

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA  
Mestrado

**UTILIDADE DA ULTRA-SONOGRAFIA E CINTILOGRAFIA DA  
PARATIREÓIDE NO DIAGNÓSTICO DO  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

**CRISTINA KAROHL**

Porto Alegre

1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: NEFROLOGIA  
Mestrado

**UTILIDADE DA ULTRA-SONOGRAFIA E CINTILOGRAFIA DA  
PARATIREÓIDE NO DIAGNÓSTICO DO  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM PACIENTES COM  
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE**

**CRISTINA KAROHL**

Dissertação de Mestrado apresentada como  
Requisito para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas: Nefrologia.

Orientador: Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros

Porto Alegre

1998

**À MINHA FAMÍLIA**

## **AGRADECIMENTOS**

Meus agradecimentos a todos que colaboraram para a realização deste estudo, e, de modo especial,

- ao Prof. Dr. Elvino José Guardão Barros que foi sempre um amigo e responsável pela orientação desta dissertação,
- à Dra. Vanda Jorgetti, pelo ensino das análises das biópsias ósseas, por seu apoio e pelo carinho que recebia no Laboratório de Nutrição e Doenças Metabólicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
- à Luciene Machado dos Reis, pela sua disponibilidade e ensino das técnicas de processamento das biópsias ósseas no Laboratório de Nutrição e Doenças metabólicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,
- à Dra. Sandra Genro, por seu apoio e disponibilidade nas realizações das ultrasonografias da paratireóide,
- ao Dr. Cesar Santos, pela realização e auxílio nas interpretações das cintilografias com Tc-99m-sestamibi de paratireóide,
- ao Prof. Dr. Carlos Alberto Prompt, pela oportunidade e pelo incentivo no estudo das doenças ósseas renais,

- 
- à enfermagem do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que tantas vezes auxiliaram nas coletas de sangue e nas realizações das biópsias ósseas, em especial às enfermeiras Adriana Tessari, Maria Conceição Proença, Cássia Morsch dos Santos e Laura Helena Ilha,
  - aos residentes do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio nos procedimentos das biópsias ósseas,
  - ao Prof. Dr. Cesar Costa, pelo apoio e pela leitura crítica deste estudo, e, principalmente, pelo modelo de postura de professor e médico,
  - aos funcionários do Laboratório de Nutrição e Doenças Metabólicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo auxílio nos cortes das biópsias ósseas,
  - ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, pelo apoio e oportunidade para realizar este curso,
  - à Zuleica Santos, pela formatação final,
  - à minha família, pelo estímulo dedicado à minha formação e pelo incentivo em todas as etapas da minha vida.

# SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	
<b>RESUMO</b> .....	
<b>ABSTRACT</b> .....	
<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	
1.1 – INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA .....	
1.2 – METABOLISMO MINERAL .....	
1.3 – OSTEODISTROFIA RENAL .....	
1.3.1 – Hiperparatireoidismo secundário .....	
1.3.2 – Doenças de baixo remodelamento ósseo .....	
1.3.2.1 – <i>Osteomalácia</i> .....	
1.3.2.2 – <i>Doença óssea adinâmica</i> .....	
1.3.3 – Doença óssea mista .....	
1.4 – MÉTODOS DE IMAGENS DA PARATIREÓIDE .....	
1.4.1 – Cintilografia da paratireóide com Tc-99m-sestamibi .....	
1.4.2 – Ultra-sonografia da paratireóide .....	
<b>2 – OBJETIVOS</b> .....	
2.1 – OBJETIVO GERAL.....	
2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	

---

---

<b>3 - PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	
3.1 – PACIENTES .....	
3.2 – MÉTODO .....	
3.2.1 – Avaliação clínica .....	
3.2.2 – Avaliação laboratorial .....	
3.2.3 – Ultra-sonografia da paratireóide .....	
3.2.4 – Cintilografia da Paratireóide .....	
3.2.5 – Histomorfometria óssea .....	
3.2.5.1 – <i>Procedimento da biópsia óssea</i> .....	
3.2.5.2 – <i>Processamento da biópsia óssea</i> .....	
3.2.5.3 – <i>Interpretação da biópsia óssea</i> .....	
3.2.6 – Análise estatística .....	
<b>4 – RESULTADOS</b> .....	
4.1 – DESCRIÇÃO DA AMOSTRA .....	
4.2 – TESTES DE IMAGEM .....	
4.2.1 – Avaliação clínica .....	
4.2.2 – Avaliação laboratorial .....	
4.2.3 – Histomorfometria óssea .....	
4.2.4 – Sensibilidade e especificidade dos métodos de imagem e dos níveis séricos do PTHi .....	
<b>5 – DISCUSSÃO</b> .....	
<b>6 – CONCLUSÃO</b> .....	
<b>7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	
<b>8 – ANEXOS</b> .....	

## LISTA DE ABREVIATURAS

Aj.AR: Taxa de formação óssea corrigida

Al: Superfície coberta por alumínio

AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico

BFR/BS: Taxa de Formação óssea

BV/TV: Volume ósseo

CaR: receptor sensor de cálcio

CAPD: Diálise peritoneal ambulatorial contínua

DA: Doença óssea adinâmica

DM: Doença óssea mista

DNA: Ácido desoxiribonucléico

DPI: Diálise peritoneal intermitente

ES/BS: Superfície reabsortiva

FA: Fosfatase alcalina

FB/V: Fibrose

HPT: Hiperparatireoidismo secundário

I: Iodo

MAR: Taxa de aposição mineral

MLT: Intervalo de tempo para mineralização



MS/BS: Superfície mineralizante

MIBI: Sestamibi

Ob.S/BS: Superfície osteoblástica

Oc.S/BS: Superfície osteoclástica

OM: Osteomalácia

OS/BS: Superfície osteóide

O.th: Espessura osteóide

OV/BV: Volume osteóide

PTH: Hormônio da paratireóide

PTHi: Fração intacta do hormônio da paratireóide

RNA<sub>m</sub>: Ácido ribonucléico mensageiro

Tc-99m-sestamibi: Tecnécium 99m-sestamibi

Tl: Tálum

VDR: Receptor da vitamina D

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Biópsia óssea: hiperparatireoidismo secundário.....
- FIGURA 2 - Biópsia óssea: osteomalácia .....
- FIGURA 3 - Biópsia óssea: doença óssea adinâmica.....
- FIGURA 4 - Biópsia óssea com marcação para alumínio .....
- FIGURA 5 - Ultra-sonografia da paratireóide positiva .....
- FIGURA 6 - Cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi positiva .....

## LISTA DE TABELAS

- TABELA 1 – Resultados das biópsias ósseas, análise histomorfométrica estática e dinâmica, nível sérico do PTHi e nível sérico da fosfatase alcalina .....
- TABELA 2 – Resultados da ultra-sonografia e da cintilografia da paratireóide com parâmetros bioquímicos .....
- TABELA 3 – Relação entre ecografia e cintilografia de paratireóide e parâmetros de histomorfometria óssea .....
- TABELA 4 – Detecção de glândulas da paratireóide aumentadas por ultra-som e por cintilografia nos diferentes tipos de lesões ósseas .....
- TABELA 5 – Níveis médios de PTHi em relação às doenças ósseas e resultados dos exames de imagens .....
- TABELA 6 – Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos métodos de imagens e dos níveis séricos de PTHi para doença óssea do hiperparatireoidismo secundário e doença mista .....
- TABELA 7 – Relação entre métodos de imagem das glândulas da paratireóide com diferentes níveis de PTHi .....

## RESUMO

A osteodistrofia renal é uma complicação comum da insuficiência renal crônica. A biópsia óssea continua sendo o melhor método para o diagnóstico das doenças ósseas metabólicas. O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade da ultra-sonografia e da cintilografia com Tc-99m-sestamibi da paratireóide, como métodos diagnósticos não invasivos em pacientes com osteodistrofia renal em hemodiálise. Foram investigados 30 pacientes com insuficiência renal crônica, em tratamento com hemodiálise por no mínimo 6 meses, com sintomas e/ou com alterações bioquímicas sugestivas de doença óssea renal, sendo 19 mulheres e 11 homens, com média de idade de  $43,9 \pm 9,17$  anos. Quinze pacientes (50%) apresentaram diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário, 5 (16,7%) de doença óssea mista, 3 (10%) de osteomalácia e 3 (10%) de doença óssea adinâmica. Glândulas aumentadas da paratireóide foram observadas em 12 (40%) pacientes na ultra-sonografia e em 15 (50%) na cintilografia com Tc-99m-sestamibi. O grupo de pacientes com glândulas aumentadas da paratireóide na ultra-sonografia, comparado com o grupo com glândulas não detectadas, apresentaram níveis séricos de PTHi aumentados ( $1536,6 \pm 881,8$  x  $811,7 \pm 705,5$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) e níveis séricos de albumina menores ( $3,69 \pm 0,24$  x  $4,03 \pm 0,44$  g/dl,  $p < 0,05$ ). Todos os pacientes com níveis séricos de PTHi inferiores a 280 pg/ml apresentaram ecografias da paratireóide com resultados normais. Nove de 12 pacientes (83,3%), com ultra-sonografia com glândulas aumentadas da paratireóide,

---

apresentavam níveis de PTHi superiores a 720 pg/ml. Ultra-sonografia mostrando glândulas aumentadas da paratireóide apresentou uma sensibilidade de 50%, uma especificidade de 66% e um valor preditivo positivo de 83% para o diagnóstico de doenças de alto remanejamento ósseo. Em relação aos resultados das cintilografias de paratireóide com Tc-99m-sestamibi, não houve diferenças nas médias dos níveis de PTHi entre os pacientes com ou sem glândulas aumentadas da paratireóide, assim como para os outros exames bioquímicos. Quando comparado aos níveis de PTHi, 2 pacientes apresentaram resultados positivos na cintilografia com PTHi inferior a 280 pg/ml e 8 (53,4%) acima de 720 pg/ml. Semelhante aos resultados das ultra-sonografias, a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo da cintilografia para o diagnóstico das doenças de alto remodelamento ósseo foram baixos, 50%, 33% e 71%, respectivamente. Podemos concluir que a ultra-sonografia e a cintilografia com Tc-99m-sestamibi da paratireóide não foram bons métodos para o diagnóstico de doenças ósseas com alto remodelamento, no entanto, a ultra-sonografia da paratireóide foi superior a cintilografia com Tc-99m-sestamibi na detecção de glândulas aumentadas, sugerindo ser um marcador mais útil de gravidade em pacientes sintomáticos com hiperparatireoidismo secundário severo.

## **ABSTRACT**

Renal osteodystrophy is a common complication in patients with chronic renal failure. Bone biopsy is a superior diagnosis method of metabolic renal disease. The aim of the present study was to assess the utility of parathyroid ultrasonography and Tc-99m sestamibi scintigraphy as non-invasive techniques in patients with renal osteodystrophy in hemodialysis. We investigated 30 patients with chronic renal failure in hemodialysis for a least 6 months showing clinical symptoms and/or biochemical abnormalities suggestive of renal bone disease. There were 19 (63.3%) females and 11 (36.7%) males with mean age  $43.9 \pm 9.17$  years. Fifteen patients (50%) had secondary hyperparathyroid bone disease, 5 mixed bone disease, 3 (10%) osteomalacia and 3 (10%) adynamic bone disease. Twelve (40%) patients had sonographically enlarged glands and 15 (50%) had positive Tc-99m sestamibi scans. Patients with enlarged glands by ultrasonography, compared to those with undetected glands, had a significantly higher levels of intact serum parathyroid hormone concentration ( $1536.6 \pm 881.8$  vs  $811.7 \pm 705.5$  pg/ml,  $p < 0.05$ ) and a significantly lower levels of albumin concentration ( $3.69 \pm 0.24$  vs  $4.03 \pm 0.44$  g/dl,  $p < 0.05$ ). All patients with intact serum PTH concentration lower than 280 pg/ml had undetected glands by ultrasonography. Of the 12 patients with sonographically enlarged glands, 9 (83.3%) had intact serum PTH concentration higher than 720 pg/ml. Ultrasound detection of an enlarged parathyroid gland had a sensitivity of 50%, specificity of 66% and positive

---

predictive value of 83% for the diagnosis of high-turnover bone disease. Regarding the Tc-99m sestamibi scintigraphy images, serum PTH concentration and the other biochemical parameters, patients with enlarged glands did not differ from those with undetected glands. When we compared scintigraphy to levels of intact serum PTH, 2 patients had positive results with intact serum PTH lower to 280 pg/ml and 8 (53.4%) higher to 720 pg/ml. Similar to ultrasound results, scintigraphy detection of enlarged parathyroid glands were of poor discriminatory value with a sensitivity of 50%, specificity of 33% and positive predictive value of 71% for the diagnosis of high-turnover bone disease. Our study showed that parathyroid ultrasonography and Tc-99m sestamibi scintigraphy were not useful noninvasive methods for diagnosis of high-turnover bone disease in patients on hemodialysis. Parathyroid ultrasonography was better than scintigraphy for enlarged glands detection and it seems to be useful as severity marker in symptomatic patients with severe secondary hyperparathyroidism.

# 1 - INTRODUÇÃO

Os avanços nas terapias de substituição renal, diálise e transplante, têm melhorado a sobrevida dos pacientes com insuficiência renal crônica (1). Com isto, complicações da insuficiência renal têm sido reconhecidas e representam um desafio no tratamento, como é o caso das doenças ósseas metabólicas da uremia, referidas como osteodistrofia renal.

A osteodistrofia renal pode ser definida como uma síndrome composta de uma variedade de lesões ósteo-articulares que acometem virtualmente todos os pacientes com insuficiência renal crônica. Ela desenvolve cedo no curso da insuficiência renal, e, embora suas manifestações sejam inicialmente sutis, progridem com o tempo e são responsáveis por importante morbidade e mortalidade dos pacientes (2).

As doenças ósseas da insuficiência renal crônica resultam de distúrbios do metabolismo mineral, gerados pela perda da função renal e pelos fatores que podem modificar o padrão da resposta óssea, como por exemplo, a causa da insuficiência renal crônica e o tratamento imposto nas diversas fases da doença (3-16). Como resultado da interação destes diversos fatores, a osteodistrofia renal pode apresentar-se com um amplo espectro de anormalidades ósseas (8,15,17,18). Estas podem ser classificadas como doenças com alto ou baixo remanejamento ósseo. As doenças de alto grau de remodelamento são caracterizadas por níveis persistentemente elevados de PTH, cujo principal representante é o hiperparatireoidismo secundário, e as lesões de baixo



---

remanejamento incluem a osteomalácia e a doença óssea adinâmica. Um terceiro padrão observado, que combina achados de hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia, é denominado de doença mista (2,19). A doença óssea por alumínio pode ser observada em qualquer tipo de doença óssea renal, embora seja mais frequentemente encontrada nas doenças de baixo remodelamento (15,18,20). A osteoporose, a osteoesclerose e a amiloidose da diálise também são complicações ósteo-articulares presentes em pacientes com insuficiência renal (2,19,21,22).

### 1.1 - INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Os rins apresentam uma série de funções, as quais podemos dividi-las em função excretória, homeostática e endócrina. A função excretória é a capacidade dos rins de depurar os produtos gerados pelo catabolismo e as substâncias ingeridas e não utilizadas pelo organismo. A função homeostática é responsável pela manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico do organismo. A função endócrina se caracteriza por produzir hormônios como eritropoietina, calcitriol e renina. Além disto, os rins são responsáveis pelo catabolismo e regulação de diversos outros hormônios e geração de citocinas (23-25).

