



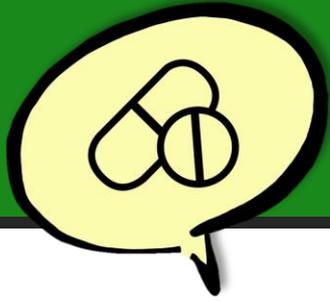
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informações sobre Medicamentos
Prof. Dr. Gabriel Rodrigues Martins de Freitas



HIPOPARATIREOIDISMO

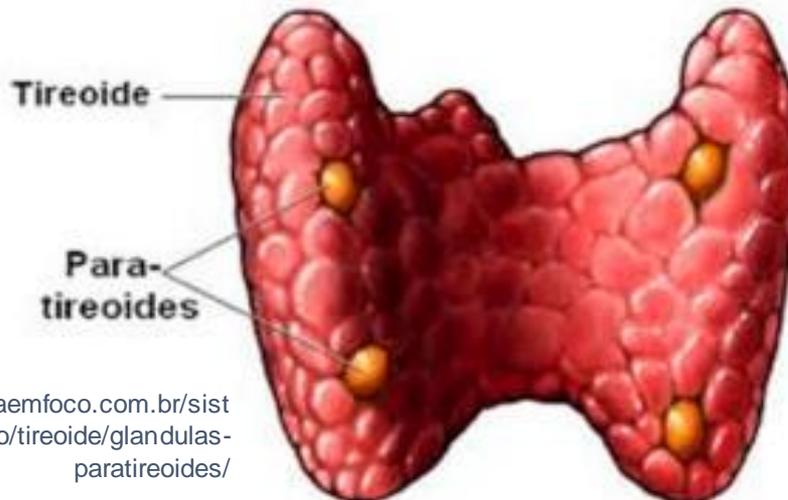
VITÓRIA REGINA VENTURA NUNES

João Pessoa – PB
2021

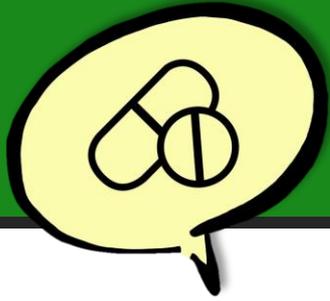


Introdução

- Distúrbio endócrino raro caracterizado pela baixa ou ausência da produção do hormônio da paratireoide (PTH).
- ↳ Proporcionas níveis de cálcio sérico baixo e fósforo sérico aumentado levemente.

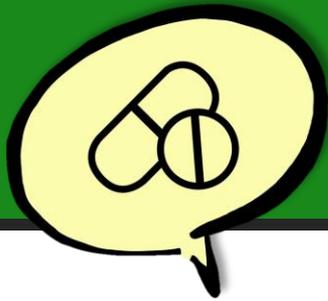


<https://www.anatomiaemfoco.com.br/sistema-endocrino/tireoide/glandulas-paratireoides/>



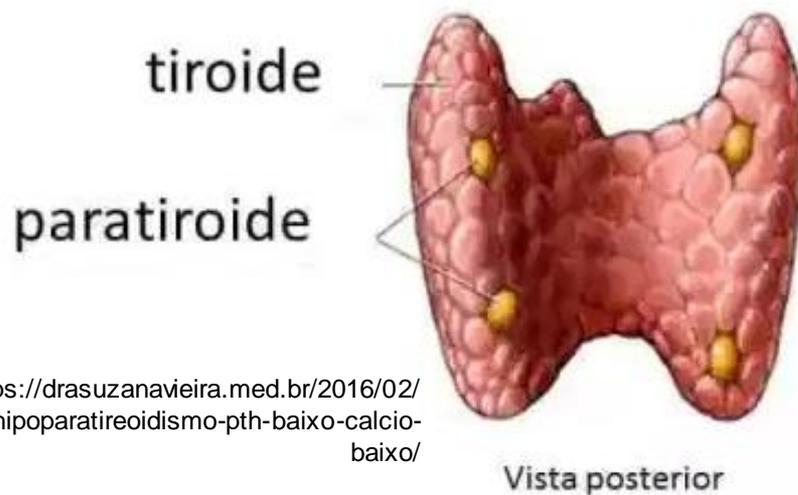
Introdução

- Prevalência estimada de 0,25 por 1.000 indivíduos.
- Frequente após lesão da glândula paratireoide e remoção inadvertida da paratireoide.
 - ↳ Hipoparatiroidismo transitório é cerca de 20 vezes mais frequente que o definitivo.

