do fêmur.

Caso 5: Paciente do sexo feminino, 52 anos, com relato de que há 6 anos iniciou um quadro de dor nas pernas, câimbras, poliartralgia e dores nas costas. Os exames mostraram cálcio

sérico de 13,6 mg/dL e PTHi = 1.193 pg/mL, sendo feito o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. A cintilografia óssea mostrou hipercaptação difusa no esqueleto axial e apendicular, e a conclusão sugeria que o padrão cintilográfico era compatível com hiperparatireoidismo. A paciente se recusou a ser submetida à paratireoidectomia. Há 5 anos foi diagnosticada uma fratura de fêmur direito e foi feita uma cirurgia. Há 1 ano, a paciente teve uma fratura no ombro direito e procurou atendimento médico. Exames: cálcio sérico = 14,3 mg/dL; PTH = 1.588 pg/mL; CTX = 4.050 pg/mL. Radiografia do crânio: aspecto de sal e pimenta em calota craniana; radiografia de MMII com osteoclastomas em fêmur direito e esquerdo e joelho esquerdo. Densitometria óssea: L2-L4 = -2,48 DP (0,882 g/cm<sup>2</sup>), colo do fêmur = -5,7 DP (0,639 g/cm<sup>2</sup>) e rádio 33 = -5,96 (0,288 g/cm<sup>2</sup>). USG cervical: observou-se nódulo sólido hipoeoico, medindo 3,8 cm no maior diâmetro, sugestivo de nódulo sólido de paratireoide inferior direita. A cintilografia com Tc-99m-Sestamibi mostrou área de aspecto nodular de intensa hiperconcentração anômala do traçador na região cervical anterior (topografia do lobo direito da tireoide e/ou paratireoide à direita), notando-se, ainda, áreas de hipercaptação do traçador no terço médio da coxa e no joelho à esquerda. Foi iniciado tratamento com alendronato 140 mg/semana VO por 6 semanas. Realizou-se paratireoidectomia inferior direita (histopatológico: adenoma de paratireoide). Após uma semana, a paciente evoluiu no pós-operatório com quadro leve de hipocalcemia (parestésias e câimbras). Exames pós-cirurgia: PTHi = 192 pg/mL; cálcio = 8,5 mg/dL. Teve alta hospitalar assintomática e prescrição de cálcio oral e vitamina D3.

Caso 6: Paciente do sexo masculino, 25 anos, com relato de que há 3 anos iniciou um quadro de artralgia em joelho esquerdo, evoluindo para dor em pernas esquerda e direita, com limitação da deambulação. Os exames laboratoriais mostraram PTHi = 2.498 pg/mL; cálcio sérico = 13,2 mg/dL; P = 2,0 mEq/L; CTX = 1.669 pg/mL; 25OHD = 10,4 ng/mL; e fosfatase alcalina = 1.314 U/L; calciúria de 24 horas = 50 mg/24 h. Exames de imagem mostraram imagem radiológica sugestiva de osteoclastoma (tumor marrom) em região distal de fêmur esquerdo e aspecto de sal e pimenta em calota craniana. A USG cervical mostrou imagem nodular sólida hipoeoica, em lobo inferior direito de tireoide, de cerca de 3,6 × 2,2 cm. A US de rins e vias urinárias mostrou litíase renal bilateral. A cintilografia de corpo inteiro com Sestamibi evidenciou captação focal no polo inferior do LD de tireoide, sugestivo de adenoma de paratireoide inferior direita. Densitometria óssea: rádio 33: 0,320 g/cm<sup>2</sup> (-6,03 DP); L1-L4: 0,750 g/cm<sup>2</sup> (-3,9 DP); colo do fêmur: 0,523 g/cm<sup>2</sup> (-4,2 DP).