A perda progressiva e irreversível da função renal caracteriza a presença de insuficiência renal crônica. A insuficiência renal causa uma série de distúrbios fisiológicos e bioquímicos, devido a ruptura das diversas funções exercidas pelo rim, acometendo virtualmente todos os sistemas do organismo (25). O quadro clínico que se desenvolve com o evoluir da insuficiência renal é chamado de síndrome urêmica e são secundárias a

---

retenção de produtos do catabolismo e toxinas urêmicas (uremia), ao desequilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico (acidose metabólica, hiperpotassemia, hipervolemia, hiperfosfatemia) e a distúrbios hormonais (hiperparatireoidismo secundário, anemia, hipertensão arterial). Na fase denominada de terminal, impõe-se a necessidade de terapias de substituição da função renal, como diálise e transplante. (26)

As principais causas da insuficiência renal crônica são diabetes melito, hipertensão arterial, glomerulonefrites, doença renal policística do adulto, patologias urológicas principalmente obstrutivas, entre outras (1). Frequentemente a etiologia é indeterminada, pois algumas patologias que acometem o rim são assintomáticas ou com poucas manifestações clínicas.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam ao dano renal nas diferentes doenças são múltiplos e complexos, estando muitas vezes mais de um fator envolvido. Uma vez estabelecido o insulto inicial ao rim, independente da etiologia, ocorre uma série de alterações nas estruturas e funções glomerulares, vasculares e túbulo-intersticiais, associadas com um declínio progressivo na taxa de filtração glomerular (27-30). Quando a massa renal é reduzida, os nefrons remanescentes tendem a hipertrofiar e a aumentar sua função para compensar a perda renal. No entanto, a medida que ocorre uma redução significativa do número de néfrons funcionantes, há uma perpetuação automática da perda de função renal por mecanismos hemodinâmicos glomerulares, resultando em um declínio progressivo da função renal, independente do insulto inicial ter sido controlado (29,31). Experimentalmente, a evolução da insuficiência renal crônica leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial, proteinúria e glomeruloesclerose, com perda progressiva da capacidade dos rins de manter filtração adequada. O tempo de progressão da insuficiência renal para estágios terminais varia conforme a doença renal de base, os mecanismos de

---

adaptação renal e a presença de outros fatores que contribuem para acelerar a perda de função renal, como hipertensão arterial, uso de drogas nefrotóxicas, infecção urinária, desidratação ou sobrecarga de volume e obstrução (26,32,33). Medidas de prevenção e tratamento, com o objetivo de retardar a progressão da doença renal, podem alterar o curso de tempo para a perda da função renal (34-36). Desta forma, alguns pacientes permanecem anos em tratamento conservador, enquanto outros apresentam um curso mais rápido para a fase terminal e necessidade de diálise.

A incidência e a prevalência de pacientes com insuficiência renal crônica terminal que necessitam de diálise vem aumentando progressivamente (1). No Brasil, dados referentes a prevalência de insuficiência renal foram divulgados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, no ano de 1997, mostrando a existência de 34.061 pacientes em programa de diálise, estando a maioria em hemodiálise, 30.061 pacientes, e o restante em diálise peritoneal, seja CAPD ou DPI. No Rio Grande do Sul, a incidência, há alguns anos, era em torno de 80 a 90 pacientes por milhão de habitantes por ano. Em um estudo realizado em Porto Alegre, em 1993, a incidência foi de 127 pacientes/milhão/ano (37). A maioria dos pacientes tendem a permanecer em diálise por longo período de tempo, pois ainda o número de transplantes renais são insuficientes, sendo que, em 1997, a taxa de transplantes era de 11% (37).

A mortalidade geral dos pacientes em diálise, nos Estados Unidos, ainda é elevada, em torno de 20% ao ano. A presença de comorbidades, a incapacidade da diálise de suprir a função plena dos rins nativos e os efeitos adversos das terapias de substituição renal, diálise e transplante renal, são todos possíveis responsáveis pela menor sobrevida dos pacientes renais crônicos, comparada a população geral (1). Embora a mortalidade ainda seja elevada, ela está progressivamente diminuindo com os avanços nas terapias de

---

substituição renal e o manejo das complicações da falência renal. Com esta maior expectativa de sobrevivência dos pacientes renais crônicos, diversas complicações da insuficiência renal crônica, que aparecem ao longo do tempo, necessitam ser prevenidas e tratadas precocemente, como é o caso da osteodistrofia renal.

## 1.2 - METABOLISMO MINERAL

De um modo geral, o balanço mineral do organismo depende da relação entre intestino, esqueleto, rins e das ações exercidas pelos hormônios da paratireóide, calcitriol e calcitonina. Quando a insuficiência renal se desenvolve, o balanço mineral torna-se alterado, com consequências para os ossos e vários outros tecidos.

O cálcio e o fósforo são essenciais para o crescimento e remodelamento do esqueleto em resposta às cargas fisiológicas e patológicas. O rim mantém o balanço destes íons divalentes, por excretar o cálcio e o fósforo, absorvidos pelo trato gastrointestinal e não aproveitados para a formação óssea. O hormônio da paratireóide, PTH, é o principal regulador do cálcio. O calcitriol, por sua vez, exerce influência nos níveis de cálcio e fósforo (38).

O PTH é um peptídeo composto de 84 aminoácidos, sintetizado e secretado pelas células principais das glândulas da paratireóide. Ele é inicialmente sintetizado como uma molécula precursora composta de 115 aminoácidos, o preproPTH. O preproPTH, então, é clivado em um precursor intermediário chamado prePTH, constituído de 90 aminoácidos. Este, por sua vez, é transformado no produto ativo, o PTH. O PTH, recém-formado, é acondicionado em grânulos e estocado nas células principais. Após ser secretado pelas

---

glândulas da paratireóide, o PTH é novamente clivado em dois fragmentos, o 1-34 N-terminal, que é biologicamente ativo, e o 35-84 C-terminal, biologicamente inativo (39-41). Os fragmentos C-terminal são excretados pelo rim e apresentam meia-vida mais longa do que a fração ativa, acumulando na insuficiência renal crônica.

O principal estímulo para a síntese e secreção do PTH é a presença de hipocalcemia. As várias ações do PTH têm por objetivo corrigir este problema, aumentando o cálcio plasmático para o normal. O PTH age ligando-se à receptores PTH na membrana celular de células alvos, principalmente nos rins e ossos, como também em outros tecidos. Esta interação PTH-receptor ativa a proteína G de membrana acoplada a adenilato ciclase, levando a um aumento no AMP cíclico (42,43). O PTH atua aumentando o cálcio plasmático por três mecanismos. Nos ossos, o PTH estimula a reabsorção óssea, liberando cálcio e fosfato para o fluido extracelular. No rim, ele aumenta a reabsorção ativa de cálcio no túbulo distal, estimula a excreção de fosfato no túbulo proximal e ativa a enzima renal  $1\alpha$ -hidroxilase, promovendo a síntese de calcitriol, que eleva o cálcio plasmático por aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo. Níveis séricos elevados de cálcio e calcitriol inibem a secreção de PTH (44,45).

O calcitriol é o produto final ativo derivado do metabolismo da vitamina D. A vitamina D<sub>3</sub>, também chamada de colecalciferol, é um esteróide lipossolúvel, originado da dieta e da conversão do 7-deidrocolesterol, presente na pele, pela ação da luz ultravioleta. A vitamina D<sub>3</sub> é hidroxilada no fígado para 25(OH)D<sub>3</sub> (calcifediol) e este é convertido no rim, primariamente no túbulo proximal, para 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol), o metabólito ativo da vitamina D, ou para 24,25-dihidroxicolecalciferol, cuja função não é bem definida (46,47). A enzima renal  $1\alpha$ -hidroxilase, presente nas células do túbulo proximal, é responsável pela conversão do calcifediol em calcitriol. O PTH e a hipofosfatemia

---

estimulam a enzima  $1\alpha$ - hidroxilase, enquanto que a hiperfosfatemia e os níveis baixos de PTH inibem (48).

O calcitriol exerce seu efeito ligando-se a receptores específicos citoplasmáticos presentes nas células alvos, os chamados receptores da vitamina D (VDR). O calcitriol estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo da dieta e, em conjunto com PTH, estimula a reabsorção óssea, liberando cálcio e fósforo para o extracelular. Sua ação no rim ainda é controversa, mas é sugerido que aumente a reabsorção renal de cálcio e fósforo (48,49). O efeito final são elevações plasmáticas de cálcio e fosfato. O calcitriol também exerce um efeito inibitório sobre a síntese e a secreção de PTH, via ligação com os VDR presentes nas células das glândulas da paratireóide. A ação do calcitriol na secreção de PTH apresenta grande importância no hiperparatireoidismo secundário da insuficiência renal crônica, tanto na patogênese como no seu uso para tratamento (3,45-52).

### 1.3 - OSTEODISTROFIA RENAL

Virtualmente, todos os pacientes com insuficiência renal crônica desenvolvem alterações ósseas no curso de sua doença. A osteodistrofia renal engloba uma série de distúrbios ósteo-articulares que transitam de lesões de alto e baixo remanejamento ósseo. Os vários tipos de doença óssea renal, como o hiperparatireoidismo secundário leve, a osteíte fibrosa, a doença mista, a doença óssea adinâmica e a osteomalácia, representam diferentes manifestações histopatológicas associadas com anormalidades do metabolismo do cálcio, fósforo, PTH e vitamina D, além de influências do próprio tratamento durante todo o curso da insuficiência renal (3-15).

---

Até a década de 80, hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia por alumínio eram as lesões ósseas mais frequentemente observadas. A presença de intoxicação por alumínio era comum e trazia consequências graves para os pacientes urêmicos crônicos em diálise (53-55). Além das manifestações ósseas, demência e anemia também eram observadas na intoxicação por alumínio (2,19,56). Recentemente, a prevalência de doença óssea por alumínio tem diminuído, em consequência do melhor tratamento da água da diálise e da substituição dos quelantes de fósforo, à base de alumínio, por sais de cálcio (15,57). Atualmente hiperparatireoidismo secundário e doença óssea adinâmica são as lesões ósseas mais comuns, tanto em pacientes tratados com hemodiálise ou com diálise peritoneal (8,15,18).

### **1.3.1 – Hiperparatireoidismo secundário**

O hiperparatireoidismo secundário é a complicação clássica da insuficiência renal crônica e caracteriza-se pela presença de níveis persistentemente elevados do hormônio da paratireóide (PTH) (2). As anormalidades que levam a um aumento da síntese e secreção de PTH iniciam precocemente no curso da insuficiência renal. Níveis séricos aumentados de PTH são encontrados em alguns pacientes quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 a 80ml/min (58) e, nesta fase, mais de 50% dos pacientes apresentam alterações na histologia óssea (17,59). Com a progressão para os estágios terminais da insuficiência renal e necessidade de diálise, quase todos os pacientes apresentam histologia óssea anormal (2,18).

Os principais fatores que desencadeiam o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal são a retenção de fosfato, a hipocalcemia e a deficiência

---

absoluta e/ou relativa de calcitriol (19). Com o tempo, as glândulas da paratireóide sofrem hiperplasia difusa e posteriormente desenvolvem nódulos. A síntese e a secreção excessiva e persistente de PTH levam às manifestações ósseas denominadas de osteíte fibrosa (60). Vários outros fatores também estão implicados na manutenção e progressão do hiperparatireoidismo e incluem resistência óssea à ação calcêmica do PTH, alteração da secreção do PTH regulada pelo cálcio (ponto de controle do cálcio), alterações no controle da transcrição do gene do PTH, proliferação autônoma das células da paratireóide e taxas reduzidas de degradação do PTH (2,50,60).

Os mecanismos que controlam a síntese de PTH e desencadeiam o quadro de hiperparatireoidismo secundário são complexos, não são mutuamente exclusivos, mas inter-relacionados entre si, sendo difícil saber qual ou quais os eventos iniciais que desencadeiam o aumento dos níveis séricos de PTH. É possível que um fator tenha uma função mais importante do que outros fatores em determinados estágios da insuficiência renal.

Retenção de fósforo tem sido reconhecido, por muitos anos, como um dos principais fatores relacionados na patogênese e manutenção do hiperparatireoidismo secundário (7,61-63). Uma das primeiras teorias elaboradas para explicar a relação entre fosfato e desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica foi a hipótese da barganha, ou “trade-off hypothesis” (64,65). Ela definia que a medida que a filtração glomerular diminuía, ocorria uma concomitante redução na carga de fósforo filtrada com aumentos transitórios e mesmo indetectáveis nos seus níveis séricos. Em paralelo, com o aumento da fosfatemia, havia uma queda transitória e recíproca do cálcio, o qual então estimularia a síntese e secreção de PTH. Este, por sua vez, aumentaria a reabsorção óssea de cálcio e a excreção urinária de fósforo por nefron remanescente,



---

normalizando os níveis séricos de cálcio e fósforo, às custas de uma hipersecreção persistente de PTH. Diversos investigadores sustentaram a importância da retenção do fósforo no desenvolvimento do hiperparatireoidismo. Reiss e colaboradores demonstraram que uma carga oral de fosfato causava um aumento nos níveis séricos de fósforo, redução dos níveis séricos de cálcio e um aumento nos níveis de PTH em indivíduos normais (66). Estudos em animais alimentados, por períodos prolongados de tempo, com dieta rica em fósforo, apresentavam hiperplasia da paratireóide, aumento dos níveis de PTH e hipocalcemia leve. Por outro lado, restrição de fósforo na dieta, proporcional à taxa de filtração glomerular, prevenia o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário (61,62,65). Redução dos níveis de PTH foi então observada em pacientes renais crônicos com restrição de fósforo (67,68). Entretanto, independente dos níveis elevados de PTH, hiperfosfatemia não foi demonstrada nas fases iniciais da insuficiência renal, provavelmente em consequência do aumento da excreção de fósforo pelos nefrons remanescentes (68-70). No entanto, à medida que progride a perda de função renal, retenção de fosfato ocorre usualmente quando a taxa de filtração glomerular reduz para menos de 20-30ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (17). Neste ponto, o rim não consegue mais excretar adequadamente o fósforo, independente de um nível elevado de PTH.

A hiperfosfatemia estimula a síntese e a secreção de PTH por mecanismos diretos e indiretos. Níveis séricos elevados de fósforo podem diretamente causar hipocalcemia, através da formação de complexos cálcio-fósforo, com resultante estimulação da secreção de PTH (64). No entanto, esta afirmação é questionada por Adler e colaboradores. O aumento, *in vitro*, da concentração de fósforo inorgânico, para limites usualmente observados em pacientes em diálise, não produziu uma queda na concentração de cálcio

---

iônico, através da formação de complexos cálcio-fósforo, suficiente para ser responsabilizado pelo desencadeamento do hiperparatireoidismo secundário (71).

Outro mecanismo proposto, secundário à hiperfosfatemia, de relevância na gênese do hiperparatireoidismo secundário, é a redução da síntese de calcitriol, ocasionada pela inibição da enzima renal  $1\alpha$ -hidroxilase, responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-dihidroxivitamina D (72,73). A alta taxa de transporte de fosfato através das células epiteliais nos túbulos proximais dos nefrons remanescentes, à medida que reduz a taxa de filtração glomerular, pode ser o modo como ocorre a inibição da enzima (68). A redução dos níveis de calcitriol acarreta diversas alterações como uma menor absorção intestinal (74) e uma menor mobilização óssea de cálcio, ambos contribuindo para um balanço negativo de cálcio e aumento da secreção de PTH. Além disto, o calcitriol exerce um efeito inibitório direto na paratireóide e, conseqüentemente, a redução nos seus níveis leva a perda do seu efeito supressor (48).