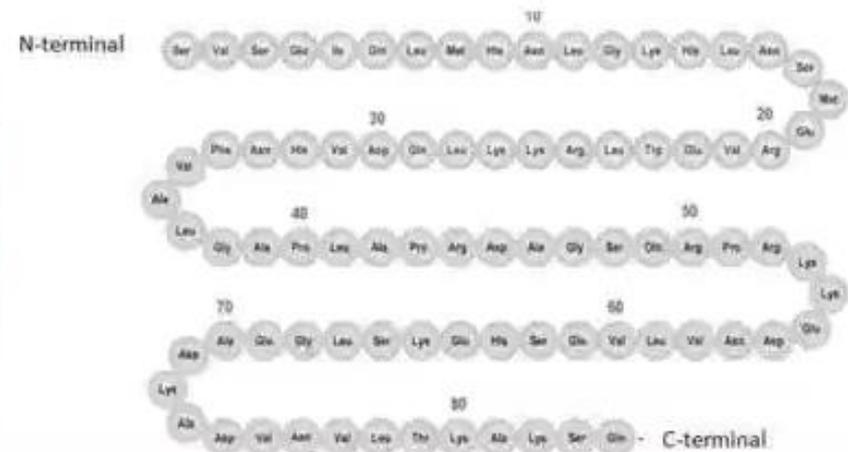


Aspectos gerais

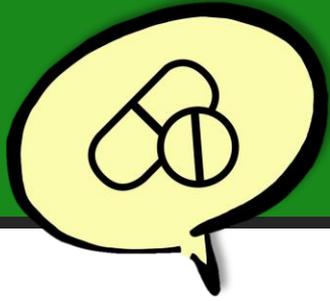
- O PTH é responsável pelo controle dos níveis circulantes de cálcio e fósforo no sangue por meio de seus efeitos diretos nos rins e nos ossos.



<https://drasuzanaveira.med.br/2016/02/11/hipoparatireoidismo-ptb-baixo-calcio-baixo/>

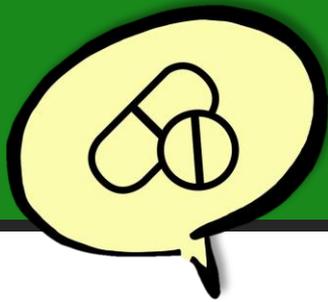


Estrutura do PTH com 84 aminoácidos



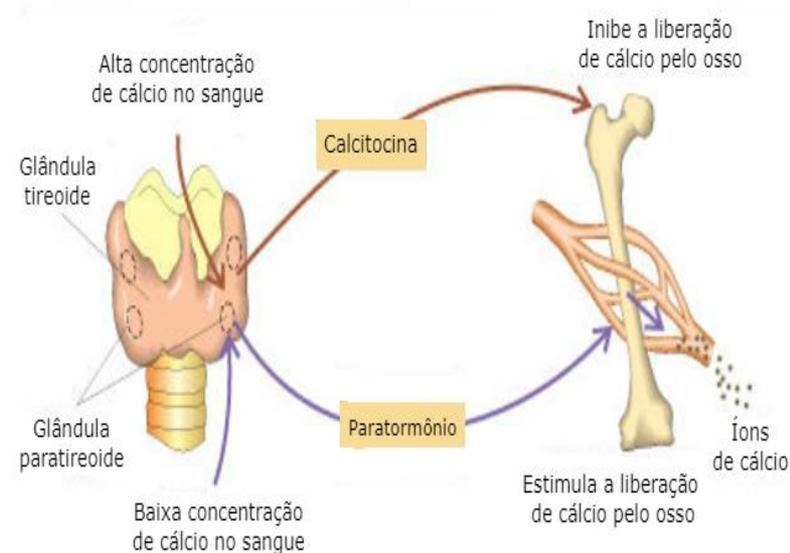
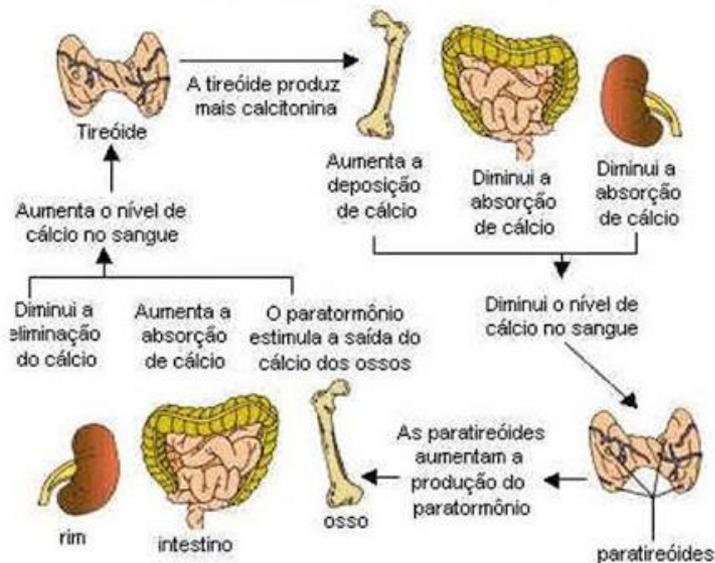
Aspectos gerais

- O PTH é responsável pelo controle dos níveis circulantes de cálcio e fósforo no sangue por meio de seus efeitos diretos nos rins e nos ossos.
- No hipoparatiroidismo, níveis reduzidos de PTH levam a problemas nos músculos, dentes e terminações nervosas.