Foi administrado ibandronato 150 mg 10 dias antes da cirurgia. O paciente foi submetido à paratireoidectomia inferior direita (histopatológico: adenoma de paratireoide). Exames 24 horas após a cirurgia: PTHi = 11,07 pg/mL; Ca = 8,8 mg/dL; e albumina (Alb) = 4,1. Foi iniciado tratamento com cálcio e vitamina D após a cirurgia. Exames realizados 6 meses após a cirurgia mostraram Ca = 9; Alb = 3,8; CTX = 636 pg/mL; 25OHD = 33 ng/mL. Densitometria óssea 6 meses após a cirurgia: rádio 33: 0,444 g/cm<sup>2</sup> (-5,6 DP); L1-L4: 0,954 g/cm<sup>2</sup> (-2,3DP); colo de fêmur: 0,707 g/cm<sup>2</sup> (-2,8DP), o que demonstra um ganho de massa óssea de 38,7% em rádio 33, 27,2% em L1-L4 e 35,1% em colo do fêmur.

## RESULTADOS

Foram avaliados seis pacientes com diagnóstico confirmado de osteíte fibrosa cística, sendo três mulheres e três homens, com média de idade de 35,6 ± 10,5 anos, variando entre 25 e 52 anos.

As médias e desvios-padrão iniciais dos parâmetros laboratoriais foram os seguintes: cálcio sérico: 13,51 ± 0,87 mg/dL; P: 2,01 ± 0,52 mg/dL; PTHi: 1.389 ± 609 pg/mL; fosfatase alcalina: 1.918 ± 1.070 U/L; calciúria de 24 horas: 221 ± 106 mg/24h; UDPD: 131 ± 183 nmol/mmol de creatinina; e CTX: 2.253 ± 1.587 pg/mL.

Os valores do cálcio sérico inicial, após uso dos bisfosfonatos e pós-operatório imediato de todos os pacientes são expressos na Tabela 1.

Os valores dos marcadores ósseos iniciais e pós-bisfosfonatos dos pacientes são expressos na Tabela 2, que demonstra uma queda nos níveis de UDPD (nmol/mmol de creatinina) de 53% no caso 1 e 51% no caso 2, uma queda nos níveis de CTX (pg/mL) de 38% no caso 4 e um acréscimo de 15% no caso 5.

Nenhum dos pacientes desenvolveu sinais de hipocalcemia na primeira semana do pós-operatório, e os níveis de cálcio sérico tiveram média de 8,23 ± 0,46 mg/dL e os do PTHi pós-operatório de 45,8 ± 72,9 pg/mL.

A densitometria óssea (T-score) inicial teve média de 0,673 ± 0,150 g/cm<sup>2</sup> (-4,42 ± 1,23 DP) em L2-L4, 0,456 ± 0,149 g/cm<sup>2</sup> (-5,58 ± 1,79 DP) em colo de fêmur e 0,316 ± 0,055 g/cm<sup>2</sup> (-5,85 ± 0,53 DP) em rádio 33. Após um ano da paratireoidectomia, quatro pacientes realizaram uma nova densitometria óssea. No caso 5, o exame foi repetido com 6 meses.

As Tabelas 3, 4 e 5 mostram as densidades minerais ósseas iniciais e após um ano da cirurgia de quatro pacientes, assim como o ganho de massa óssea nas três áreas analisadas. Os dados demonstram aumento de densidade mineral óssea (DMO) de 40 ± 29% em CL, 86 ± 39% em CF e 22 ± 11% em rádio 33.

**Tabela 1**

Valores do cálcio sérico antes e após o uso de bisfosfonatos e imediatamente após a paratireoidectomia nos seis casos

Paciente	Cálcio inicial (mg/dL)*	Cálcio pós-bisfosfonato**	Cálcio pós-operatório***
Caso 1	14,0	11,6	7,4
Caso 2	15,0	11,0	8,2
Caso 3	11,9	–	8,2
Caso 4	13,7	12,3	8,3
Caso 5	14,3	14,1	8,5
Caso 6	13,2	12,3	8,8

\*Dosagem realizada 24 horas antes do início do bisfosfonato; \*\*Dosagem realizada 24 horas após o término do uso do bisfosfonato; \*\*\*Dosagem realizada 24 horas após a paratireoidectomia.