Resistência óssea à ação calcêmica do PTH é um outro meio na qual a hiperfosfatemia participa na patogenia do hiperparatireoidismo secundário (75). Resistência óssea à ação do PTH significa que um nível mais elevado de PTH é necessário para manter níveis séricos normais de cálcio (76). Além da hiperfosfatemia, outros fatores estão envolvidos, como a deficiência de calcitriol, o excesso de PTH e a diminuição da expressão dos receptores do PTH (45,70,77,78).

Recentemente, foi sugerido que a hiperfosfatemia apresenta um efeito estimulatório direto na paratireóide, independente de alterações nas concentrações de cálcio e calcitriol (5,12,79,80). A hiperfosfatemia parece estimular o RNAm do PTH nas células da paratireóide e promover a hiperplasia (81-86). Recente estudo "in vitro", usando tecido da paratireóide de pacientes em hemodiálise e transplantados renais com hiperplasia difusa e

---

nodular da paratireóide, demonstrou que níveis elevados de fosfato afetaram diretamente a secreção de PTH e a expressão gênica com aumentos nos níveis de RNAm preproPTH (87). Destes estudos, se conclui que existem evidências de uma ação direta do fósforo na síntese de PTH e no desenvolvimento de hiperplasia das células principais, enfatizando a importância do controle do fósforo sérico na insuficiência renal.

A hipocalcemia também foi incriminada como causa do aumento dos níveis de PTH (64,67). Yamamoto e colaboradores sugeriram que a presença de hipocalcemia contínua ou intermitente promove um aumento do PTH por secreção do hormônio estocado e aumento na síntese do RNAm preproPTH (88). Hiperfosfatemia, deficiência de calcitriol, ingestão baixa de cálcio e resistência óssea à ação calcêmica do PTH são todos fatores possíveis de causar balanço negativo de cálcio na insuficiência renal crônica (64,74,89). Entretanto, o seu papel como causa do hiperparatireoidismo secundário é controverso, não sendo observado relação entre cálcio iônico e total com níveis de PTH intacto (58,68). Pacientes com insuficiência renal crônica podem apresentar-se hipo, normo ou hipercalcêmicos, e o hiperparatireoidismo secundário progride independente dos níveis de cálcio (90).

Recentemente foi clonada uma proteína sensora do cálcio, o receptor sensor de cálcio (CaR), acoplada à proteína G presente na membrana de células da paratireóide bovina (91). Este receptor também foi verificado em rim de ratos e humanos (92,93). O CaR pode ser responsável por mediar os efeitos estimulatórios da hipocalcemia e inibitórios da hipercalcemia na síntese e liberação de PTH em indivíduos normais (94). Alguns estudos mostraram uma menor expressão do RNAm do CaR em glândulas hiperplásicas da paratireóide de pacientes com hiperparatireoidismo secundário severo, tratados com hemodiálise (95,96). Em estudos realizados em ratos, deficientes de vitamina D, foi verificado que a administração de calcitriol aumentou a expressão dos CaR, sendo

---

sugerido que a deficiência de calcitriol pode reduzir a expressão dos receptores (97,98). Informações sobre possíveis alterações dos CaR e seus efeitos na insuficiência renal podem permitir uma outra compreensão da regulação anormal, à nível molecular e celular, da secreção de PTH, inclusive ajudar na prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

Um dos principais mecanismos implicados na gênese do hiperparatireoidismo secundário é a deficiência absoluta e/ou relativa de calcitriol. Tanto a síntese, o metabolismo e a atividade do calcitriol estão afetados na insuficiência renal crônica. Estas alterações se refletem pela produção diminuída de calcitriol, regulação anormal do receptor calcitriol e resistência à ação da vitamina D (51,99). Estas anormalidades acarretam diversas alterações no metabolismo mineral e no esqueleto e são importantes na patogênese do hiperparatireoidismo secundário (73,100,101).

A redução dos níveis séricos de calcitriol na insuficiência renal é decorrente de vários fatores como: perda de massa renal funcional, hiperfosfatemia, acidose metabólica e alteração na função da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase renal secundária à retenção de toxinas urêmicas, particularmente purinas (51,68,102,102). A deficiência de calcitriol estimula a síntese e secreção de PTH e este, por sua vez, aumenta a formação de calcitriol via estimulação da enzima renal  $1\alpha$ -hidroxilase. Por isto, nos estágios iniciais da insuficiência renal, os níveis de calcitriol estão normais ou levemente inferiores aos limites da normalidade, mas, mesmo assim, inadequadamente baixos para os níveis elevados de PTH (69,104). No entanto, com a perda progressiva da função renal, uma diminuição nos níveis de calcitriol é observada, pois a secreção aumentada de PTH não consegue mais corrigir o déficit (2).

---

A deficiência de calcitriol pode induzir efeitos diretos e indiretos na síntese e secreção de PTH. A redução dos níveis de calcitriol contribui para o desenvolvimento da hipocalcemia, em decorrência de um balanço negativo de cálcio secundário à menor absorção intestinal (74) e à resistência óssea à ação do PTH (76). Além disto, o efeito supressivo do calcitriol sobre as glândulas da paratireóide é perdido (45).

Normalmente, o calcitriol exerce diferentes funções na paratireóide, incluindo aumento da sensibilidade ao cálcio para liberação de PTH pré-formado, inibição da transcrição do gene PTH, diminuição do RNAm preproPTH e impedindo a proliferação das células da paratireóide evitando o desenvolvimento de hiperplasia (105-109). Desta forma, é fácil compreender que a redução nos níveis de calcitriol permite uma síntese maior de PTH, contribuindo para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica. Ao contrário, um aumento nos níveis circulantes de calcitriol inibe a síntese de PTH, o qual é um dos fundamentos da administração de calcitriol na prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário (3,110).

O calcitriol exerce seu efeito inibitório nas células da paratireóide ligando-se a receptores específicos citoplasmáticos. Na insuficiência renal crônica, é observada uma regulação anormal dos receptores da vitamina D (VDR) e uma menor atividade do calcitriol em seus órgãos alvo (111). Um dos principais fatores responsáveis pela resistência à ação do calcitriol é a diminuição do número de receptores da vitamina D nas células da paratireóide (112-114). Tal anormalidade pode estar presente desde as fases iniciais da insuficiência renal, como observada em estudos experimentais (115). Esta diminuição da densidade de receptores da vitamina D pode determinar uma interferência no controle supressivo da transcrição do gene do PTH pelo calcitriol, levando à excessiva secreção de PTH (112). A exposição da paratireóide a calcitriol leva a um aumento do

---

RNA<sub>m</sub> do receptor da vitamina D, sugerindo que o hormônio pode modular a expressão de seu próprio receptor (116,117). Interessantes foram os achados de Fukuda e colaboradores que demonstraram redução da expressão dos VDR apenas em áreas de transformação nodular de glândulas hiperplásicas, mas não em tecido hiperplásico puro (118). Um segundo mecanismo proposto para a resistência à ação do calcitriol das células da paratireóide é um defeito na interação do complexo calcitriol-VDR com o elemento responsivo da vitamina D dos genes alvos (119,120). Ainda não está claro se a redução da expressão dos VDR e a inibição da interação do complexo calcitriol-receptor com o elemento responsivo da vitamina D sejam devidos a um ou mais fatores como baixos níveis circulantes de calcitriol, concentração plasmática aumentada de PTH, hiperplasia da paratireóide ou alterações nas funções celulares como consequência do ambiente urêmico.

Como o hiperparatireoidismo secundário se caracteriza por ser de padrão progressivo no curso da insuficiência renal crônica, anormalidades anatômicas e funcionais da paratireóide aparecem no decorrer do tempo. Estas incluem um aumento no limiar de resposta ao cálcio para inibir secreção de PTH, alteração no perfil funcional da paratireóide e aumento da massa de tecido paratireóideo, ou seja hiperplasia e/ou hipertrofia celular (60,121-123).

Estudos têm definido que existem respostas diferentes da paratireóide para variações plasmáticas do cálcio. Estas respostas podem ser avaliadas pela curva de resposta do PTH às variações do cálcio sérico, através da indução de hipo e hipercalcemia, em diferentes tipos de osteodistrofia renal (121). Tem sido demonstrada uma menor sensibilidade das glândulas da paratireóide de pacientes renais crônicos, com hiperparatireoidismo secundário, aos efeitos supressivos do cálcio (45). Tais achados sugerem que o limiar para a liberação de PTH regulado pelo cálcio é maior do que o

---

normal no hiperparatireoidismo secundário, isto é, a concentração de cálcio iônico necessário para inibir 50% do máximo da secreção de PTH está aumentado (109,121,124-127). Além disto, pacientes com hiperparatireoidismo apresentaram uma sensibilidade maior às variações do cálcio, comparado com as outras doenças ósseas, sendo sugerido por alguns autores sugeriram que o calcitriol corrige estas anormalidades, reduzindo o limiar de liberação do PTH regulado pelo cálcio (109,125). Entretanto, estudos recentes não evidenciaram uma anormalidade na regulação do PTH mediada pelo cálcio em pacientes com hiperparatireoidismo secundário (128-132). Além disto, tratamento com calcitriol não alterou os valores do limiar de resposta ao cálcio, independente da melhora óssea histológica do hiperparatireoidismo secundário (77,129). Eles sugeriram que as diferenças no tamanho das glândulas da paratireóide, mais do que distúrbios na regulação da liberação de PTH pelo cálcio, seriam responsáveis pelas diferenças nos níveis de PTH nos pacientes com insuficiência renal crônica. Também tem sido proposto que a sensibilidade alterada das glândulas da paratireóide ao cálcio poderia ser secundária à anormalidades na função dos CaR das células da paratireóide (95,96).

O aumento do tamanho das glândulas da paratireóide na insuficiência renal crônica é um aspecto importante do hiperparatireoidismo. No entanto, pouco se conhece sobre os mecanismos responsáveis pela proliferação celular. Vários fatores são implicados na patogênese da hiperplasia da paratireóide como hipocalcemia, alterações no CaR, deficiência de calcitriol, redução da expressão do receptor calcitriol, aumento da produção de fatores do crescimento transformador alfa, aumento na expressão de receptores do fator de crescimento epidermal e alterações genéticas como aumento dos genes promotores ou redução dos genes supressores do crescimento (60,119).

---

Na progressão do hiperparatireoidismo secundário para estágios mais avançados, alguns pacientes apresentam inicialmente hiperplasia difusa das glândulas da paratireóide, com posterior formação de nódulos no tecido hiperplásico. Em geral, estes nódulos são múltiplos, com diferenças no tamanho e arquitetura, e são compostos de mais de um tipo celular. Os nódulos, em geral, são ricos em células oxifílicas e transicionais (60). Em algumas situações, os nódulos ocupam toda a glândula, sugerindo a presença de adenoma. A presença de nódulos ou adenoma pode indicar um funcionamento autônomo da glândula, que é denominado de hiperparatireoidismo terciário. Estudos usando técnicas de biologia molecular têm sugerido que o crescimento inicial das glândulas da paratireóide é policlonal e, nos estágios mais avançados, apresentam evidências de crescimento monoclonal (133,134). Os fatores envolvidos na emergência de crescimento monoclonal ainda estão em estudos e são especulativos. Entre eles, são citados a incapacidade dos pacientes urêmicos de reparar DNA, a ativação de genes favorecedores e deleção de supressores do crescimento, mutações genéticas dos receptores da vitamina D e dos sensores dos canais de cálcio (60). Observações de recorrência local de crescimento de tecido paratireóideo em pacientes submetidos a paratireoidectomia subtotal e de crescimento invasivo de tecido paratireóideo autoenxertado no antebraço de pacientes paratireoidectomizados podem corroborar a hipótese de crescimento monoclonal (135-136). Então, a presença de glândulas aumentadas da paratireóide em pacientes com hiperparatireoidismo sugere graus mais avançados da doença e provável resistência a tratamento com calcitriol. Esta resistência maior poderia ser decorrente do aumento da massa funcionante de tecido paratireóideo, deficiência de receptores da vitamina D, alteração da sensibilidade ao cálcio, doses limitadas de calcitriol ou crescimento monoclonal de células autônomas secretoras



---

de PTH (60,118). A regressão da hiperplasia pode ser verificada, em alguns casos, após tratamento com calcitriol ou transplante renal (137,138).

### 1.3.2 – Doenças de baixo remodelamento ósseo

As doenças ósseas de baixo remanejamento apresentam características opostas ao hiperparatireoidismo secundário. A osteomalácia e a doença óssea adinâmica são as representantes deste grupo de osteodistrofia renal. Elas apresentam geralmente níveis séricos baixos ou normais de PTHi e a biópsia óssea revela taxa de formação óssea reduzida.

#### 1.3.2.1 – *Osteomalácia*

A osteomalácia é caracterizada por apresentar defeito de mineralização, acúmulo excessivo de osteóide e diminuição de células ósseas (2). Na fase pré-diálise da insuficiência renal crônica, somente uma pequena população de pacientes apresentam osteomalácia, sendo sua prevalência maior na população em diálise, embora atualmente seja bem menos frequente do que no passado (8,15,18,53,55).

Os dois principais fatores envolvidos na patogênese da osteomalácia são a toxicidade óssea por alumínio e a deficiência de vitamina D (54,55,139). As principais fontes de alumínio são a água usada no tratamento dialítico, inadequadamente tratada, e o uso de quelantes de fosfato à base de alumínio (4,140-144). Remoção do alumínio com desferoxamina, um quelante do ferro, melhora o quadro clínico e histológico da doença óssea (145,146). Uso prolongado de fenitoína e/ou de fenobarbital, hipocalcemia,

---

hipofosfatemia persistente e acidose metabólica também são fatores que podem causar osteomalácia (19).

### 1.3.2.2 – *Doença óssea adinâmica*

A doença óssea adinâmica caracteriza-se principalmente pela presença de uma taxa de formação óssea reduzida, apresentando quantidade geralmente normal ou diminuída de osteóide e raras células ósseas. Os níveis séricos de PTH estão frequentemente normais ou baixos (2). A prevalência de doença óssea adinâmica vem aumentando nos últimos anos em pacientes renais crônicos, tanto na fase pré-dialítica como em hemodiálise e diálise peritoneal (15,18). Os principais fatores relacionados ou que podem contribuir para o desenvolvimento da doença óssea adinâmica são deposição de alumínio nos ossos e na paratireóide, idade avançada, uso de doses elevadas ou por períodos longos de derivados da vitamina D (calcitriol, alfa-calcidol) e sais de cálcio (carbonato ou acetato de cálcio), cálcio alto no dialisato, diálise peritoneal, diabetes melito e uso de corticóide (10,15,147-151). Em cerca de 50% dos casos, a etiologia é o alumínio, e o tratamento é igual ao da osteomalácia (15,149,152,153). Nos casos que não são por alumínio, o mecanismo responsável pela doença óssea adinâmica ainda não está totalmente esclarecido. A presença de um estado hipoparatireoideo relativo, com níveis de PTH inadequadamente baixos e/ou com uma resposta diminuída ao PTH, à nível de receptor ou pós receptor, são possíveis causas consideradas (121,148,149). Estudos da função da paratireóide, para obtenção da curva cálcio-PTH<sub>i</sub>, mostram que os pacientes com doença óssea adinâmica apresentam um perfil de resposta da paratireóide mais baixa do que o observado no hiperparatireoidismo secundário. Estes achados são sugestivos da existência de um estado inibitório basal da

---

paratireóide na doença adinâmica (121,127). Por outro lado, Sanches e colaboradores mostraram que pacientes com doença adinâmica apresentam um incremento de PTHi, após estimulação máxima com hipocalcemia, similar aos indivíduos normais, embora a resposta fosse mais lenta. Também observaram inabilidade dos pacientes em manejar cálcio, apresentando uma hipercalcemia mais sustentada após infusão de cálcio, fato observado também por outros autores (132,154).