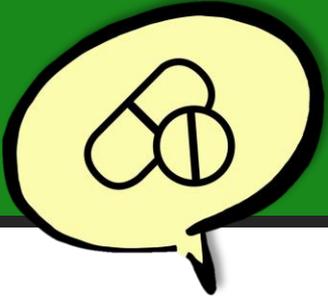


Aspectos gerais

➔ Nas condições fisiológicas, o PTH atua em conjunto com o calcitrol para manter as concentrações de cálcio:

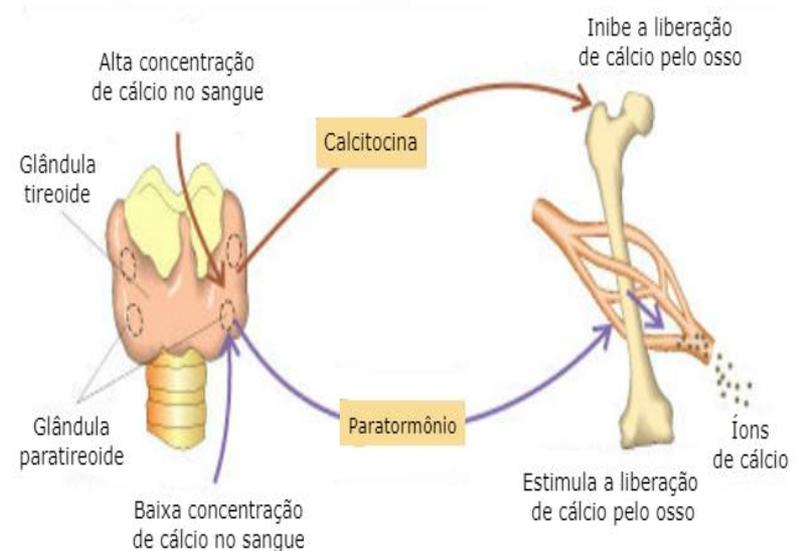
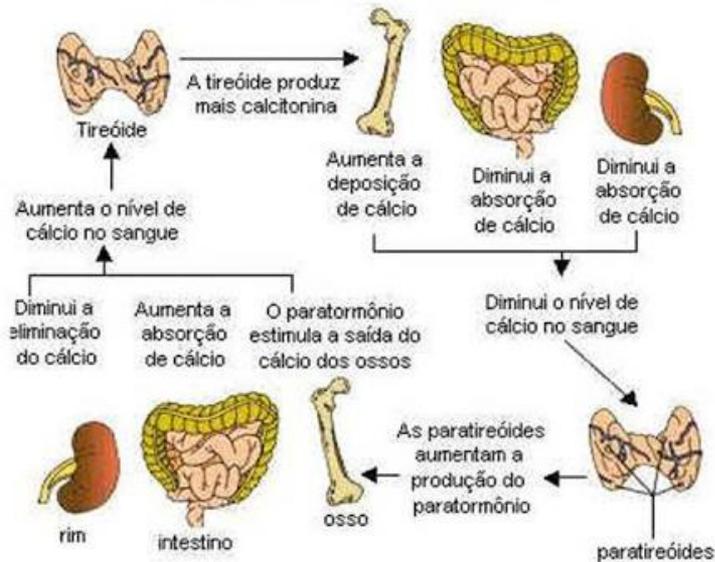


<https://www.todamateria.com.br/hormonios/> <https://uiasuzanaveira.med.br/2016/02/11/hipoparatiroidismo-ptb-baixo-calcio-baixo/>



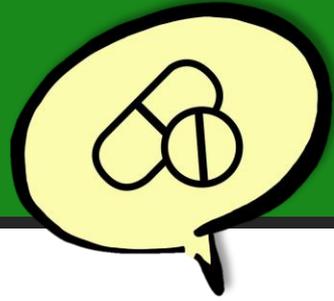
Patogênese

→ O magnésio tem um papel complexo no controle da secreção e ação do PTH.