**Tabela 2**

Varição nos níveis dos marcadores de reabsorção óssea após o uso dos bisfosfonatos nos seis casos

Paciente	Marcadores ósseos	Inicial	Pós-bisfosfonato	Varição nos níveis
Caso 1	UDPD	342	160	-53%
Caso 2	UDPD	28,8	14	-51%
Caso 3	UDPD	22,5	–	–
Caso 4	CTX	2,160	1,340	-38%
Caso 5	CTX	4,050	4,950	+15%
Caso 6	CTX	1,669	636	-62%

UDPD: deoxipiridinolina urinária (nmol/mmol de creatinina); CTX: C-telopeptídeo sérico (pg/mL). A dosagem dos marcadores de reabsorção óssea foi realizada 24 horas antes do início do bisfosfonato e 24 horas após seu término.

**Tabela 3**

Varição percentual da densidade mineral óssea na coluna lombar de cinco casos após a paratireoidectomia

Paciente	DMO* (g/cm <sup>2</sup> ) inicial	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 6 meses	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 1 ano	Ganho de DMO BMD gain
Caso 1	0,517	–	0,673	30%
Caso 2	0,779	–	0,810	4%
Caso 3	0,530	–	0,877	65%
Caso 4	0,582	–	0,940	61%
Caso 5	–	–	–	–
Caso 6	0,750	0,954	–	27%

DMO: densidade mineral óssea.

**Tabela 4**

Varição percentual da densidade mineral óssea no colo do fêmur de quatro casos após a paratireoidectomia

Paciente	DMO* (g/cm <sup>2</sup> ) inicial	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 6 meses	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 1 ano	Ganho de DMO BMD gain
Caso 1	0,350	–	–	–
Caso 2	0,430	–	0,687	60%
Caso 3	0,234	–	0,541	131%
Caso 4	0,565	–	0,942	67%
Caso 5	–	–	–	–
Caso 6	0,523	0,707	–	35%

DMO: densidade mineral óssea.

**Tabela 5**

Varição percentual da densidade mineral óssea no rádio 33% de quatro casos após a paratireoidectomia

Paciente	DMO* (g/cm <sup>2</sup> ) inicial	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 6 meses	DMO (g/cm <sup>2</sup> ) 1 ano	Ganho de DMO BMD gain
Caso 1	0,303	–	0,384	26%
Caso 2	0,409	–	0,449	10%
Caso 3	0,264	–	0,347	32%
Caso 4	–	–	–	–
Caso 5	–	–	–	–
Caso 6	0,320	0,444	–	38%

DMO: densidade mineral óssea.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que o uso de bisfosfonatos em pacientes com HPTP e osteíte fibrosa cística é seguro e pode ser considerado eficaz para minimizar a hipocalcemia grave secundária à síndrome da fome óssea, já demonstrada no pós-operatório de paratireoidectomia de pacientes com HPTP grave.<sup>4,7</sup>

Ainda não há recomendação vigente para o uso de bisfosfonatos em pacientes com HPTP. Um estudo realizado com 23 pacientes em Taiwan utilizando pamidronato com doses que variaram de 60 a 90 mg sugeriu que tais drogas podem prevenir a fome óssea após a paratireoidectomia.<sup>12</sup> Entretanto, considerando a menor prevalência dessa complicação nos pacientes assintomáticos, o uso dos bisfosfonatos parece ser mais útil naqueles pacientes com um quadro mais grave, nos quais existe alta remodelação óssea. Os dados da literatura

sobre OFC, no entanto, são escassos, e dados sobre o uso de bisfosfonatos nesses pacientes não foram encontrados.

Há, entretanto, relatos do uso de pamidronato na prevenção da síndrome de fome óssea em pacientes com hiperparatireoidismo assintomático. O primeiro relato envolveu uma mulher com 62 anos que fez uso de pamidronato na dose de 60 mg antes da cirurgia, não apresentando hipocalcemia no pós-operatório.<sup>13</sup> O segundo relato descreveu uma mulher de 73 anos, com cálcio sérico de 12,2 mg/dL no pré-operatório, que recebeu uma dose cumulativa de pamidronato de 90 mg e apresentou cálcio sérico de 9,8 no primeiro dia de pós-operatório.<sup>14</sup> Em nossa série, apenas uma paciente fez uso de pamidronato. O bisfosfonato mais utilizado foi o alendronato, mas não encontramos outros dados na literatura sobre o uso dessa droga na prevenção da fome óssea em pacientes com hiperparatireoidismo associado à osteíte fibrosa cística.