### **1.3.3 – Doença óssea mista**

Na doença óssea mista encontram-se os achados histológicos de hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia em diferentes graus. Estes pacientes, em geral, apresentam níveis séricos elevados de PTH. A doença mista pode ocorrer em pacientes com hiperparatireoidismo secundário que apresentam depósitos de alumínio nos ossos, deficiência de calcitriol ou níveis séricos de cálcio e/ou fósforo baixos, como também pode aparecer em pacientes com osteomalácia por alumínio em tratamento com desferoxamina (2,19). Desta forma, a doença óssea mista pode representar um estado de transição entre doença óssea de alto remodelamento, como o hiperparatireoidismo secundário, e doença de baixo grau de remodelamento, como a osteomalácia (2,15).

## **1.4 – MÉTODOS DE IMAGENS DA PARATIRÓIDE**

Normalmente existem quatro glândulas da paratireóide situadas nos pólos da tireóide. No entanto, um número inferior ou superior a quatro glândulas são possíveis de

---

serem encontradas, inclusive em posições ectópicas como no mediastino, intratireoideana ou em outros locais. A paratireóide é composta de células principais, as quais produzem PTH, e de células oxifílicas, cuja função e origem são incertas. Também é possível encontrar células de aparência histológica intermediária entre células principais e oxifílicas, as chamadas células transicionais (155).

Diversos métodos de imagem para localização de glândulas anormais da paratireóide estão disponíveis atualmente e incluem ultra-sonografia, cintilografia de subtração com Tl-201/Tc-99m-Perthnetate (Tl/Tc), cintilografia de subtração I-123-Tc-99m-setamibi, cintilografia de dupla fase com Tc-99m-sestamibi, cintilografia com Tc-99m-sestamibi com SPECT, tomografia computadorizada e ressonância magnética (155,156).

#### **1.4.1 – Cintilografia da paratireóide com Tc-99m-sestamibi (MIBI)**

A cintilografia com Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile ou Tc-99m-sestamibi, inicialmente aplicada na avaliação de doença arterial coronariana (157), foi sugerida como um método de imagem também para avaliação da paratireóide (158). Ela tem atualmente substituída a cintilografia com Tl-201/Tc99 (155,159-163).

O MIBI é uma molécula lipofílica e catiônica que concentra no intracelular e no interior das mitocôndrias através de transporte ativo e difusão passiva, facilitado por um potencial transmembrana negativo, tal como ocorre em células hiperfuncionantes (164,165). A tireóide e as glândulas da paratireóide têm grande afinidade pelo sestamibi, provavelmente pelo conteúdo mitocondrial e metabolismo celular aeróbico. A captação pelas células da paratireóide hiperplásicas parece ser devido a presença de uma diferença

---

de potencial transmembrana negativo e de uma atividade celular aumentada (166,167). A cintilografia de paratireóide com Tc-99m sestamibi permite localizar glândulas da paratireóide hiperplásicas ou adenomatosa, mas como este evento ocorre ainda não está totalmente elucidado.

A cintilografia com Tc-99m-sestamibi é um método mais simples e é realizado em duas fases. Na primeira fase, após injeção intravenosa do sestamibi, ocorre concentração do mesmo na tireóide e nas glândulas da paratireóide. Na segunda fase, passado 120 a 180 minutos, a atividade diminui na tireóide normal e captação residual persiste, na presença de hiperplasia ou adenoma da paratireóide (168). Muitos estudos têm sido realizados em pacientes com hiperparatireoidismo primário e secundário na avaliação pré-operatória de paratireoidectomia. O benefício de localizar glândulas no pré-operatório de pacientes com hiperparatireoidismo primário já foi bem demonstrado (163,169-172). Localização precisa do adenoma pode reduzir o tempo cirúrgico, evitar cirurgias mais agressivas no caso de adenoma isolado, detectar presença de glândulas ectópicas da paratireóide, ajudar em casos de necessidade de reintervenção e tranquilizar médico e pacientes quanto às evidências da existência de adenoma (163,173). A sensibilidade do método para localização de glândulas anormais da paratireóide mostra valores de 50 a 90%, sendo sugerido ser mais sensível para detecção de adenomas no hiperparatireoidismo primário (159,163,168,169,174-176).

Por outro lado, os resultados em relação ao hiperparatireoidismo secundário são controversos e poucos estudos têm sido realizados. O hiperparatireoidismo secundário se caracteriza pela presença em geral das quatro glândulas aumentadas. Ishibashi e colaboradores encontraram uma sensibilidade de 70% e especificidade de 75% com cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi, comparada a uma sensibilidade de 62.9% e especificidade de 67% com ultra-sonografia, para a presença de glândulas

---

anormais da paratireóide na cirurgia (175). Resultados similares foram observados em outros estudos (176-178). Torregrosa e colaboradores acharam uma sensibilidade menor de 54% mas, uma especificidade de 89% para cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi. Estes resultados sugerem alta probabilidade de resultados falsos negativos dos testes, tornando-os pouco úteis na avaliação clínica do hiperparatireoidismo secundário no pré-operatório de paratireoidectomia. O cirurgião, de qualquer forma, necessita explorar bilateralmente a região do pescoço a procura de glândulas hiperplásicas não detectadas nos testes. No entanto, há concordância em relação a cintilografia ser útil nos casos de recorrência e na detecção de glândulas ectópicas no hiperparatireoidismo secundário (170,175,178).

#### **1.4.2 – Ultra-sonografia da paratireóide**

A ultrasonografia é um método não invasivo, de baixo custo e tem sido sugerido para avaliação da presença e do tamanho das glândulas da paratireóide nos pacientes com hiperparatireoidismo primário e secundário (19,179). O uso de transdutores de 7.5 ou 10 MHz podem suprir boas imagens de pequenas estruturas localizadas em posição mais superficial. Os resultados do exame dependem de vários fatores como tamanho, espessura e posição das glândulas com os tecidos adjacentes, além da experiência do ecografista. Normalmente, as glândulas da paratireóide não são detectadas na ultra-sonografia por serem muito pequenas. No entanto, glândulas aumentadas localizadas adjacentes à tireóide podem ser facilmente visualizadas por ecografia (155,156). A ultra-sonografia, no entanto, apresenta algumas limitações. Muitas vezes, não é possível diferenciar entre nódulo de tireóide e paratireóide, particularmente quando o adenoma de paratireóide se localiza

---

dentro do tecido tireóideo (161). Também o ultra-som raramente identifica adenomas de paratireoide ectópicos, principalmente se localizados no mediastino ou em posição retroesternal, ou posteriormente a uma estrutura óssea ou a ar, as quais não permitem uma janela acústica adequada (162).

Recentemente, a ultra-sonografia da paratireóide tem sido avaliada como mais um método não-invasivo no diagnóstico do hiperparatireoidismo secundário (180). Gladziwa e colaboradores mostraram que pacientes com glândulas da paratireóide aumentadas tinham uma frequência maior de anormalidades radiológicas do hiperparatireoidismo secundário comparados com aqueles com glândulas normais (179).

Além da utilidade na avaliação da severidade do hiperparatireoidismo secundário, a ultra-sonografia de paratireóide pode ser indicada para outras funções, como auxiliar na decisão terapêutica dos pacientes com hipersecreção de PTHi (19,138,180-182), monitorizar resposta ao tratamento com calcitriol (137,180), guia para aspiração de nódulos com agulha fina (60) e para injeção de etanol na paratireoidectomia química (183,184).

A presença e o tamanho das glândulas aumentadas da paratireóide estão relacionadas com a gravidade do hiperparatireoidismo secundário e à resposta ou não ao tratamento com calcitriol (138). A ultra-sonografia tem sido utilizada para avaliar o tamanho da glândula e o prognóstico da terapia com pulso de calcitriol, servindo para monitorizar resposta ao tratamento (180-182). Fukagawa e colaboradores observaram diminuição da hipersecreção de PTH, com administração de pulsos de calcitriol, em todos os pacientes com hiperparatireoidismo secundário com ecografias normais e naqueles que apresentaram regressão no volume das glândulas aumentadas da paratireóide. Nos que não

---

responderam ao tratamento, as glândulas eram maiores de 1 cm de diâmetro e não diminuíram (180).

Outra utilidade seria o uso do ultra-som como guia para aspiração de células da paratireóide com agulha fina e para injeção de etanol em glândulas aumentadas da paratireóide. A aspiração de células da paratireóide pode ser útil para confirmar diagnóstico na indefinição de um nódulo ser ou não de paratireóide e possivelmente para análise celular e pesquisa da patogênese da proliferação celular (60). A paratireoidectomia química, através da injeção de etanol em glândulas aumentadas da paratireóide, é um procedimento que apresenta risco pequeno e sua maior utilidade seria em pacientes refratários ao calcitriol e impossibilitados de realizar paratireoidectomia, ou em casos de recorrência do hiperparatireoidismo pós cirurgia (183,184).

A avaliação diagnóstica das doenças ósseas metabólicas da insuficiência renal engloba pesquisa de achados clínicos, de exames laboratoriais, de imagens radiológicas dos ossos e da paratireóide. No entanto, biópsia óssea com dupla marcação por tetraciclina é o melhor exame para o diagnóstico de osteodistrofia renal. Na rotina, porém, sua realização é pouco prática, pois necessita de profissional experiente em realizar a biópsia óssea, recursos para o processamento do material e um patologista ou nefrologista com preparo para avaliar os parâmetros histomorfométricos do tecido ósseo. Métodos não-invasivos de avaliação são alternativas para tomada de decisão diagnóstica e terapêutica. Na literatura existem poucos dados avaliando a utilidade da ecografia e da cintilografia com Tecnécio-99m-sestamibi como métodos auxiliares no diagnóstico. Estes poderiam, em um primeiro momento, auxiliar na identificação dos casos severos de hiperparatireoidismo, na decisão terapêutica e na indicação de biópsia óssea.



## **2 - OBJETIVOS**

### **2.1 – OBJETIVO GERAL**

Avaliar a utilidade da ultra-sonografia e da cintilografia com Tc-99m-sestamibi da paratireóide como métodos diagnósticos auxiliares em pacientes com osteodistrofia renal em hemodiálise.

### **2.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Correlacionar as imagens das glândulas da paratireóide por ecografia e cintilografia com Tc-sestamibi com:

a – Níveis séricos da fosfatase alcalina;

b – Níveis séricos do PTHi;

Comparar os resultados das ultra-sonografias e das cintilografias com Tc-99m-sestamibi da paratireóide na detecção de glândulas aumentadas com relação aos níveis séricos do PTHi.

## **3 - PACIENTES E MÉTODO**

### **3.1 – PACIENTES**

Este estudo transversal avaliou 30 pacientes consecutivos com insuficiência renal crônica, em hemodiálise, encaminhados para avaliação de osteodistrofia renal no ambulatório de doença óssea metabólica renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram encaminhados por apresentarem sintomatologia e/ou alterações bioquímicas sugestivas de doença óssea renal.

Os critérios de inclusão foram idade superior a 18 anos, tratamento em hemodiálise por no mínimo 6 meses, clinicamente estáveis e aceitação em participar do estudo (Anexo 1).

Os critérios de exclusão foram uso de calcitriol ou outro derivado da vitamina D nos 3 meses prévios ao início do estudo, pacientes com oxalose, mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo primário, neoplasia, litíase ou outras causas de alterações metabólicas ósseas não relacionadas à insuficiência renal crônica.

## 3.2 – MÉTODOS

Cada paciente realizou uma avaliação clínica, avaliação laboratorial, cintilografia com Tc-99m-sestamibi da paratireóide, ultra-sonografia da paratireóide e procedimento de biópsia óssea com dupla marcação por tetraciclina, sendo preenchido um protocolo (Anexo 2).

### 3.2.1 – Avaliação clínica

Parâmetros clínicos englobam a presença de sinais e sintomas de doença ósteo-articular e fatores associados, através de um questionário com perguntas objetivas e fechadas (Anexo 1).

### 3.2.2 – Avaliação laboratorial

Os parâmetros laboratoriais incluíram dosagens séricas de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, magnésio, reserva alcalina, albumina, glicemia e hormônio da paratireóide fração intacta (PTH<sub>i</sub>). Todas as análises foram realizadas nos laboratórios de bioquímica e radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

As amostras de sangue foram coletadas no início da primeira sessão de hemodiálise da semana ou no dia livre da hemodiálise. A dosagem sérica do PTH intacto foi analisada por método imunoenzimático com medidas quantitativas do fragmento intacto do PTH (IMMULITE intact PTH). Os valores de referência deste teste variam de 12 a 72 pg/ml

---

(1,3 - 7,6 pmol/L). O cálcio sérico foi corrigido pela albumina através da fórmula: Cálcio corrigido = cálcio medido + 0,8 (albumina normal – albumina medida). Albumina normal foi considerada ser 4mg/dl. O valor corrigido do cálcio foi utilizado quando albumina era menor que 3,5mg/dl. Os valores de referência para fosfatase alcalina foram 50 a 250 U/l.

### **3.2.3 – Ultra-sonografia da paratireóide**

Os exames ecográficos foram realizados no setor de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por um único médico, não informado sobre os resultados dos outros exames do paciente e da suspeita diagnóstica. As imagens foram reportadas com um transdutor linear de 7,5 MHz, estando o paciente na posição supina com hiperextensão do pescoço. Como as glândulas da paratireóide não são normalmente visualizadas, identificação de tecido paratireóideo por demonstração de imagens ou estruturas nodulares em região adjacente à tireóide foram considerados resultados positivos.

### **3.2.4 – Cintilografia da paratireóide**

As cintilografias da paratireóide com Tc-99m-sestamibi foram realizadas no setor de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por um único médico, não informado sobre os demais dados do paciente. As imagens da paratireóide foram obtidas 15 e 180 minutos após a injeção intravenosa de 10 a 20 mCi de <sup>99m</sup>Tc-sestamibi. A primeira imagem (fase precoce ou tireóide), obtida 15 minutos após injeção do traçador, serviu de referência para a localização da glândula da tireóide. Inicialmente, tanto a tireóide como a paratireóide acumularam o marcador. Na segunda imagem, realizada 3

---

horas após (fase tardia ou paratireóide), a captação da tireóide era baixa e uma captação fixa e persistente da substância em posição adjacente sugeria a presença de adenoma ou glândulas da paratireóide hiperplásicas, definindo cintilografia com resultado positivo. A ausência de captação persistente pela paratireóide na foto tardia denotava cintilografia normal (161).

### **3.2.5 – Histomorfometria óssea**

#### *3.2.5.1 – Procedimento da biópsia óssea*

O procedimento da biópsia óssea incluiu os seguintes passos: preparo do paciente pré-biópsia, procedimento da biópsia e processamento da amostra.

Antes da realização da biópsia, cada paciente recebeu tetraciclina via oral na dose de 10 mg/kg duas vezes ao dia por 3 dias, seguido de um intervalo, sem a medicação, de 14 dias e repetida a mesma dose por mais 3 dias. A biópsia era realizada após 3 a 7 dias da última dose de tetraciclina. A tetraciclina é um antibiótico autofluorescente e é captado pelo osso nos locais de formação e mineralização óssea aparecendo como uma linha brilhante à luz fluorescente. Desta forma, a tetraciclina é usada como um marcador da formação e mineralização óssea, devido a sua capacidade de se incorporar na frente de mineralização, permitindo estudo dos parâmetros dinâmicos do osso (185,186).