<https://www.todamateria.com.br/hormonios/>

<https://uiasuzanaveira.med.br/2016/02/11/hipoparatiroidismo-ptb-baixo-calcio-baixo/>



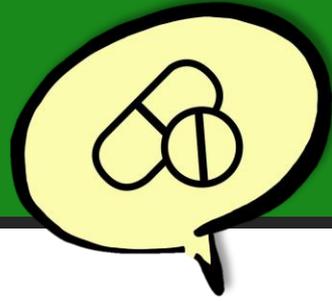
Patogênese

➔ Nas condições patológicas, os níveis inadequadamente baixos de PTH em relação à concentração sérica de cálcio, levam:

- Diminuição da reabsorção tubular renal de cálcio ($TmCa$).
- Aumento da reabsorção tubular renal de fosfato (TmP).
- Diminuição da absorção de cálcio

HIPOCALCEMIA

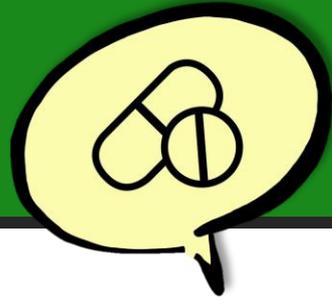
HIPERFOSFATEMIA
LEVE



Etiologia

- Do ponto de vista funcional, o hipoparatiroidismo surge de uma incapacidade das glândulas paratireoides em secretar PTH.

- - Pseudo-hipoparatiroidismo,
 - Hipoparatiroidismo pós-cirúrgico,
 - Formas genéticas e autoimunes de hipoparatiroidismo,
 - Hipoparatiroidismo devido à desregulação da secreção de PTH por distúrbios relacionados ao magnésio,
 - Hipoparatiroidismo devido ao tratamento extensivo contra câncer e outros.

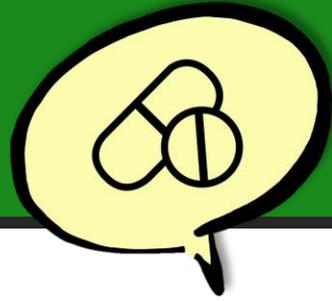


Etiologia

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

Resultante da resistência periférica à ação do PTH, Essa condição é causada por defeitos genéticos na sinalização do PTH pós-receptor, caracterizada em exames laboratoriais por hipocalcemia e hiperfosfatemia na presença de níveis elevados de PTH em pacientes com função renal normal.

Os principais defeitos genéticos que causam pseudo-hipoparatiroidismo são mutações inativadoras da subunidade alfa da proteína G estimuladora, codificada pelo *GNAS* gene.



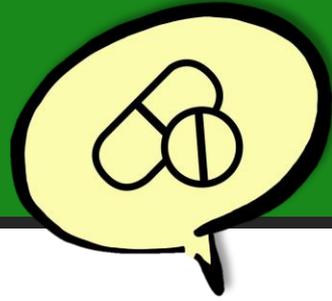
Etiologia

HIPOPARATIREOIDISMO PÓS-CIRÚRGICO

A manipulação cirúrgica da região cervical anterior realizadas para condições benignas e malignas é a causa mais frequente de hipoparatiroidismo, correspondendo a 75% dos casos da forma adquirida da doença.

O hipoparatiroidismo permanente é diagnosticado quando tal situação persiste 6 ou 12 meses após um procedimento cirúrgico cervical, já o transitório persiste por no máximo 6 meses.

Fatores de risco: o estado pré-operatório de vitamina D baixo, bócio retroesternal ou tireoidite de Hashimoto.



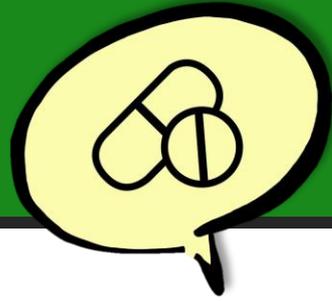
Etiologia

FORMAS GENÉTICAS DE HIOPARATIREOIDISMO

As formas genéticas de hipoparatiroidismo ocorrem como parte de síndromes ou como uma endocrinopatia solitária não sindrômica chamada hipoparatiroidismo isolado.

Defeitos moleculares que causam hipoparatiroidismo isolado: mutações no gene PTH, fator de transcrição *GCM2*, *CASR* e *SOX3*. Essas formas podem ser herdadas como distúrbios ligados ao cromossomo X.

As síndromes estabelecidas que causam hipoparatiroidismo são a síndrome de polendocrinopatia autoimune tipo 1, síndrome de DiGeorge 1 e 2, síndrome de hipoparatiroidismo-surdez-displasia renal e síndrome de Kenny-Caffey tipo 1 e 2.



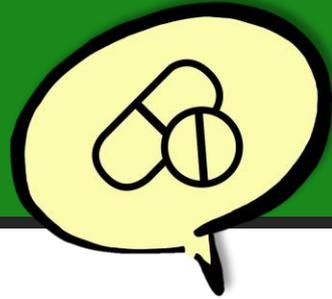
Etiologia

FORMAS AUTOIMUNES DE HIOPARATIREOIDISMO

A agressão autoimune às paratireoides pode ocorrer como uma endocrinopatia isolada ou como parte da síndrome poliglandular autoimune tipo 1.