Evidenciamos a redução dos níveis de cálcio sérico após o uso dos bisfosfonatos, mostrando que não houve hipocalcemia com o uso desses fármacos. Chow *et al.*<sup>15</sup> demonstraram que, após 48 semanas de alendronato 10 mg/dia em mulheres com HPTP assintomático e na pós-menopausa, houve redução moderada e significativa dos níveis de cálcio sérico, sem mudanças na concentração do PTH sérico.

Bilezikian *et al.*<sup>16</sup> mostraram redução significativa nos níveis do marcador de remodelação óssea N-telopeptídeo (NTX) urinário de 66% após 3 meses de tratamento com alendronato 10 mg/dia em pacientes com HPTP assintomático. Os dados da Tabela 4 mostram redução de 53% e 51% nos níveis de deoxipiridinolina urinária em dois pacientes, resultado semelhante ao encontrado em algumas publicações.<sup>16,17</sup> Um dos pacientes teve redução de 38% nos níveis de CTX após uso de 140 mg/semana de alendronato por 6 semanas, porém outra paciente teve aumento do CTX de 15% após uso do alendronato. É importante ressaltar que a variação interensaio da dosagem sérica do beta-CTX é de 10%-15%; logo, podemos concluir que os níveis de CTX dessa paciente permaneceram estáveis após o uso do alendronato, o que poderia ser consequência da longa evolução e gravidade da doença, diagnosticada 6 anos antes desse tratamento pré-operatório.

Dados bibliográficos sobre o uso de bisfosfonatos em pacientes com HPTP assintomático demonstraram uma moderada redução do cálcio sérico, enquanto o PTH não se alterava após 2 anos de tratamento com alendronato.<sup>14</sup> Esses estudos também confirmaram um aumento na massa óssea na densitometria óssea, sugerindo que o alendronato é um tratamento alternativo para o HPTP assintomático sem indicação de cirurgia.<sup>15,17</sup> Em pacientes com OFC, ocorre hipocalcemia

grave devido à síndrome da fome óssea em praticamente todos os pacientes, e após normalização do PTH sérico no primeiro dia de pós-operatório eles geralmente necessitam de altas doses de vitamina D e suplementação com cálcio para evitar que a hipocalcemia permaneça por vários meses após a cura cirúrgica.<sup>4,7</sup> Os pacientes avaliados apresentaram hipocalcemia leve na primeira semana de pós-operatório, necessitando de reposição oral de carbonato de cálcio e vitamina D3. Assim, os bisfosfonatos parecem atenuar a hipocalcemia grave no pós-operatório de pacientes com OFC.

O uso de bisfosfonatos, especialmente em altas doses nos pacientes com HPTP grave, poderia reduzir a alta remodelação óssea existente antes da paratireoidectomia. Esse efeito seria, então, refletido após a cirurgia, diminuindo a velocidade do influxo de cálcio para o osso, o que evitaria sua queda abrupta e os sintomas de hipocalcemia grave. Considerando, então, que a fome óssea é mais prevalente e preocupante nos pacientes com a forma grave da doença (por apresentarem uma remodelação óssea mais intensa) do que nos assintomáticos, o uso de bisfosfonatos deveria ser reservado apenas para os primeiros. Mais estudos, entretanto, são necessários para consolidar essa recomendação.

Demonstramos ainda que o uso pré-operatório de bisfosfonatos em pacientes com OFC não impediu o aumento de massa óssea que ocorre após a paratireoidectomia nos três sítios analisados. Os dados demonstram que o ganho de densidade mineral óssea após 1 ano da cirurgia em quatro pacientes foi em média de  $40 \pm 29\%$  em CL,  $86 \pm 39\%$  em CF e  $22 \pm 11\%$  em rádio 33. O ganho de massa óssea mais evidente foi no colo do fêmur, que chegou a 131% em um dos pacientes, e a área de menor ganho foi o rádio 33. No caso 6, com apenas 6 meses de pós-operatório já foi possível evidenciar um aumento importante da massa óssea nos três sítios avaliados.