O procedimento da biópsia foi ambulatorial, com anestesia local usando lidocaína 2% e sedação com morfina ou derivado. O paciente era posicionado em decúbito dorsal com um travesseiro sob o quadril. Após antisepsia com clorhexidine, era aplicado anestésico local (Lidocaína à 2% sem vasoconstritor), abrangendo pele, subcutâneo e

---

perióstio. Uma incisão era realizada 2 cm posterior a espinha íliaca ântero-superior e cerca de 2cm inferior e perpendicular à borda da crista íliaca. A biópsia então era realizada transfixando o osso íliaco até atingir o córtex interno, com amostra de tecido ósseo contendo duas corticais e uma amostra trabecular. Após sutura com fio Mononylon 4-0, o paciente permanecia em repouso por no mínimo 2 horas, sendo então liberado para casa com orientações de permanecer em repouso por 24 horas (caplivro serviço: procedimento, Recker).

#### 3.2.5.2 – *Processamento da biópsia óssea*

As biópsias foram processadas conforme metodologia do Laboratório de Doença Óssea Metabólica da Universidade de São Paulo.

##### a) Clareação, desidratação e fixação:

O fragmento retirado era imediatamente colocado em álcool 70% por 3 a 7 dias em local escuro, na temperatura ambiente. Após, o fragmento era transferido para um frasco com etanol absoluto por 3 a 5 dias, em temperatura ambiente, e, posteriormente, para Tolueno por um dia, em temperatura ambiente.

---

---

b) Penetração pela resina:

O fragmento era então colocado em seqüência em uma solução chamada de A por 3 a 5 dias, solução 1 grama por 3 a 5 dias e, por fim, na solução 2,5 gramas por 3 a 5 dias, sempre permanecendo na geladeira.

Resumo dos passos e fórmulas das soluções:

- Etanol à 70% ..... 03 dias
- Etanol 100% ..... 03 dias
- Tolueno ..... 01 dia
- Solução A. .... 03 dias  
Solução A: 25% de Dibutilftalato + 75% de Metilmetacrilato HQ 40
- Solução 1g ..... 03 dias  
Solução 1grama: Solução A + 1grama de Peróxido de benzoíla
- Solução 2 g ..... 03 dias  
Solução 2 gramas: Solução A + 2 gramas de Peróxido de Benzoíla

c) Inclusão:

O fragmento ósseo não descalcificado era então incluído em metilmetacrilato, como solução 2 gramas, dentro de um frasco de vidro que continha uma base da solução 2 gramas e colocado em estufa à 37°C, por no mínimo 48 horas ou até completa polimerização do bloco.

---

---

d) Corte:

O bloco era preparado quebrando-se o frasco e, com auxílio de uma serra, formava-se um bloco retangular contendo o fragmento ósseo. Os cortes foram efetuados usando micrótomo de alto impacto com navalha de tungstênio (Jung K, Zeiss, West Germany). Foram realizados cortes seriados de 5µm de espessura para coloração e de 10µm para fluorescência. Os cortes foram colocados em lâminas previamente preparadas com uma solução de Gelatina à 2%\* e esticados com álcool 50% e 100%. Após a preparação, as lâminas eram colocadas em estufa à 37°C por cerca de 12 horas antes da coloração.

\* Solução de Gelatina à 2%:

Uma folha de gelatina branca de cerca de 2 gramas era dissolvida em 100ml de água destilada em uma placa aquecedora.

e) Coloração:

Antes da coloração, as lâminas eram desplastificadas em Metilmetacrilato puro por 20 a 40 minutos. Após, desidratadas em Etanol absoluto, reidratadas em etanol 50% e lavadas com água destilada. A partir deste ponto, o material pôde ser corado em qualquer tipo de método indicado para osso.

Os cortes de 5 µm foram corados pelo Azul de toluidina (0,1%) e Aluminon, para avaliação de parâmetros estáticos e intoxicação por alumínio, respectivamente.



---

---

#### e.1) Coloração pelo Azul de Toluidina 0,1%

Foram preparadas uma solução com 17,9gr de Fosfato de Sódio Dibásico em 500ml de água destilada (solução 1) e uma solução com 13,8gr de Fosfato de Sódio Monobásico em 1000ml de água destilada (solução 2). Misturou-se 267 ml da solução 1 com 733 ml da solução 2, ajustada com NaOH 1N para um pH de 6,4 e acrescentado 1 grama de Azul de Toluidina. Esta solução era agitada durante toda a noite e filtrada antes de ser usada.

As lâminas desplastificadas eram mergulhadas por cerca de 10 a 20 minutos no Azul de Toluidina, após lavadas no Álcool Butílico e no Tolueno, ficando prontas para a montagem e leitura.

#### e.2) Coloração para alumínio

A coloração para detecção de alumínio utilizou um reagente específico, o Aluminon (Ácido tricarboxílico áurico). A solução foi preparada da seguinte maneira:

- 60 ml de Cloreto de Amônio 5M (66,8gr de Cloreto de Amônio em 250 ml de água destilada)
- 60ml de Acetato de Amônio 5M (93,3gr de Acetato de Amônio em 250ml de água destilada)
- 10ml de HCl 6N (Para 1 litro de solução, foi adicionado 496,77 ml de HCl em 503,23 ml de água destilada, misturando sempre o ácido na água e de forma lenta).

Em 100 ml desta solução 1, foram dissolvidos 2 gramas do corante Aluminon (Ácido Tricarboxílico Áurico: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>) em um pH de 5,2, deixado em banho maria

---

à 75°C por 15 minutos em agitação constante. Após, foi filtrada e esfriada, sendo estocada na geladeira até seu uso.

Para corar a lâmina desplastificada, inicialmente estabilizou-se a estufa a 75°C, para aquecer a solução de Aluminon 2% por cerca de 20 minutos. Após, a lâmina era coberta com esta solução e levada novamente para a estufa por exatamente 20 minutos, em um recipiente fechado, tipo placa de Petri com tampa, para evitar a evaporação do corante. Após este período, as lâminas eram rapidamente lavadas com água destilada e diferenciadas por 3 a 5 segundos com a Solução de Diferenciação\*. As lâminas foram novamente lavadas com água destilada e reidratadas com álcool 50% e com álcool 100%, e clareadas com tolueno. As lâminas foram montadas com ENTELLAN (Merck).

Solução de Diferenciação\*: 15 ml de Solução A (Solução Tampão Aurina: 15ml de Cloreto de Amônio 5M + 15 ml de Acetato de Amônio 5M + 2,5ml de HCl 6N com pH final de 5.2) misturada com 12ml de Carbonato de Amônio 1,6M (31,2gr de Carbonato de Amônio em 250 ml de água destilada) em um pH final de 7.2.

A biópsia óssea foi considerada positiva para alumínio quando 25% da superfície óssea trabecular apresentava uma linha avermelhada na frente de mineralização óssea.

#### f) Análise da tetraciclina

Análise dos parâmetros dinâmicos da histomorfometria óssea somente são possíveis quando há marcação pela tetraciclina. Os cortes de 10 µm foram analisados sob a luz ultravioleta.

---

### 3.2.5.3. *Interpretação da biópsia óssea*

Os parâmetros de histomorfometria estática foram analisados em lâminas coradas com azul de Toluidina e em lâminas preparadas com Aluminon. Os parâmetros dinâmicos foram analisados em lâminas não coradas, sob luz ultravioleta.

As medidas histomorfométricas foram realizadas através de uma objetiva com retículo de linhas paralelas com 100 pontos (Integrationplatte II, Zeiss, West Germany) e por uma objetiva contendo uma ocular com régua de 10 mm.

A avaliação consistia na determinação dos seguintes parâmetros: volume ósseo (BV/TV), volume osteóide (OV/BV), espessura osteóide (O.th), superfície osteóide (OS/BS), superfície reabsortiva (ES/BS), superfície osteoblástica (Ob.S/BS), superfície osteoclástica (Oc.S/BS), fibrose (FB.V), superfície mineralizante (MS/BS), taxa de aposição mineral (MAR), taxa de formação óssea (BFR/BS), taxa de formação óssea corrigida (AJ.AR), intervalo de tempo de mineralização (MLT) e superfície recoberta por alumínio (Al) (Parfitt 1987). Os diagnósticos incluíram: hiperparatireoidismo secundário ou osteíte fibrosa, doença óssea leve do hiperparatireoidismo, osteomalácia, doença óssea adinâmica e doença óssea mista com ou sem toxicidade por alumínio.

Os parâmetros estáticos foram definidos da seguinte maneira (186,187):

- Volume ósseo (BV/TV): Corresponde ao volume ocupado pelo osso trabecular mineralizado e não mineralizado, expresso como a porcentagem da cavidade medular ocupado por osso trabecular. Foi medido pela soma dos pontos do retículo integrador sobreposto ao osso mineralizado e não mineralizado dividido pelo número total de campos

---

ocupados por osso trabecular. Valores de referência:  $22,0 \pm 7,3$  % mulheres e  $25,5 \pm 8,1$  % homens.

- Volume osteóide (OV/BV): É o volume ocupado pelo osso não mineralizado, expresso pela porcentagem do volume ocupado por osso mineralizado e não mineralizado. O valor corresponde a soma dos pontos do retículo sobre o osso não mineralizado x 100 dividido pela soma dos pontos sobre osso mineralizado e não mineralizado. Valores de referência:  $1,58 \pm 1,8$  % mulheres e  $3,2 \pm 3,0$  % homens .

- Espessura osteóide (O.Th): Corresponde à espessura média de cada rebordo osteóide, medido através da regua micrométrica em 4 regiões equidistantes na extensão de cada rebordo osteóide. O resultado final é a média da espessura de todos os rebordos. Valores de referência:  $10,3 \pm 3,3$   $\mu\text{m}$  mulheres e  $10,9 \pm 3,6$   $\mu\text{m}$  homens.

- Superfície osteóide (OS/BS): Corresponde à porcentagem da superfície óssea trabecular recoberta por osteóide. O valor corresponde a soma das intersecções das linhas do retículo com a superfície trabecular recoberta por osteóide x 100 dividido pela soma das intersecções sobre a superfície trabecular total. Valores de referência:  $9,8 \pm 8,71$  % mulheres e  $17,0 \pm 12,8$  % homens.

- Superfície reabsortiva (ES/BS): É a porcentagem da superfície trabecular com lacunas de reabsorção óssea, incluindo aquelas com e sem a presença de osteoclastos. É medida pela soma das intersecções do retículo sobre a superfície com reabsorção (lacunas) x 100 dividido pela soma das intersecções sobre a superfície trabecular total. Valores de referência:  $4,23 \pm 7,23$  % mulheres e  $3,15 \pm 4,81$  % homens.

---

- Superfície osteoblástica (Ob.S/BS): Corresponde à porcentagem da superfície trabecular que tem osteoblastos. É calculada através da soma das intersecções sobre a superfície trabecular com osteoblastos x 100 dividido pela soma das intersecções sobre a superfície óssea total. Valores de referência:  $1,4 \pm 3,0$  % mulheres e  $2,13 \pm 3,8$  % homens.

- Superfície osteoclástica (Oc.S): Corresponde à porcentagem da superfície trabecular que tem osteoclastos. Calculada a partir da soma das intersecções sobre a superfície trabecular com osteoclastos x 100 dividido pela soma das intersecções sobre a superfície óssea total. Valores de referência:  $0,04 \pm 0,08$  % mulheres e  $0,07 \pm 0,22$  % homens.

- Fibrose (Fb.V): Corresponde à porcentagem de fibrose presente na medula. É calculado pela soma dos pontos sobre as áreas de fibrose na medula dividido pela soma dos pontos das trabéculas + medula óssea. Valor de referência: 0%.

#### Parâmetros Histomorfométricos Dinâmicos

- Superfície mineralizante (MS/BS): Corresponde à porcentagem da superfície trabecular que apresenta dupla marcação pela tetraciclina. É calculada a partir da soma das intersecções das linhas do retículo sobre a superfície trabecular com dupla marcação pela tetraciclina dividido pela superfície trabecular total com e sem dupla marcação. Valores de referência: Mulheres é  $12,0 \pm 5,0$  % e homens  $18,0 \pm 8,0$  %.

- Taxa de aposição mineral (MAR): Corresponde à distância média entre os bordos de duas marcações pela tetraciclina, medidas com régua micrométrica em 4 pontos equidistantes, dividido pelo número de dias decorridos entre as duas administrações de

---

tetraciclina, sendo neste estudo padronizado em 17 dias. Valor de referência:  $0,65 \pm 0,12$   $\mu$ /dia.

- Taxa de formação óssea (BFR/BS): Corresponde ao produto da superfície mineralizante e da taxa de aposição mineral.  $BFR/BS = MS/BS \times MAR$ . Valores de referência: Mulheres  $0,07 \pm 0,03$   $\mu^3/\mu^2$ /dias e homens  $0,13 \pm 0,07$   $\mu^3/\mu^2$ /dias.

- Taxa de formação óssea corrigida (Aj.Ar): Corresponde à taxa de formação óssea dividida pela superfície osteóide.  $Aj.Ar = BFR/BS / OS/BS$ . Valor de referência:  $0,50 \pm 0,20$   $\mu$ /dias.

- Intervalo de tempo para mineralização (MLT): Corresponde ao intervalo médio de tempo entre a deposição de matriz osteoide e a mineralização desta matriz. É calculada dividindo a espessura do osteóide pela taxa de formação óssea corrigida.  $MLT = O.Th / Aj.Ar$ . Valores de referência:  $23,7 \pm 2,7$  dias para mulheres e  $21,3 \pm 2,3$  dias.

As biópsias ósseas foram classificadas na base da histologia e pelo método de Sherrard e colaboradores (15).

Hiperparatireoidismo secundário (osteíte fibrosa):  $OV/BV > 15\%$ ,  $FB.V > 0,5\%$  e  $BFR/BS > 0,031$   $\mu^3/\mu^2$ /dias. Caracteriza-se por apresentar aumento na atividade osteoblástica e osteoclástica, com superfície osteóide e cavidades de reabsorção aumentados, além de fibrose peritrabecular. O osso perde o seu padrão lamelar.

Doença óssea leve:  $OV/BV < 15\%$ ,  $FB.V < 0,5\%$  e  $BFR/BS > 0,031$   $\mu^3/\mu^2$ /dias. Achados são semelhantes ao da osteíte fibrosa, exceto por apresentar um menor aumento no tecido osteóide e nas cavidades reabsortivas, e bem menos fibrose peritrabecular.

---

Osteomalácia:  $OV/BV > 15\%$ ,  $FB.V < 0,5\%$  e  $BFR/BS$  geralmente inferior aos limites da normalidade. Apresenta defeito na mineralização óssea, com captação baixa e difusa da tetraciclina, e grande quantidade de osteóide, com raros osteoblastos, osteoclastos e cavidades reabsortivas. Se for secundária a toxicidade por alumínio, a coloração por corante para alumínio será verificada na frente de mineralização, isto é, entre o osso mineralizado e o osteóide.

Doença óssea adinâmica:  $OV/BV < 15\%$ ,  $FB.V < 0,5\%$  e  $BFR/BS < 0,06 \mu^3/\mu^2/dias$ . Caracterizada por uma baixa taxa de formação óssea, mínima superfície osteóide, e número pequeno ou ausente de osteoblastos e osteoclastos.

