

## HIPOCALCEMIA E HIPOPARATIREOIDISMO

### Diagnóstico diferencial da hipocalcemia e diagnóstico do hipoparatiroidismo

A concentração de cálcio sérico é mantida dentro de uma estreita faixa fisiológica por controle de mecanismos que envolvem o hormônio da paratireoide (PTH), vitamina D ativa [1,25(OH)2D] e receptores e sensores de cálcio (CaSRs) atuando nos rins, intestinos, paratireoide e tecidos ósseos, para manter a homeostase mineral. Quando esses mecanismos homeostáticos falham ou não são totalmente compensados, ocorre hipocalcemia. A circulação inadequadamente baixa (insuficiente) dos níveis de PTH, que ocorre em adultos principalmente após cirurgia da tireoide, é a causa mais comum de hipocalcemia.

#### Quais são as causas e diagnósticos diferenciais de hipocalcemia?

A diminuição do cálcio sérico ionizado é reconhecida pelos CaSRs nas glândulas paratireoides, provocando liberação de pool de PTH preexistente e estimulando sua produção e secreção. Os níveis de cálcio sérico são então restaurados por diminuição da excreção de cálcio pela urina mediada por PTH e aumento da reabsorção óssea e absorção intestinal de cálcio, a última em associação com aumento da síntese de 1,25(OH)2D (calcitriol) nos túbulos renais.

Assim, as causas da hipocalcemia podem ser divididas naquelas associadas à deficiência de PTH ou resistência (tratada separadamente), e naquelas não diretamente associadas ao hipoparatiroidismo.

Tabela 1. Causas não relacionadas ao hipoparatiroidismo

	Cálcio total	Cálcio iônico	PTH	Sintomas de hipocalcemia	Manifestações ósseas	Doenças associadas
Hipoalbuminemia	Baixo	Normal	Normal	Ausentes	Não	Cirrose hepática, síndrome nefrótica, queimadura, desnutrição, sepse
Hipomagnesemia	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Não	Diuréticos, diarreia crônica, intestino curto bypass ou ressecção
Deficiência de cálcio	Baixo	Baixo	Alto	Variáveis	Raquitismo / Osteomalácia	Desnutrição grave, bypass gástrico em Y de Roux (RYGB)
Deficiência de vitamina D	Baixo	Baixo	Alto	Variáveis	Raquitismo / Osteomalácia aumento da reabsorção (diminuição da densidade)	Diminuição da exposição ao sol, obesidade, pele escura, RYGB, envelhecimento, desnutrição, doença celíaca, doenças pancreáticas, esteatorreia, drogas antiepilépticas
Hiperfosfatemia (aguda)	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Dependente da etiologia	Enemas contendo fosfato, insuficiência renal, destruição intensa de tecido (rabdomiólise ou lise tumoral)
Doença renal crônica (RFG < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Baixo	Variável	Alto	Variáveis	Hiperparatiroidismo (eventual baixo turnover)	Hipertensão grave, diabetes mellitus e outros
Síndrome da fome óssea	Baixo	Baixo	Variável	Moderada / Grave	Hiperparatiroidismo	Cura cirúrgica do hiperparatiroidismo (primário ou secundário a IRC)
Drogas antirreabsortivas (bisfosfonatos, denosumabe), calcimiméticos (cinacalcet), quelantes de cálcio (EDTA, citrato), antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), inibidores de bomba de prótons, quimioterápicos	Baixo	Baixo	Variável	Variáveis	Dependente da etiologia	Osteoporose, hiperparatiroidismo primário ou secundário, transfusão de sangue, epilepsia, úlcera péptica, neoplasias, etc.
Pancreatite aguda	Baixo	Baixo	Alto	Variáveis	Não	Abuso de álcool, cálculos na vesícula biliar