O hipoparatiroidismo autoimune isolado tem sido relacionado a anticorpos antiparatiroides e anti-CaSR, mas o papel patogênico desses anticorpos ainda é pouco caracterizado.

A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene *AIRE*, caracterizada principalmente por candidíase mucocutânea, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal.



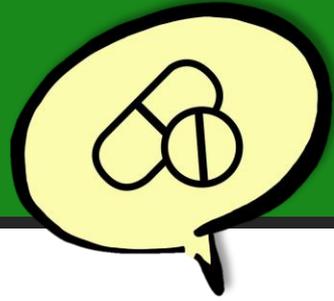
Etiologia

HIOPARATIREOIDISMO DEVIDO À DESREGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PTH

Relacionadas principalmente aos distúrbios de magnésio, visto que esse íon participa de ambos os processos de secreção e ação do PTH.

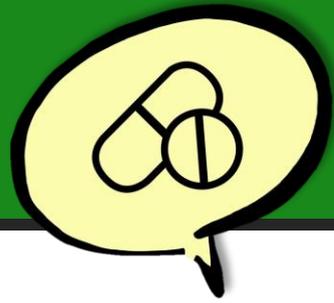
Depleção crônica de magnésio causam hipocalcemia com níveis de PTH inadequadamente normais ou abertamente baixos.

A hipermagnesemia grave diminui a secreção de PTH, o que leva à hipocalcemia, uma vez que o magnésio pode ativar CaSRs e suprimir a secreção de PTH. A hipomagnesemia também resulta em resistência do tecido alvo aos efeitos do PTH, em particular, nos túbulos renais e nos ossos.



Manifestações clínicas:

- Os sintomas de hipoparatireoidismo se correlacionam fortemente com a agudeza do cálcio sérico baixo, bem como com o nível absoluto.
- Em casos leves de hipoparatireoidismo, pode não haver nenhum sintoma.
- Paciente com hipoparatireoidismo crônico desde a infância pode se adaptar a níveis baixos de cálcio e permanecer assintomático.



Manifestações clínicas:

- Os sintomas se desenvolvem quando o cálcio sérico corrigido para a albumina é inferior a 7,5-8,0 mg/dL. Os sintomas mais comuns são:



Dormência e formigamento das extremidades e região perioral.

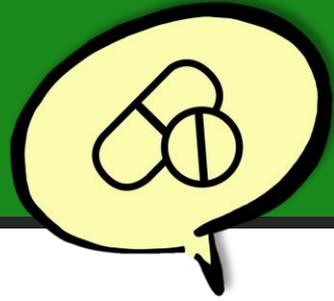


Caibra muscular



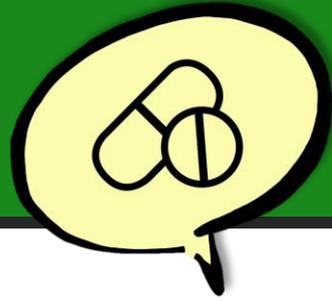
Fadiga

- Outros sintomas e sinais dependem da etiologia.



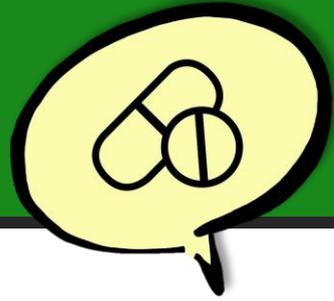
Manifestações clínicas:

- A hipocalcemia tem um impacto profundo no cérebro, músculos e rins.
- Pode causar:
 - Calcificações nos gânglios da base.
 - Cãibras musculares envolvendo a parte inferior das costas, pernas e pés.
 - Paraplegia espástica, ataxia, disfagia e disartria.



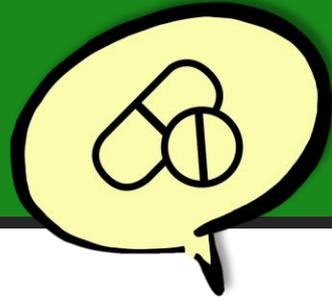
Manifestações clínicas:

- A hipocalcemia tem um impacto profundo em um grande número de tecidos e sistemas orgânicos, incluindo o cérebro, músculos e rins.
- Pode causar:
 - Instabilidade emocional, ansiedade, depressão, confusão, alucinações e psicose.
 - Desenvolver insuficiência cardíaca congestiva.
 - A hipocalcemia crônica está associada a catarata ocular, dentição anormal e pele seca, inchada e áspera.



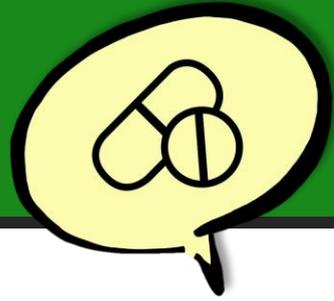
Manifestações clínicas:

- A hiperfosfatemia é responsável, pela mineralização ectópica e consequências clínicas nos tecidos moles dos órgãos vasculares, nervosos, renais e outros que podem prejudicar sua função permanentemente.
- Formação de cálculos renais e nefrocalcinose.