Doença óssea mista:  $OV/BV > 15\%$ ,  $FB.V > 0,5\%$  e taxa de formação óssea variável. Combina achados do hiperparatireoidismo e da osteomalácia, em diferentes graus. Apresenta defeitos na mineralização com extensas e largas ondas de osteóide, em conjunto com aumento no número de osteoblastos, osteoclastos e cavidades reabsortivas.

Normal: nenhuma evidência de baixo ou alto remanejamento ósseo, com distribuição e espessura do osteóide dentro dos parâmetros da normalidade.

Doença óssea por alumínio: Definida pela presença de mais de 25% da superfície óssea trabecular corada por alumínio.

---

### 3.2.6. – Análise estatística

Os dados quantitativos são apresentados como média e desvio padrão.

Para análise das variáveis quantitativas foi utilizado análise de variância (ANOVA) quando distribuição normal, e testes não-paramétrico quando havia heterogenicidade nas variâncias. Teste de Tukey ou Teste de comparações múltiplas para Kruskal-Wallis (Teste de Dunn) foram usados para comparações entre grupos, quando mais de 2 eram analisados.

Para análise das variáveis categóricas foram usados o Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando algum valor esperado era menor que 5 ou número de indivíduos menor que 25.

Sensibilidade foi definido como: número de casos com a doença e com teste positivo dividido pelo número total de casos com a doença.

Especificidade foi definido como: número de indivíduos sem a doença e com teste negativo dividido pelo número total de indivíduos sem a doença.

Valor preditivo positivo foi definido como: número de pacientes com teste positivo e com a doença dividido pelo número total de indivíduos com teste positivo.

Valor preditivo negativo foi definido como: número de pacientes com teste negativo e sem a doença dividido pelo número total de indivíduos com teste negativo.



## **4 - RESULTADOS**

### **4.1 – DESCRIÇÃO DA AMOSTRA**

Foram avaliados 30 pacientes, 19 mulheres (63,3%) e 11 homens (36,7%), com uma média de idade de  $43,9 \pm 9,17$  anos. As causas da insuficiência renal foram hipertensão arterial (23,3%), glomerulopatias (20%), doença renal policística (20%), nefropatia diabética (3,3%) e lúpus eritematoso sistêmico (3,3%). O diagnóstico etiológico não pôde ser determinado em nove pacientes (30%). A média de tempo em tratamento hemodialítico foi de  $65,7 \pm 37,05$  meses.

Todos os pacientes apresentavam dor óssea ou articular, exceto 2 que haviam sido encaminhados por níveis elevados de PTHi. Carbonato de cálcio estava sendo utilizado por 23 pacientes (76,7%) e hidróxido de alumínio por 5 pacientes (16,7%), no momento da entrevista. A maioria dos pacientes (73,3%) nunca haviam usado calcitriol ou outro derivado da vitamina D.

A média do cálcio sérico corrigido para albumina foi de  $9,64 \pm 1,15$  mg/dl. 4 pacientes (13%) apresentavam hipercalcemia, com cálcio sérico superior a 10,8 mg/dl, e 5 (16,6%) hipocalcemia, com níveis de cálcio sérico abaixo de 8,5 mg/dl. A média do

---

fósforo sérico foi de  $6,05 \pm 1,97$  mg/dl, sendo que 13 pacientes (43,3%) apresentavam valores superiores a 6,0 mg/dl.

As médias do PTHi e da fosfatase alcalina plasmáticas estavam elevadas em relação aos valores da normalidade,  $1119,13 \pm 835,9$  pg/ml e  $609,5 \pm 737,1$  U/l, respectivamente. Níveis séricos de PTHi considerados normais, entre 12 a 72 pg/ml, foram encontrados em 3 pacientes (10%) e outros 3 (10%) apresentavam valores entre 144 e 288 pg/ml, 2 a 4 vezes o limite superior da normalidade. A maioria dos pacientes, 17 casos (56,6%), tinham níveis séricos de PTHi superior a 10 vezes o normal.

Os resultados das biópsias ósseas, a análise da histomorfometria óssea estática e dinâmica, assim como os valores médios dos níveis plasmáticos do PTHi e da fosfatase alcalina estão na Tabela 1. Dos 30 pacientes biopsiados, 4 apresentaram material inadequado para análise. Uma biópsia foi realizada em outro centro, cujo diagnóstico foi de osteíte fibrosa ou hiperparatireoidismo secundário severo. Esta biópsia entrou na análise dos dados com este diagnóstico, mas os valores da análise histomorfométrica não foram computados.

Os critérios diagnósticos para hiperparatireoidismo secundário ou osteíte fibrosa foram observados em 14 casos (46,7%), tabela 1. Um paciente apresentava doença óssea leve do hiperparatireoidismo secundário (Figura 1). Apenas 6 pacientes (20%) tiveram doença óssea de baixo remodelamento, 3 casos de osteomalácia e 3 de doença óssea adinâmica (Figura 2 e 3). Doença óssea mista foi diagnóstico em 5 pacientes (16,7%). Coloração positiva para alumínio, em mais de 25% da superfície das traves ósseas, estava presente em apenas um paciente com diagnóstico de osteomalácia. Os demais 25 pacientes com material adequado para análise não apresentavam alumínio ou este estava presente em menos de 25% da superfície óssea (Figura 4).

(1A) presença de osteóide e número de osteoblastos aumentados com grande quantidade de fibrose medular

(1B) presença de uma lacuna de reabsorção com grande número de osteoclastos

Coloração Azul de Toluidina

**FIGURA 1- Biópsia óssea: hiperparatireoidismo secundário**

A biópsia apresenta grande quantidade de osteóide, não mineralizado, e ausência de células ósseas. Coloração Azul de Toluidina.

**FIGURA 2 - Biópsia óssea: osteomalácia.**

---

---

A biópsia mostra diminuição de osteóide e células ósseas, com medula sem fibrose .....

**FIGURA 3 - Biópsia óssea: Doença óssea adinâmica**

.....

**FIGURA 4 - Biópsia óssea com marcação para alumínio**

O valor médio do PTHi plasmático estava mais elevado nos casos de osteíte fibrosa e doença mista, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O grupo de pacientes com diagnóstico de doença óssea mista apresentou valor médio significativamente mais elevado de fosfatase alcalina em relação aos pacientes com doença adinâmica. O volume, a espessura e a superfície osteóide estavam significativamente mais elevados na osteomalácia comparada a doença adinâmica, tabela 1. A osteíte fibrosa apresentou uma superfície reabsortiva e superfície mineralizante significativamente maior em relação a doença adinâmica e a osteomalácia, respectivamente, tabela 1.

**TABELA 1 - Resultados das biópsias ósseas, análise histomorfométrica estática e dinâmica, nível sérico do PTHi e nível sérico da fosfatase alcalina**

Diagnóstico	Osteíte fibrosa ou HPT	Doença óssea mista (DM)	Osteomalácia (OM)	Doença óssea adinâmica (DA)
N (%)	14 (46,7)	5 (16,7)	3 (10)	3 (10)
PTHi (pg/ml)	1417,4 ± 633,3	1891,0 ± 904,0	223,6 ± 66,0	323,3 ± 329,8
FA (U/l)	538,7 ± 483,1	1525,2 ± 1270,2 <sup>a</sup>	286,6 ± 90,7	141,3 ± 59,5
BV/TV %	32,8 ± 10,1	32,2 ± 9,3	39,42 ± 18,3	23,1 ± 3,8
OV/BV %	9,5 ± 3,1 <sup>b</sup>	26,7 ± 13,2	35,4 ± 17,8 <sup>c</sup>	4,9 ± 2,1
OT.h μm	15,8 ± 4,0	28,1 ± 22,9	30,0 ± 13,8 <sup>c</sup>	10,9 ± 1,7
OS/BS %	44,0 ± 7,9	69,3 ± 10,4 <sup>a</sup>	77,9 ± 13,3 <sup>c</sup>	32,9 ± 9,2
ES.BS %	22,9 ± 5,6 <sup>d</sup>	19,3 ± 6,6	9,4 ± 1,3	8,0 ± 6,1
Ob.S/BS %	11,7 ± 6,8	8,7 ± 4,2	2,3 ± 1,4	3,4 ± 3,3
Oc.S/BS %	7,8 ± 4,1	7,5 ± 2,2	2,5 ± 1,5	1,0 ± 1,2
FB.V %	7,9 ± 9,5	15,2 ± 16,8	0,12 ± 0,2	0,17 ± 0,3
MS/BS %	13,5 ± 7,8 <sup>e</sup>	7,4 ± 4,8	0,00	6,5 ± 3,4
MAR μ/dia	1,33 ± 0,65	1,04 ± 0,68	0,00	1,01 ± 0,3
BFR/BSμ <sup>3</sup> /μ2/dia	0,21 ± 0,16	0,19 ± 0,25	0,00	0,05 ± 0,02
Aj.AR μ/dia	0,50 ± 0,39	0,29 ± 0,30	0,00	0,19 ± 0,11
Mlt dias	52,1 ± 73,4	99,6 ± 99,1	0,00	71,6 ± 46,3
Alumínio (>25%)	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

FA = Fosfatase alcalina HPT = Hiperparatireoidismo secundário

Os valores estão expressos em média ± desvio padrão.

Diagnósticos das doenças ósseas da osteodistrofia renal e a presença de alumínio em mais de 25% das traves ósseas (Alumínio) estão expressos em número de casos; % = porcentagem em relação ao total de casos.

<sup>a</sup>DM>DA, p<0,05; <sup>b</sup>HPT <DM, p<0,05; <sup>c</sup>OM>DA, p<0,05; <sup>d</sup>HPT>DA, p<0,05; <sup>e</sup>HPT>OM, p<0,05.

---

## 4.2 – TESTES DE IMAGENS

Os testes de imagens realizados foram a cintilografia com Tc-99m-sestamibi e a ultra-sonografia da paratireóide.

A ultra-sonografia foi positiva para a presença de glândula(s) aumentada(s) da paratireóide em 12 (40%) dos pacientes e normal em 17 (56,7%). Em um paciente o exame foi inconclusivo (Figura 5).

Nódulo sólido localizado no pólo inferior direito da tireóide.

**FIGURA 5 - Ultra-sonografia da paratireóide positiva**

---

Nódulos em tireóide foram observados em 8 pacientes (26,7%) na ultra-sonografia. Na maioria foram interpretadas como nódulo de tireóide ou possibilidade de paratireóide em situação intratireóidea ou posterior à tireóide. Estes resultados inconclusivos foram considerados negativos para nódulo de paratireóide.

A cintilografia foi considerada positiva em 15 (50%) pacientes, sugerindo adenoma ou hiperplasia das glândulas da paratireóide (Figura 6). Quanto ao número de nódulos evidenciados na cintilografia, 40% dos exames mostravam 1 imagem nodular, 13,4% 2 imagens, e 46,6% de 3 a 4 imagens nodulares positivas. Apenas uma cintilografia mostrou captação fora dos limites da região do pescoço, localizada no mediastino superior.

A imagem precoce demonstra captação do traçador pela tireóide. A foto tardia revela a eliminação do material pela tireóide, com área residual hipercaptante junto ao pólo inferior direito da tireóide, e, outras duas, menos evidentes, em situação superior compatíveis com paratireóides hiperfuncionantes.

**FIGURA 6 - Cintilografia da paratireóide com Tc-99m-sestamibi positiva**

#### **4.2.1 - Avaliação clínica**

Não foram observadas diferenças nas médias de idade, tempo em tratamento hemodialítico atual e tempo em tratamento prévio entre resultados positivos ou negativos das ultra-sonografias e das cintilografias.

#### **4.2.2 - Avaliação laboratorial**

A média dos níveis plasmáticos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH intacto são mostrados na Tabela 2. A média dos valores plasmáticos do PTHi foi significativamente mais elevada no grupo de pacientes com ultra-sonografias positivas para glândulas aumentadas da paratireóide comparada com a do grupo com resultados negativos, tabela 2. O grupo de pacientes com ultra-som positivo apresentou uma média significativamente menor de albumina sérica comparado ao grupo negativo. Não houve diferenças entre as médias nos demais exames laboratoriais, tanto em relação as ultra-sonografias como nas cintilografias.



**TABELA 2 - Resultados da ultrasonografia e da cintilografia da paratireóide com parâmetros bioquímicos**

EXAME BIOQUÍMICO	ULTRA-SONOGRAFIA		CINTILOGRAFIA	
	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA
Cálcio (mg/dl)	9,7 ± 1,2	9,5 ± 0,9	9,4 ± 1,3	9,8 ± 0,8
Fósforo (mg/dl)	5,5 ± 2,0	6,7 ± 1,8	5,4 ± 1,7	6,6 ± 1,9
Fosfatase alcalina (U/l)	440,8 ± 397,5	806,5 ± 1045,6	550,2 ± 555,4	668,9 ± 899,7
PTHi (pg/ml)	811,7 ± 705,5	1536,6 ± 881,8*	1140,8 ± 852,2	1097,4 ± 848,5
Albumina (g/dl)	4,03 ± 0,44	3,69 ± 0,24*	3,87 ± 0,41	3,84 ± 0,46
Reserva alcalina (mEq/l)	19,0 ± 4,5	20,0 ± 4,6	19,9 ± 4,9	19,3 ± 4,26
Magnésio (mg/dl)	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,2	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,3
Glicemia (mg/dl)	93,5 ± 14,8	87,3 ± 13,3	92,2 ± 16,6	89,5 ± 11,6

\* p<0,05

### 4.2.3 - Histomorfometria óssea

A Tabela 3 mostra a comparação entre os parâmetros estáticos e dinâmicos da histomorfometria óssea associado aos resultados das ultra-sonografias e cintilografias da paratireóide. Pacientes com resultados positivos nas ecografias tinham uma taxa de aposição mineral e de formação óssea significativamente maior que os pacientes com ecografias normais. O volume ósseo total e a superfície osteoclástica foram menores nos casos com cintilografia positiva.

**TABELA 3 – Relação entre ecografia e cintilografia da paratireóide e parâmetros de histomorfometria óssea**

PARÂMETROS DE HISTOMORFOMETRIA	ULTRA-SONOGRAFIA		CINTILOGRAFIA	
	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA
BV/TV %	33,0 ± 11,5	30,4 ± 10,1	37,1 ± 11,5	27,7 ± 8,4 *
OV/BV %	16,7 ± 16,3	13,8 ± 7,7	20,5 ± 16,7	11,4 ± 8,0
OT.h µm	21,3 ± 16,6	16,5 ± 3,3	24,6 ± 17,5	15,0 ± 3,8
OS/BS %	52,1 ± 21,4	50,8 ± 11,9	57,8 ± 18,8	46,5 ± 15,4
ES.BS %	17,3 ± 9,7	19,7 ± 4,9	21,0 ± 8,8	16,3 ± 6,8
Ob.S/BS %	7,1 ± 5,2	10,6 ± 7,4	9,6 ± 7,3	7,9 ± 5,9 *
Oc.S/BS %	6,07 ± 4,6	17 ± 3,5	8,0 ± 3,9	4,6 ± 3,7
FB.V %	5,9 ± 9,9	8,9 ± 12,5	9,0 ± 5,8	5,8 ± 11,2
MS/BS %	7,6 ± 7,6	12,3 ± 6,9	7,7 ± 8,8	11,3 ± 6,3
MAR µ/dia	0,83 ± 0,70	1,42 ± 0,6 *	0,79 ± 0,76	1,32 ± 0,58
BFR/BS µ <sup>3</sup> /µ <sup>2</sup> /dia	0,10 ± 0,13	0,24 ± 0,19 *	0,11 ± 0,15	0,20 ± 0,18
Aj.AR µ/dia	0,61 ± 1,25	0,43 ± 0,36	0,30 ± 0,37	0,72 ± 1,22
Mlt dias	66,2 ± 94,1	44,2 ± 33,2	67,94 ± 104,9	47,6 ± 35,8

\* p<0,05

A Tabela 4 mostra os diferentes diagnósticos histológicos da osteodismofia renal com os resultados dos métodos de imagem. Foram observados resultados positivos nos 3 pacientes com doença óssea adinâmica no estudo cintilográfico, sendo que em um caso houve concordância na ecografia. Este paciente, com ambos exames positivos e diagnóstico de doença óssea adinâmica pelos parâmetros definidos no estudo (Sherrard 1993), mostrava um nível sérico de PTHi elevado de 677 pg/ml.