- Em condições normais, cerca de 50% do cálcio total circula ligado à albumina. Embora a hipoalbuminemia seja a causa mais comum dos baixos níveis séricos de cálcio total, não tem efeito sobre a fração de cálcio ionizado e, portanto, sem significado clínico. Assim, a medição de albumina sérica é sempre recomendada durante a investigação de hipocalcemia, juntamente com a correção dos valores totais de cálcio, que são obtidos pela adição 0,8 mg/dL para o nível de cálcio total para cada 1,0 g/dL de diminuição na albumina abaixo de 4,0 g/dL ou pela fórmula: Cálcio corrigido = Cálcio medido + [(4,0 - albumina) x 0,8].
- A hipomagnesemia grave diminui a secreção de PTH e aumenta a resistência aos efeitos do PTH no osso e rim. A ocorrência de hipomagnesemia deve ser considerada em todos os pacientes com hipocalcemia e níveis baixos ou inadequadamente normais de PTH.
- A deficiência grave de cálcio e/ou vitamina D pode estar associada a hipocalcemia e levar a hiperparatireoidismo secundário. Medição de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], a principal vitamina D armazenada no corpo, é recomendado. O metabólito ativo desta vitamina [1,25(OH)2D] tem um meia-vida plasmática curta e não reflete o status da vitamina D.
- Na pancreatite aguda, a ação da lipase gera ácidos graxos livres que quelam os sais de cálcio, resultando na deposição de cálcio no retroperitônio.
- Na hiperfosfatemia aguda, o fosfato se liga avidamente ao cálcio, levando à deposição de cálcio, principalmente no osso, mas também nos tecidos extraesqueléticos.
- Hipocalcemia é comumente encontrada em pacientes com doença renal crônica em associação com níveis baixos de 1,25(OH) Vitamina D e hiperparatireoidismo secundário.
- A síndrome da fome óssea pode ocorrer após cirurgia do hiperparatireoidismo grave, levando a hipocalcemia e hipofosfatemia devido a um rápido aumento da mineralização do esqueleto. Hipocalcemia é diretamente associada à gravidade da doença óssea e deficiência concomitante de vitamina D.
- Bifosfonatos intravenosos e denosumabe subcutâneo, agentes antirreabsortivos potentes usados para tratar a osteoporose, podem levar à hipocalcemia clínica, principalmente em pacientes com deficiência de vitamina D. Este efeito colateral de agentes antirreabsorção é mais comumente visto em estados de alta renovação óssea, como a doença óssea de Paget.
- Vários outros medicamentos podem agravar a hipocalcemia agindo por meio de diversos mecanismos e o uso concomitante deve ser avaliado em pacientes com baixos níveis de cálcio. Alguns anticonvulsivantes aceleram a quebra da vitamina D, limitando a mineralização óssea. Os inibidores da bomba de prótons e bloqueadores de H2 reduzem a produção de ácido gástrico, interferindo na absorção do cálcio. Diuréticos de alça e glicocorticóides induzem hipercalcúria; glicocorticóides também têm efeito prejudicial na ação intestinal da vitamina D. Drogas antivirais também foram associadas a um impacto negativo no cálcio, vitamina D e metabolismo ósseo.

#### Quais são as causas do hipoparatiroidismo?

Do ponto de vista funcional, hipoparatiroidismo surge de uma incapacidade das glândulas paratireoides da secreção de PTH e/ou ação prejudicada, impactando diretamente a homeostase do cálcio e fósforo.

- **A remoção ou lesão cirúrgica das paratireoides** é a principal causa do hipoparatiroidismo. Hipoparatiroidismo transitório pós-cirúrgico é comum, devido a comprometimento da paratireoide após manipulação aguda, com recuperação espontânea subsequente (até 6 meses da cirurgia).
- **Autoimunidade é considerada a segunda etiologia mais frequente** e pode ocorrer como uma endocrinopatia isolada ou como parte da síndrome poliglandular autoimune tipo 1, doença autossômica recessiva rara, caracterizada por candidíase mucocutânea, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal. Hipoparatiroidismo autoimune isolado foi relacionado a anticorpos antiparatiroides e anti-CaSR, mas o papel desses anticorpos ainda é mal caracterizado e sua mensuração, limitada a pesquisas. Na prática, outras manifestações autoimunes ajudam na identificação de hipoparatiroidismo autoimune na ausência de cirurgia.
- **Causas raras** são a infiltração neoplásica, doenças granulomatosas ou de armazenamento (Doença de Wilson e hemocromatose) ou por metais pesados, irradiação, radioiodoterapia, tireoidite de Riedel e doenças genéticas que afetam o desenvolvimento das paratireoides e/ou a produção de PTH.
- Hipoparatiroidismo também pode resultar da desregulação da secreção de PTH secundária a distúrbios da homeostase do magnésio, ou ativação anormal de CaSRs devido a causa genética ou autoimune.

**Distúrbios genéticos:** hipoparatiroidismo isolado [PTH, GCM2, SOX3], síndromes: DiGeorge, CHARGE, Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati, HDR, etc., doenças mitocondriais, hipocalcemia autossômica dominante tipo 1 [CASR] e tipo 2 [GNAS11].