Manifestações clínicas:

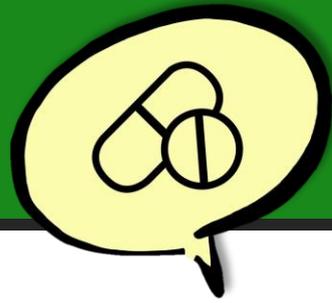
- Casos graves quando os níveis de cálcio caem muito rapidamente ou ficam muito baixos, podem ocorrer:
- Convulsões;
 - Distúrbios do ritmo cardíaco;
 - Insuficiência cardíaca congestiva refratária;
 - Tetania;
 - Espasmo dos músculos das vias respiratórias, causando respiração ruidosa.



Manifestações clínicas:

Complicações:

- • Crescimento atrofiado;
 - Desenvolvimento mental lento em crianças;
 - Depósitos de cálcio no cérebro, que podem causar problemas de equilíbrio e convulsões;
 - Visão turva devido à catarata.
- Uma vez que ocorram complicações irreversíveis, o tratamento não é capaz de melhorá-los.



Diagnóstico

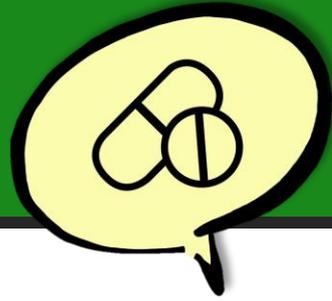
→ Deve levar em consideração:

Exames laboratoriais;

A presença de manifestações clínicas sugestivas;

História de cirurgia ou irradiação cervical;

Fatores que podem sugerir a etiologia da doença, como condições autoimunes concomitantes ou manifestações sindrômicas.



Diagnóstico

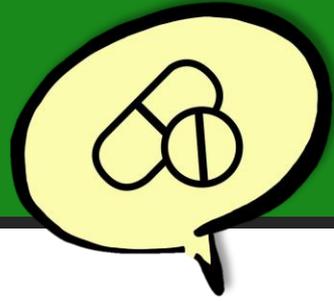
Clínico:

As manifestações clínicas decorrentes da hipocalcemia.

A presença de aumento da excitabilidade neuromuscular avaliada no exame clínico pela presença dos sinais de Trousseau e Chvostek.

A história de cirurgia cervical ou presença de cicatriz de tireidectomia no pescoço.

A presença de insuficiência adrenal ou de candidíase mucocutânea crônica sugere o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo I.



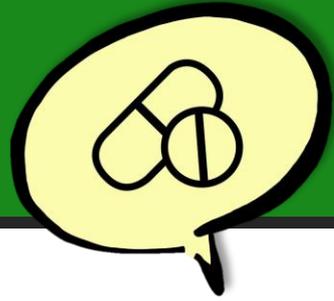
Diagnóstico

Clínico:

As manifestações clínicas da hipocalcemia aguda incluem espasmos musculares, tetania e convulsões.

O eletrocardiograma com alterações da repolarização ventricular e aumento do intervalo QT.

As manifestações clínicas do hipoparatiroidismo crônico (catarata, calcificação em núcleos da base no sistema nervoso central e retardo mental).



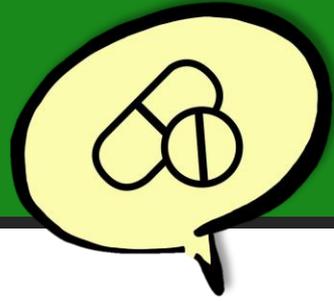
Diagnóstico

Laboratorial:

A avaliação inicial deve ser feita com dosagem de cálcio total ou iônico.

Para correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido para a albumina no soro.

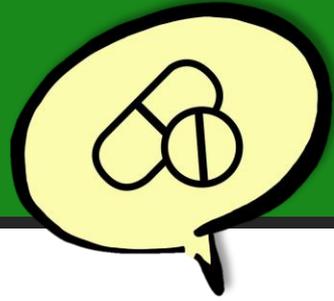
Após identificação de hipocalcemia, dosagens de PTH, fósforo e magnésio no soro e calciúria em 24 horas devem ser solicitadas.



Diagnóstico

Laboratorial:

- São incluídos no protocolo brasileiro os pacientes com diagnóstico laboratorial de hipoparatiroidismo definido com:
- Cálcio total corrigido para albumina menor que 8 mg/dL ou cálcio iônico menor que 4 mg/dL;
 - PTH sérico menor que 30 pg/mL;
 - Fósforo maior de 5,0 mg/dL.