**TABELA 4 - Detecção de glândulas da paratireóide aumentadas por ultra-som e cintilografia nos diferentes tipos de lesões ósseas**

HISTOLOGIA	ULTRA-SONOGRAFIA		CINTILOGRAFIA	
	POSITIVA	NEGATIVA	POSITIVA	NEGATIVA
Doença leve	0	1	1	0
Osteíte fibrosa	8	6	6	8
Doença mista	2	3	3	2
Osteomalácia	1	2	1	2
Doença adinâmica	1	2	3	0
Sem resultado	0	3	1	3

Dados expressos em número de casos (frequência).

A tabela 5 mostra comparação entre resultados positivos ou negativos nos exames de imagem com relação aos níveis médios de PTHi e doenças ósseas. Osteíte fibrosa, doença leve e mista foram classificadas como doenças secundárias ao hiperparatireoidismo com alto remanejamento ósseo e, portanto, consideradas em conjunto. Osteomalácia e doença óssea adinâmica, representantes do grupo de baixo remodelamento ósseo, foram o outro grupo. O grupo de alto remanejamento apresentou valores médios de PTHi superiores ao grupo de baixo remanejamento, independente de resultados positivos ou negativos nos exames de imagem da paratireóide. Observa-se uma média maior de PTHi no grupo de baixo remanejamento ósseo com resultados positivos na ultra-sonografia e na cintilografia **XXXX** ao com resultados negativos nos exames.

**TABELA 5 - Níveis médios de PTHi em relação as doenças ósseas e resultados dos exames de imagens**

EXAMES DE IMAGEM	ALTO REMANEJAMENTO	BAIXO REMANEJAMENTO	p	
ULTRA-SONOGRAFIA	Positiva	1749,4 ± 805,75	488,0 ± 267,28	0,053
	Negativa	1216,3 ± 620,62	166,2 ± 102,91	0,004
CINTILOGRAFIA	Positiva	1385,8 ± 852,41	317,2 ± 269,61	0,016
	Negativa	1576,9 ± 666,05	186,0 ± 014,14	0,03

Alto remanejamento = Doença leve, osteíte fibrosa e doença mista.

Baixo remanejamento = Osteomalácia e doença adinâmica.

PTHi = pg/ml

#### 4.2.4 - Sensibilidade e especificidade dos métodos de imagem e dos níveis séricos do PTHi

A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos testes não invasivos para o diagnóstico de doença leve, osteíte fibrosa e doença mista comparado a osteomalácia e doença adinâmica são mostrados na tabela 6. Diferentes pontos de cortes nos níveis de PTHi foram realizados para avaliação de gravidade. Foi determinado valores superiores ou inferiores a 4, 5 e 10 vezes o limite superior da normalidade. O valor preditivo positivo para a presença de glândulas anormais no exame de ultra-som foi de 83% para doença leve, osteíte fibrosa e doença mista. Nível sérico do PTHi foi o melhor parâmetro para diagnóstico quando superior a 360 pg/ml, com sensibilidade de 95% e

especificidade de 83%. PTHi superior a 720 pg/ml mostrou 100% de especificidade, excluindo doenças de baixo remanejamento ósseo.

**TABELA 6 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos métodos de imagens e dos níveis de PTHi para doença óssea do hiperparatireoidismo secundário e doença mista.**

<b>HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO + MISTA</b>				
<b>TESTE</b>	<b>SENSIBILIDADE (%)</b>	<b>ESPECIFICIDADE (%)</b>	<b>VP+ (%)</b>	<b>VP- (%)</b>
Ultra-sonografia	50	66	83	28
Cintilografia	50	33	71	16
PTHi >288 pg/ml	100	66	90	100
PTHi >360 pg/ml	95	83	95	83
PTHi >720 pg/ml	75	100	100	54

VP+ = valor preditivo positivo

VP- = valor preditivo negativo

Na Tabela 7 é comparada a presença ou não de glândulas aumentadas da paratireóide em diferentes níveis de PTHi. Observa-se que a ecografia foi normal em todos os 6 pacientes que apresentavam PTHi inferior a 288 pg/ml. No total de 12 ultra-sonografias positivas, apenas 3 foram positivas com valor de PTHi inferior a 720 pg/ml, sendo as demais 9 presentes em pacientes com PTHi superior a este nível. 43,7% dos pacientes com ultra-som normal apresentavam níveis de PTHi superior a 720 pg/ml, mostrando que mesmo em pacientes com níveis séricos elevados de PTHi as glândulas da paratireóide podem ser normais ou não ser suficientemente aumentadas para serem detectadas na ecografia.

Em relação a cintilografia com Tc-99m-sestamibi, dois pacientes com PTHi inferior a 288 pg/ml e dois com níveis entre 288 e 360 pg/ml apresentaram resultados positivos. 53,8% das cintilografias positivas foram com níveis plasmáticos de PTHi inferiores a 720 pg/ml. Não houve significância em nenhum ponto de corte para o PTHi em relação aos resultados das cintilografias com resultados normais ou positivos para glândulas anormais da paratireóide.

**TABELA 7 - Relação entre métodos de imagem das glândulas da paratireóide com diferentes níveis de PTHi**

PTHi	ULTRA-SONOGRAFIA			CINTILOGRAFIA		
	NORMAL	ADENOMA	p	NORMAL	ADENOMA OU HIPERPLASIA	P
PTHi >288 pg/ml	11	12		11	13	
PTHi =<288 pg/ml	6	0	0,02	4	2	0,3
PTHi >360 pg/ml	10	11		11	11	
PTHi =<360 pg/ml	7	1	0,06	4	4	0,6
PTHi >720 pg/ml	7	9		9	8	
PTHi=<720 pg/ml	10	3	0,07	6	7	0,7

## 5 - DISCUSSÃO

A osteodistrofia renal é uma complicação que afeta a quase totalidade dos pacientes com insuficiência renal crônica. Apresenta caráter progressivo com importante morbidade e manifestações ósteo-articulares, frequentemente incapacitantes (2,17,58,100). O termo osteodistrofia renal é usado para incluir vários tipos de desordens ósseas caracterizadas por apresentarem alta ou baixa remodelação óssea. O hiperparatireoidismo secundário ou osteíte fibrosa pertence ao grupo de alto remanejamento ósseo, a osteomalácia e a doença óssea adinâmica são lesões de baixo remanejamento e a doença óssea mista compreende achados do hiperparatireoidismo secundário e osteomalácia em diferentes graus. O hiperparatireoidismo secundário e a doença óssea mista apresentam, em comum, níveis persistentemente elevados de PTH. Por outro lado, a osteomalácia e a doença óssea adinâmica podem ter níveis plasmáticos pouco elevados, normais ou baixos de PTHi (2,15,19,54).

A prevalência dos diferentes tipos de doenças ósseas nos pacientes em diálise é variável, dependendo da população em estudo. Sherrard e colaboradores, estudando pacientes em hemodiálise, encontraram uma prevalência de 37,6% de osteíte fibrosa, 12,8% de doença óssea leve ou hiperparatireoidismo secundário leve, 11,2% de doença óssea mista, 2% de osteomalácia e 35,8% de doença óssea adinâmica. Os pacientes tratados com diálise peritoneal apresentaram predomínio de doença óssea adinâmica, em

---

60,5% dos pacientes, e de doença óssea leve, em 21,1%. Apenas 9,1% dos pacientes tinham osteíte fibrosa e 6% osteomalácia (15). Torres e colaboradores avaliaram a presença de doenças ósseas em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador e encontraram uma prevalência de 49% de doença óssea adinâmica, 30% de osteíte fibrosa, 10% de doença óssea leve e 10% de doença mista (18). Nos nossos pacientes, hiperparatireoidismo secundário foi observado em aproximadamente 50% e doença mista em 17%. Apenas três pacientes (10%) tiveram diagnóstico de doença óssea adinâmica. Esta diferença, em relação aos dados da literatura, pode ser explicada pelo tipo de pacientes que compunham a amostra. Todos foram encaminhados por apresentarem sintomas ou alterações bioquímicas sugestivas de osteodistrofia renal. A baixa prevalência de pacientes com doença óssea adinâmica provavelmente se deva a baixa incidência de sintomatologia osteoarticular neste tipo de lesão da osteodistrofia renal, sendo assim menos encaminhados para o centro de referência em osteodistrofia renal (148,149).

As doenças ósseas de alto remodelamento, cujo representante principal é a doença óssea do hiperparatireoidismo secundário, são originadas por uma série de alterações do metabolismo mineral secundária à perda de função renal. Múltiplos fatores estão envolvidos na gênese do hiperparatireoidismo secundário como: hiperfosfatemia (7,50,61,62,84,68,101), deficiência de calcitriol (45,51,69,73,86,100,110) e hipocalcemia (64,67,88). O aumento do PTH já é observado nos estágios iniciais da falência renal, e o contínuo e persistente estímulo da paratireóide leva ao desenvolvimento de hiperplasia e progressão para formação de nódulos. Esta fase, mais avançada, é denominada de hiperparatireoidismo secundário severo ou hiperparatireoidismo terciário, quando as glândulas da paratireóide se tornam autônomas, refratárias a terapia com calcitriol (58,60,119).



---

A biópsia óssea, com dupla marcação de tetraciclina, continua sendo o melhor teste para o diagnóstico de doenças ósseas metabólicas renais (2,150). Ela permite diagnóstico histológico, com avaliação dos parâmetros estáticos e dinâmicos, e avaliação da presença de alumínio no osso (2,15). A doença óssea do hiperparatireoidismo secundário caracteriza-se por apresentar superfície osteóide, superfície reabsortiva, atividade osteoblástica e osteoclástica aumentados, além de fibrose peritrabecular. A osteomalácia, por sua vez, apresenta defeito de mineralização óssea, com captação baixa e difusa da tetraciclina, grande quantidade de osteóide e poucas células. Na doença óssea adinâmica é observada uma baixa taxa de formação óssea, mínima superfície osteóide, e número pequeno ou ausente de osteoblastos e osteoclastos. A doença óssea mista combina achados de hiperparatireoidismo e osteomalácia em diferentes graus. Em nossos pacientes, observamos as características histológicas de cada tipo de lesão óssea como definidas na literatura (Tabela 1). Nós observamos uma diferença significativa no volume, superfície e espessura osteóide na osteomalácia em relação a doença adinâmica. Doença mista também apresentou uma maior quantidade de osteóide em relação a osteíte fibrosa e a doença adinâmica. Tanto a osteomalácia e a doença mista se caracterizam por apresentarem defeito de mineralização óssea com acúmulo de osteóide (2). De acordo com esta característica, todos os pacientes com osteomalácia não deveriam captar ou apenas apresentar uma captação esparsa da tetraciclina, o que foi evidenciado pelos resultados da histomorfometria dinâmica nos nossos pacientes (Tabela 1). Em concordância com o encontrado por outros autores, a osteíte fibrosa foi associada com a presença de uma superfície reabsortiva significativamente maior do que a osteomalácia e a doença adinâmica, característico da ação de excesso de PTH nos ossos (15,18). Fibrose medular também estava presente em grau maior na osteíte fibrosa e na doença mista, embora não

---

tenhamos observado diferença entre grupos. É interessante observar a presença de apenas um paciente com doença óssea por alumínio, cujo diagnóstico histológico foi de osteomalácia. Considerando que a prevalência de doença óssea por alumínio tenha diminuído nos últimos anos, principalmente devido ao melhor controle da água utilizada nas unidades de diálise e a restrição ao uso de quelantes de fosfato a base de alumínio, sua presença ainda é observada em um grande número de pacientes em diálise (8,15,18,20,188). Alumínio é implicado na gênese da doença óssea adinâmica e osteomalácia, mas pode estar presente em todos os tipos de osteodistrofia renal (15,18,19,149).

Métodos não-invasivos têm sido estudados como alternativas para predizer o diagnóstico e acompanhar o tratamento de pacientes com osteodistrofia renal (150,189,190-194).

Vários estudos na literatura correlacionam níveis séricos de PTHi com os parâmetros histomorfométricos e o diagnóstico das lesões ósseas da osteodistrofia renal (15,18,189,190-192,195). Nós encontramos, em todos os grupos de lesões ósseas, valores médios do PTHi acima do normal, tabela 1. Os níveis de PTHi, como seria de se esperar, foram maiores nos casos de osteíte fibrosa e doença mista comparados a osteomalácia e doença óssea adinâmica, embora não se tenha encontrado diferença significativa entre os grupos. Sherrard e colaboradores encontraram níveis de PTH maiores nos casos de osteíte fibrosa e doença mista em relação a doença leve, osteomalácia e doença óssea adinâmica (15). As razões para esta fraca associação encontrada em nosso estudo pode ter sido decorrente do número pequeno de pacientes, principalmente de pacientes com doença óssea adinâmica e osteomalácia. Além disto, um paciente, com parâmetros

---

histomorfométricos de doença óssea adinâmica, apresentou nível plasmático elevado de PTHi (677 pg/ml) e isto elevou a média deste grupo.

Nível sérico de PTHi acima de 360 pg/ml se constituiu no melhor parâmetro para suspeita diagnóstica de doenças com alto remodelamento ósseo no nosso estudo, tabela 7. A presença de PTHi superior a 720 pg/ml excluiu o diagnóstico de doenças ósseas de baixo remodelamento. Diversos estudos têm usado medidas do PTHi para diagnóstico de doença óssea. Torres e colaboradores encontraram uma sensibilidade de 50%, especificidade de 100% e valor preditivo positivo de 100% para osteíte fibrosa, doença leve e mista com níveis de PTHi superior a 450pg/ml. Eles então excluíram a presença de doenças de baixo remodelamento em pacientes com valores séricos de PTHi superiores a 450 pg/ml (18). Wang e colaboradores encontraram sensibilidade de 88% e valor preditivo positivo de 91% para doenças de alto remodelamento ósseo com PTHi de 200 pg/ml (195). Estas diferenças na sensibilidade e especificidade podem ser devido aos pontos de corte para PTH, como também pode dever-se ao tipo de população estudada. O estudo mais adequado foi o de Torres e colaboradores, os quais avaliaram a prevalência de doença óssea em pacientes em diálise e pré-diálise, correlacionando níveis de PTHi com histologia óssea em relação a todos os tipos de doença (18). No nosso estudo, podemos sugerir que valores plasmáticos de PTHi elevados mais de 5 vezes o limite superior da normalidade são altamente preditivos de doença óssea do hiperparatireoidismo ou doença mista em pacientes sintomáticos em hemodiálise, no entanto, não exclui presença de doenças de baixo remodelamento. Valores superiores a 720 pg/ml foram altamente específicos para doenças que apresentam um maior remodelamento ósseo, sendo excluído pacientes com doença adinâmica e osteomalácia. A sensibilidade e especificidade podem ser diferentes da

---

população em hemodiálise, no geral, particularmente pelo tipo de população que compõe a amostra e o número pequeno de pacientes.