Um seguimento de longo prazo de pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à cirurgia indica um ganho de massa óssea de 10%-12% em L2-L4 e colo femoral em um período de 10 anos após a paratireoidectomia, segundo dados de Bilezikian *et al.*<sup>18,19</sup> Nomura *et al.*,<sup>20</sup> estudando uma população japonesa com hiperparatireoidismo primário submetida à paratireoidectomia, demonstraram um aumento sustentado da massa óssea tanto na L2-L4 quanto no antebraço 33% em um período de 6 anos. Parker *et al.*<sup>17</sup> encontraram um ganho de massa óssea de  $7,3 \pm 1,7\%$  em CL após 1 ano de tratamento com alendronato em pacientes com HPTP e osteoporose que não foram submetidos à paratireoidectomia.

Não existem dados publicados sobre o efeito dos bisfosfonatos na recuperação de massa óssea em pacientes com

OFC. Porém, dois estudos randomizados em 66 mulheres com HPTP assintomático sendo tratado com alendronato que não foram submetidas à paratireoidectomia mostraram aumento na densidade mineral óssea de 3,7-5% em L2-L4 e 2-4,2% em colo de fêmur; no rádio distal, entretanto, não houve elevação significativa da massa óssea.<sup>21</sup>

Algumas limitações do nosso estudo podem ser citadas. Primeiramente, tratou-se de um estudo retrospectivo, sem a existência de um grupo-controle para comparação e com um número pequeno de pacientes avaliados. Por tratar-se de revisão de prontuários, incluindo pacientes acompanhados em diferentes períodos, sem haver ainda protocolo determinando a dose e o sal de bisfosfonato a ser utilizado, não ocorreu padronização no tratamento dos pacientes, de forma que diferentes sais, com doses e vias de administração distintas, foram utilizados. A disponibilidade da medicação foi o principal determinante do tipo de tratamento utilizado por cada paciente. Devem ser realizados estudos com maior número de pacientes, utilizando, de preferência, o mesmo bisfosfonato com doses padronizadas.

Este estudo conclui que o uso de terapia com bisfosfonatos antes da paratireoidectomia parece ser eficaz na diminuição da remodelação óssea e na atenuação da hipocalcemia grave consequente à síndrome da fome óssea no pós-operatório de pacientes com osteíte fibrosa cística, sem impedir o marcante aumento de massa óssea observado durante o acompanhamento desses pacientes.

## REFERENCES

### REFERÊNCIAS

- DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1251-62.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005; 257:6-17.
- Carnevale V, Romagnoli E, Pipino M, Scillitani A, D'Erasmus E, Minisola S *et al.* Primary hyperparathyroidism. *Clin Ter* 2005; 156(5):211-26.
- Bandeira F. Hiperparatireoidismo primário – diagnóstico e tratamento. In: Bandeira F *et al.*, editores. *Endocrinologia e Diabetes*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p. 382-391.
- Roman S, Sosa JA. Psychiatric and cognitive aspects of primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:1-5.
- Shinjo S, Pereira RM, Borssatto AG, Kochen JA. Manifestações musculoesqueléticas no hiperparatireoidismo primário. *Rev Bras Reumatol* 2009; 49:703-11.
- Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50:657-63.
- Raef H, Ingemansson S, Sobhi S, Sultan A, Ahmed M, Chaudhry M. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on the other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(9):807-12.
- Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007; 22(2):100-4.
- Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84(4):654-60.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005; 257:6-17.
- Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006; 24(3):255-8.
- Kumar A, Ralston SH. Bisphosphonates prevent the hungry bone syndrome. *Nephron* 1996; 74:729.
- Gurevich Y, Poretsky L. Possible prevention of hungry bone syndrome following parathyroidectomy by preoperative use of pamidronate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(3):403-4.
- Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT *et al.* Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):581-7.
- Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY *et al.* Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7):3319-25.
- Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10):4482-9.
- Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50:647-56.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 2004; 350:1746-51.
- Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q *et al.* Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol* 2004; 60(3):335-42.
- Hershman JM, Hassani S, Braunstein GD, Geola F, Brickman A, Seibel MJ. Bisphosphonate therapy in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2003; 18(10):1889.