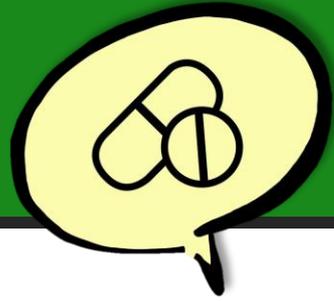
Diagnóstico

Laboratorial:

→ O diagnóstico etiológico é bastante específico e importante, principalmente nos casos de hipoparatiroidismo não cirúrgico.

Pseudohipoparatiroidismo:

- Dosagem sérica de cálcio total corrigido para albumina menor que 8 mg/dL ou cálcio iônico menor que 4 mg/dL.
- Fósforo maior que 5 mg/dL.
- PTH normal ou aumentado.



Diagnóstico

→ Outras investigações possíveis:

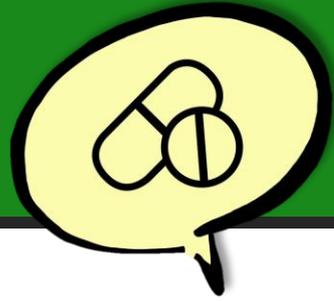
Concentração de 1,25-dihidroxitamina D3: para excluir a deficiência de vitamina D como causa de hipocalcemia.

Ecocardiograma: anormalidades cardíacas (na síndrome de DiGeorge).

Ultra-som renal: procurando cálculos renais.

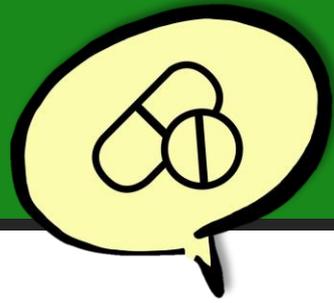
Estudos genéticos.

Varredura de ressonância magnética do cérebro: calcificação dos gânglios da base (sinal de um estado hipocalcêmico de longa data).



Tratamento:

- O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e minimizar as complicações.
- O tratamento padrão do hipoparatiroidismo é feito com a associação da suplementação com cálcio e vitamina D, geralmente na forma de calcitriol ou alfacalcidol.
- Pacientes com hipoparatiroidismo geralmente precisam de suplementos modestos de magnésio.

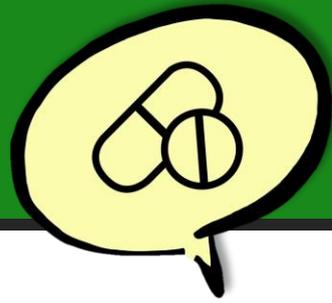


Tratamento:

- O hipoparatiroidismo é a última doença de deficiência endócrina clássica para a qual o tratamento com o hormônio ausente não é a terapia padrão.
- Em 2015 a FDA aprovou a injeção uma vez ao dia do hormônio da paratireóide (Natpara).



<https://www.pharmacytimes.com/view/rx-product-news-june-2015>



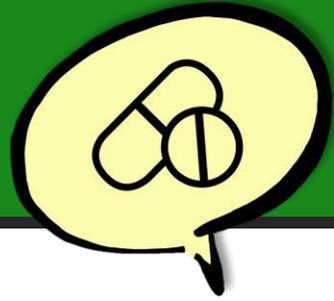
Tratamento:

- ➔ O hipoparatiroidismo é a última doença de deficiência endócrina clássica para a qual o tratamento com o hormônio ausente não é a terapia padrão.
- ➔ No protocolo brasileiro o PTH recombinante não está recomendado, por não apresentar superioridade em relação ao tratamento padrão.



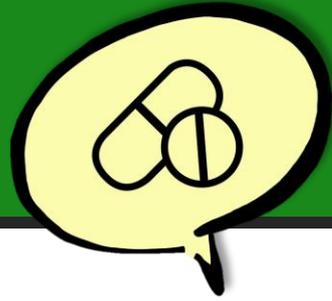
<https://www.natpara.com/hcp/pdf/natpara-dosing-and-administration-guide.pdf>

(Actual size)



Tratamento:

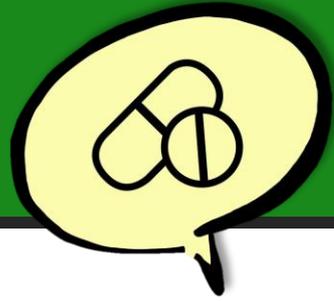
- O hipoparatiroidismo associado à hipocalcemia grave:
- Deve ser tratado emergencialmente, a nível hospitalar, com administração intravenosa de gliconato ou cloreto de cálcio.
 - O tratamento de manutenção consiste na correção da calcemia pela administração de cálcio e vitamina D sintética por via oral.