- Resistência periférica à ação do PTH resultante no hipoparatiroidismo funcional é conhecido como **pseudo-hipoparatiroidismo**. Esta condição é causada por defeitos na sinalização de PTH pós-receptor e é caracterizada em testes laboratoriais por hipocalcemia e hiperfosfatemia na presença de PTH elevado em pacientes com função renal normal. A produção de PTH é normal e o distúrbio bioquímico resultante da resistência hormonal (hipocalcemia e hiperfosfatemia) estimula o aumento do PTH. No pseudo-hipoparatiroidismo, defeitos no gene GNAS, mutações inativadoras da subunidade alfa da proteína G estimuladora, interferem na sinalização de PTH em tecidos-alvo periféricos, particularmente nos rins. Outros defeitos moleculares (por exemplo, na metilação GNAS) ou em outros mediadores de sinalização de PTH (por exemplo, PRKAR1A) também podem causar pseudo-hipoparatiroidismo.

O hipoparatiroidismo é um distúrbio raro com uma prevalência estimada de 0,25 por 1.000 indivíduos. Não há dados consistentes sobre a prevalência de hipoparatiroidismo permanente após cirurgia. O risco de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico deve ser considerado mediante cirurgias de tireoide/paratiroides, junto com a extensão do procedimento. A manutenção de paratiroides intactas é o fator mais importante na prevenção do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico. Conhecimento de anatomia e técnicas de autotransplante das paratiroides podem minimizar o risco. O uso de dosagens PTH perioperatório pode ser útil na previsão do risco de hipocalcemia em pacientes submetidos à tireoidectomia. No entanto, o protocolo deve ser estabelecido de acordo com a experiência de cada instituição.

### Como o hipoparatiroidismo é diagnosticado?

O diagnóstico de hipoparatiroidismo deve levar em consideração a presença de quadros clínicos sugestivos, história de cirurgia ou irradiação cervical, condições autoimunes concomitantes ou manifestações sindrômicas. O exame físico deve incluir a inspeção da região cervical em busca de sinais de cirurgia prévia e avaliação dos sinais de Chvostek e Trousseau, que sugerem hipocalcemia. A gravidade dos sintomas depende da duração e intensidade da hipocalcemia. Os sintomas mais frequentes de hipocalcemia aguda são parestesias, cólicas, dor e fraqueza muscular. Na hipocalcemia grave, convulsões, tetania, papiledema e laringoespasmos podem ser manifestações.

**A avaliação laboratorial** deve incluir cálcio sérico total corrigido para albumina, PTH, fósforo, magnésio, creatinina e 25 (OH)D, além de cálcio urinário de 24 horas. Embora o cálcio ionizado seja a fração de cálcio fisiologicamente ativa, sua medição requer cuidado pré-analítico. Na clínica prática, a alternativa mais confiável é a determinação do cálcio total corrigido para albumina. O diagnóstico de hipocalcemia é estabelecido na presença de níveis de cálcio abaixo da faixa normal, mas no hipoparatiroidismo, geralmente estão abaixo de 7,5 mg/dL. Os valores de PTH intacto são baixos ou indetectáveis. Na presença de hipocalcemia, valores abaixo 20 ng/mL são diagnósticos de hipoparatiroidismo. A medição do PTH requer alguns cuidados com a coleta e armazenamento. Níveis de fósforo no hipoparatiroidismo crônico geralmente aumentam, mas na presença de síndrome da fome óssea concomitante, podem estar dentro do intervalo normal ou diminuídos. Dosagem de magnésio é importante para descartar hipoparatiroidismo funcional. A determinação da creatinina sérica e de 25 (OH)D são úteis no acompanhamento. Na presença de função renal normal, o cálcio em urina de 24 horas reflete a ingestão. É importante monitorar a ocorrência de hipercalcúria (cálcio urinário > 4 mg/kg/dia), devido à ausência de PTH durante tratamento com cálcio e vitamina D.

O diagnóstico etiológico do hipoparatiroidismo não cirúrgico é um desafio. Até o momento nenhum autoanticorpo foi padronizado para este propósito na prática clínica. O diagnóstico de hipocalcemia autossômica dominante através da análise molecular de CaSR é importante durante a gestão desta condição, para prevenir nefrolitíase / nefrocalcinose.

Edição 08. Agosto/2021  
Assessoria Médica – Lab Rede

### Referência

Maedo SS et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62/1. DOI: 10.20945/2359-3997000000015