Tratamento:

Fármacos utilizados:

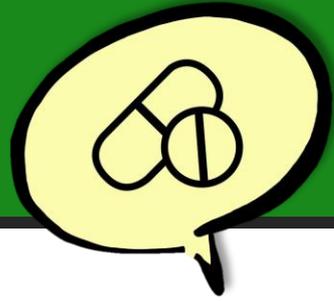
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 200 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg de cálcio + 400 UI
- Fosfato de cálcio tribásico + colecalciferol: comprimidos de 600 mg de cálcio + 400 UI



Tratamento:

Monitoramento:

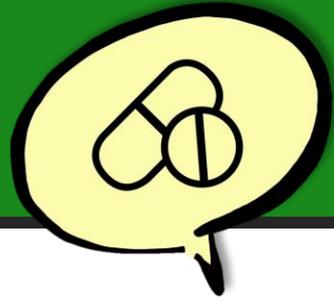
- O objetivo do tratamento é manter o cálcio total no soro corrigido para albumina no limite inferior da normalidade, isto é, entre 8 e 8,5 mg/dL.
- ↳ Tentativas de manter o cálcio em níveis mais elevados geralmente não trazem benefício e ocasionam hipercalcúria.



Hipoparatiroidismo

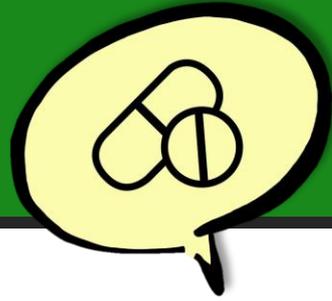
Monitoramento:

- No início do tratamento, sugere-se que os exames sejam feitos com periodicidade de 7 a 14 dias, sendo o intervalo das consultas espaçado progressivamente.
- Quando as doses dos medicamentos estiverem ajustadas, o acompanhamento pode ser feito a cada 3 a 6 meses.



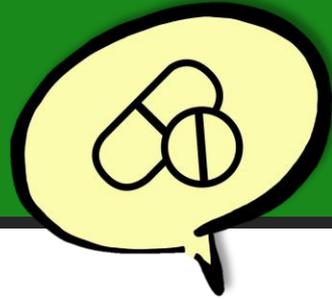
Considerações finais

- Em conclusão, o hipoparatiroidismo é uma doença endócrina rara, mas bastante frequentemente devido a danos cirúrgicos nas glândulas paratireoides.
- É notável a importância do diagnóstico e identificação de fatores de risco da doença em seu estágio inicial para o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado a fim de melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



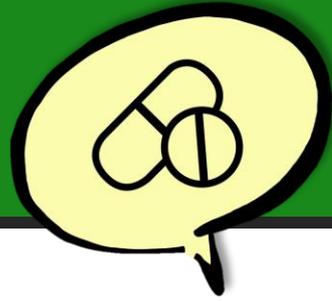
Referências

- MAEDA, Sergio Setsuo et al. Diagnóstico e tratamento do hipoparatiroidismo: uma declaração de posicionamento da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo. **Arquivos de Endocrinologia e Metabolismo** [online], v. 62, n. 1, pp. 106-124, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000015>>. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- SHOBACK, Dolores M. et al. Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 6, pp. 2300-2312, 1 de junho de 2016, Pages 2300-2312, Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3909>> Acesso em 04 de agosto de 2021.
- BILEZIKIAN, John P. et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. **J Bone Miner Res**, v. 26, n. 10, pp. 2317-2337, 2 de agosto de 2011. Disponível em: <<https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.483#>>. Acesso em 04 de agosto de 2021.



Referências

- ABATE, Ejigayehu G; CLARKE, Bart L. Review of Hypoparathyroidism. **Frontiers in endocrinology**, v. 7, 16 de janeiro de 2017. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2016.00172/full>>. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- HYPOPARATHYROIDISM. **Harvard Health Publishing**, 2 de janeiro de 2019. Disponível em :https://www.health.harvard.edu/a_to_z/hypoparathyroidism-a-to-z. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- GONZALEZ-CAMPOY, Joseph Michael. Hypoparathyroidism. **Medscape**, 28 de agosto de 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/122207-overview>. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- BOLLERSLEV, Jens et al. Hypoparathyroidism, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 6, pp. 30-40, 1 de junho de 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/6/39A/2536706>. Acesso em 04 de agosto de 2021.



Referências

- HYPOPARATHYROIDISM. **Drugs.com**, 2 de dezembro de 2020. Disponível em:<https://www.drugs.com/mcd/hypoparathyroidism>. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- ABOUT Hypoparathyroidism. **National Institutes of Health US**, 26 de junho de 2019. Disponível em:<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/hypopara/conditioninfo>. Acesso em 04 de agosto de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº450, de 29 de abril de 2016**. Brasília, 2016.



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Informações sobre Medicamentos
Prof. Dr. Gabriel Rodrigues Martins de Freitas



HIPOPARATIREOIDISMO

VITÓRIA REGINA VENTURA NUNES
vitoriareginaventura@gmail.com

João Pessoa – PB
2021