O PTH sérico pode estar elevado em casos de formação óssea baixa e, tem sido proposto, que o paciente urêmico precise manter um PTH sérico acima do normal, ou seja, 2 a 4 vezes o limite superior da normalidade, para manter formação óssea (18,195). No nosso estudo, o valor médio dos níveis de PTHi foi elevado no grupo de pacientes com doenças de baixa remodelação óssea, doença adinâmica e osteomalácia, em relação aos valores de referências normais, tabela 1. Os efeitos do PTH no osso dos pacientes urêmicos ainda permanece controverso. Resistência óssea à ação do PTH tem sido descrito e relacionado em parte para deficiência de calcitriol, hiperfosfatemia, distúrbios do receptor ou pós-receptor do PTH e outros fatores da uremia (19,70,76-78,196).

Fosfatase alcalina total é um marcador de atividade óssea produzido pelos osteoblastos e precursores dos osteoblastos, e participa do processo de mineralização óssea (193). Valores plasmáticos da fosfatase alcalina podem correlacionarem-se com os parâmetros histomorfométricos de formação óssea, conforme relatado na literatura (197). Os pacientes com doença óssea mista, do nosso estudo, apresentavam um valor médio de fosfatase alcalina sérica significativamente maior comparado aos pacientes com doença óssea adinâmica. Fosfatase alcalina total pode estar elevada nos casos de hiperparatireoidismo secundário ou na doença óssea mista.

A ultra-sonografia e a cintilografia com Tc-99m-sestamibi de paratireóide foram comparadas como possíveis métodos não invasivos na avaliação de pacientes com osteodistrofia renal. A ultra-sonografia demonstrou uma ou duas glândulas da paratireóide aumentadas em 40% dos pacientes e a cintilografia com Tc-99m-sestamibi em 50%. A prevalência de glândulas aumentadas detectadas por ultra-sonografia em outros estudos

---

variou de 30 a 75% (165,179,198,199) e para cintilografia com Tc-99m-sestamibi 85% (165).

Muitas vezes é difícil diferenciar adenomas de paratireóide em relação a nódulos de tireóide no ultra-som, particularmente se localizadas no interior do tecido tireóideo (161). O estudo atual demonstrou 8 exames de ecografia (26.7%) apresentando nódulos em tireóide. Em 5 casos não foi possível avaliar se eram glândulas da paratireóide ou nódulo de tireóide e foram consideradas negativas. Em 3 casos, nódulos fora e no interior da tireóide foram observados, sendo consideradas positivas. Desta forma, é possível que alguma das ecografias consideradas negativas com nódulos em tireóide fossem paratireóide intratireoidiana.

Existe uma correlação positiva entre o tempo de diálise e o aumento das glândulas da paratireóide (179). Nossos pacientes com ultra-sonografias positivas apresentaram uma média de tempo em hemodiálise superior aos pacientes com resultados normais ( $75,0 \pm 43$  vs.  $58,7 \pm 33$  meses). Gladziwa e colaboradores encontraram uma média de  $87,7 \pm 51$  meses para pacientes com ultra-som positivo e  $62,5 \pm 47,4$  meses para negativo ( $p < 0,05$ ). Da mesma forma, Takebayashi e colaboradores (1987) observaram um aumento nas glândulas da paratireóide com o tempo em tratamento dialítico, relatando uma diferença entre grupos de pacientes por mais de 6 anos comparado com menos de 6 anos (198). A falta de correlação com o tempo de insuficiência renal crônica, dos nossos pacientes em hemodiálise, deve-se possivelmente ao número pequeno de pacientes analisados.

Os níveis séricos de PTHi e albumina foram os únicos parâmetros laboratoriais que se correlacionaram com o aumento das glândulas da paratireóide na ultra-sonografia de nossos pacientes (Tabela 2), semelhante aos achados de outros autores (179,198,199). Portanto, podemos sugerir que glândulas da paratireóide aumentadas, detectadas por ultra-

---

som, podem indicar um estado mais avançado de hiperparatireoidismo secundário. No entanto, se o volume das glândulas da paratireóide se correlaciona com os níveis séricos de PTHi não pode ser respondido por este estudo. Piga e colaboradores notaram uma correlação entre tamanho das glândulas da paratireóide observadas por ultra-sonografia e PTHi em pacientes com cintilografia com Tc-99m-sestamibi positiva (165). Por outro lado, esta relação não foi observada por outros autores (179,197).

Interessante foi um nível de albumina sérica significativamente menor nos pacientes com glândulas aumentadas da paratireóide na ecografia. A albumina sérica não é um marcador de doença óssea renal, sendo sua medida utilizada no estudo apenas para corrigir o cálcio sérico total. O nível sérico de albumina tem sido associado com prognóstico nos pacientes em hemodiálise (200,201). Recentemente, Avram e colaboradores correlacionaram níveis de PTHi com albumina, sugerindo que o PTHi pode ser um marcador de sobrevida nos pacientes em diálise. Eles relataram um risco de mortalidade maior em pacientes com níveis de PTHi inferior a 65 pg/ml comparado com níveis superiores a 200 pg/ml (202). Por outro lado, PTH tem sido incriminado como uma toxina urêmica, afetando diversos tecidos como o sistema cardiovascular, pulmões, sistema nervoso central, sistema hematopoiético, além do sistema ósteo-articular (203-205). Não é possível concluir, neste estudo, as razões do nível mais baixo de albumina nestes pacientes com nódulos de paratireóide diagnosticados pela ecografia. No entanto, pode-se especular que estes pacientes apresentem uma morbidade maior devido a repercussão do hiperparatireoidismo severo e, talvez, esta seria a razão de uma concentração média de albumina menor. Estudos de acompanhamento devem ser realizados para avaliar o impacto de níveis tão elevados de PTHi na albumina e no prognóstico dos pacientes renais crônicos em diálise.

---

Com relação aos 12 exames de ultra-sonografia positivos, 10 (83,3%) corresponderam aos casos de osteíte fibrosa e doença mista e 2 (16,7%) a doenças com baixa remodelação óssea, osteomalácia e doença óssea adinâmica. No grupo de pacientes com osteíte fibrosa e mista foram encontrados 10 resultados positivos e 9 negativos no ultra-som, e nos casos de osteomalácia e doença adinâmica, 2 resultados foram positivos em 6 pacientes. Um dos pacientes com exame mostrando nódulo de paratiróide na doença adinâmica corresponde a um paciente com PTHi de 677 pg/ml. Existem poucos dados na literatura comparando ultra-sonografia com diferentes tipos de lesões ósseas. Fletcher e colaboradores demonstraram que todos os estudos ecográficos positivos corresponderam a doenças de alto remodelamento (hiperparatireoidismo secundário e mista). Eles detectaram glândulas aumentadas em 66% dos casos de hiperparatireoidismo secundário ou doença mista e em nenhum caso de histologia óssea normal e doença adinâmica (197). Seus resultados diferem do nosso estudo, principalmente por não encontrarem casos positivos em pacientes sem hiperparatireoidismo secundário, discordante do nosso no qual 2 pacientes sem hiperparatireoidismo secundário apresentavam nódulo em região da paratireóide.

Ao analisar os pacientes com ultra-sonografias positivas, foi verificado uma concentração média de PTHi mais elevada no grupo de pacientes com osteíte fibrosa e doença mista comparada a osteomalácia e adinâmica, embora não seja estatisticamente significativo (tabela 5). Importante salientar que os pacientes com doenças de baixo remodelamento com ecografias positivas também apresentavam valores séricos de PTHi elevados. Avaliando os resultados negativos, os pacientes com osteíte fibrosa e doença mista apresentavam níveis plasmáticos de PTHi bastante altos e significativamente maiores do que o grupo com osteomalácia e doença adinâmica ( $1216,3 \pm 620,6$  vs  $166,2 \pm 102,9$

---

pg/ml;  $p=0,004$ ). Estes resultados podem sugerir a possibilidade de níveis elevados de PTHi sem aumento das glândulas da paratireóide ou estas eram muito pequenas e não detectáveis pela ecografia. A possibilidade de que não tivesse um tempo suficiente para ter ocorrido hiperplasia das glândulas não pode ser descartada.

Ultra-sonografias positivas também foram associadas com uma taxa de formação óssea e de aposição mineral maior comparada com ultra-sonografias com resultados negativos. Isto pode estar relacionado com os níveis mais elevados de PTHi no grupo com ecografias positivas e a presença de doenças com alta remodelação óssea.

Ultra-sonografia de paratireóide não se mostrou ser um bom teste diagnóstico não-invasivo para doenças com alto remodelamento ósseo como: osteíte fibrosa, doença leve do hiperparatireoidismo e doença óssea mista. Fletcher e colaboradores também apresentaram uma sensibilidade baixa, de 68%, mas verificaram uma especificidade de 100% para diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário. Eles demonstraram que em casos severos de hiperparatireoidismo secundário, com valor médio de PTHi de  $780\pm 455$  pg/ml, os pacientes mostraram paratireóides aumentadas, exceto em dois casos. Portanto, sugerindo que a ultra-sonografia é um método de investigação apropriado para confirmar diagnóstico de hiperparatireoidismo em pacientes com PTHi elevado (197).

Ao determinar a presença de nódulos por ecografia com diferentes níveis séricos de PTHi, observou-se um número maior de exames positivos com PTHi superior a 720 pg/ml. Das 12 ecografias com resultados sugestivos de nódulos da paratireóide, 9 (75%) delas eram de pacientes com PTHi superior a 720 pg/ml. Abaixo de 288 pg/ml, valor correspondente a quatro vezes o limite superior da normalidade do exame usado no estudo, todas as ecografias foram normais, tabela 7. Estes resultados podem sugerir que a ecografia de paratireóide, embora não pareça ser um bom método diagnóstico isoladamente, é de



---

valia como método auxiliar no diagnóstico e na avaliação da gravidade das doenças ósseas, particularmente nos casos de hiperparatireoidismo secundário, seja com manifestações ósseas de osteíte fibrosa ou mista.

Na literatura são ainda poucos os estudos utilizando cintilografia com Tc-99m-sestamibi na avaliação diagnóstica da osteodistrofia renal. Nós não observamos correlação entre cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi com o tempo em tratamento hemodialítico, concordando com o observado por Piga e colaboradores (165). Também cintilografia da paratireóide com Tc-99m-sestamibi não apresentou relação com parâmetros laboratoriais, inclusive com valor médio do PTHi. A falta de correlação entre níveis de PTHi e cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi é difícil de explicar. Em ambos os resultados da cintilografia, positivos ou negativos, a média do PTHi foi elevada com desvio-padrão amplo indicando grande variação de PTHi entre os pacientes. Piga e colaboradores demonstraram uma correlação entre resultados positivos da cintilografia com Tc-99m-sestamibi com níveis de PTHi (165). No entanto, há poucos estudos avaliando cintilografia com Tc-99m-sestamibi como método auxiliar no diagnóstico de doenças ósseas renais. A maioria correlaciona o seu uso como método de localização pré-operatória de glândulas da paratireóide no hiperparatireoidismo primário e secundário (160,172,176,177,175,168).

Como com o ultra-som, pacientes com cintilografias positivas ou negativas e doenças do hiperparatireoidismo secundário e mista apresentavam níveis de PTHi significativamente mais elevado do que os com doença adinâmica e osteomalácia ( $p=0.02$ ). A diferença entre os níveis de PTHi reflete as características das doenças ósseas em comparação e, novamente demonstra que cintilografia, seja esta positiva ou negativa de paratireóide, não se correlacionou com os níveis de PTHi.

---

Ao comparar os achados da histomorfometria óssea com os resultados das cintilografias, não é compreensível o achado de volume ósseo total e superfície osteoclástica significativamente menor no grupo com cintilografia positiva, tabela 3. Talvez a presença de doenças de baixo remodelamento neste grupo explique tais achados, particularmente em relação a superfície osteoclástica menor.

Cintilografia com Tc-99m-sestamibi também não se mostrou um método diagnóstico adequado para doença óssea leve, osteíte fibrosa e doença óssea mista. Em relação aos resultados das cintilografias de paratireóide com Tc-99m-sestamibi positivos, 9 pacientes (69,2%) corresponderam a casos de osteíte fibrosa e doença óssea mista. Paradoxalmente, 9 pacientes em 10 (47,3%) com hiperparatireoidismo secundário e doença mista apresentaram resultados positivos na cintilografia comparados com 4 casos de 6 (66,7%) de positividade no grupo com osteomalácia e doença adinâmica, tabela 4. Não foram encontrados na literatura estudos que tentassem relacionar cintilografia com os distintos tipos histológicos de lesões ósseas. Os resultados do nosso estudo sugerem que cintilografia pode ser positiva em qualquer um dos grupos que compõem a osteodistrofia renal.

Cintilografias positivas foram encontradas nos pacientes com diferentes níveis séricos de PTHi. Quatro cintilografias (26,6%) foram positivas em pacientes com PTHi inferior a 360 pg/ml, sendo duas com PTHi inferior a 288 pg/ml. Dos 15 pacientes com cintilografias com Tc-99m-sestamibi com resultados mostrando glândulas da paratireóide aumentadas, 7 (43,9%) tinham PTHi superior a 720 pg/ml.

A cintilografia de paratireóide com Tc-99m-sestamibi permite visualização morfológica das glândulas e avaliação funcional da atividade das paratireóides em pacientes em hemodiálise (206). Em contraposição aos resultados do nosso estudo,

---

Ambrosoni e colaboradores observaram uma associação de resultados positivos na cintilografia com concentrações maiores de PTHi, osteíte fibrosa e hiperplasia nodular das glândulas da paratireóide (206). No entanto, sua amostra era composta apenas de um caso de osteomalácia e um caso de doença mista, os quais tiveram cintilografias negativas. Esta diferença de populações que compõem o estudo de Ambrosoni e colaboradores e o nosso estudo pode ter sido responsável pelos resultados divergentes. A compreensão dos motivos de exames cintilográficos negativos em pacientes com ultra-sonografia mostrando nódulos e níveis elevados de PTHi, assim como o fato de aparecimento de imagens positivas, sugestivas de paratireóides com células hiperfuncionantes, com níveis séricos mais baixos de PTHi. Várias possibilidades podem ser especuladas como, por exemplo, problemas técnicos e dificuldades na interpretação dos exames, diferenças de captação pelas células da paratireóide (207), tipo de célula predominante nas glândulas da paratireóide (175,208), eliminação mais rápida do traçador antes da aquisição da segunda imagem (209), diferenças na densidade de receptores da vitamina D em tecidos nodular e hiperplásico (118) ou de sensores de cálcio (96) conforme sugeridos por Ambrosoni e Piga (165,206), fatores locais como fluxo sanguíneo, transporte intersticial e transcapilar, presença de áreas com calcificação na glândula e possível interferência de fatores urêmicos (159,165,176). A presença de exames cintilográficos com glândulas positivas e negativas de diferentes tamanhos e variabilidade de função são sugeridos coexistir na maioria dos pacientes, mas os fatores relacionados ainda não estão elucidados (165).

Analisando a utilidade dos testes de imagens, nosso estudo sugere que a ultra-sonografia de paratireóide é superior a cintilografia com Tc-99m-sestamibi na detecção de glândulas anormais da paratireóide em pacientes sintomáticos em tratamento hemodialítico. Ultra-som positivo foi associado com a presença de níveis mais elevados de

---

PTHi e pode ser um método auxiliar na avaliação da severidade do hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal crônica.

A partir deste estudo, seria interessante promover avaliações prospectivas dos pacientes com hiperparatireoidismo secundário com exames de ultra-som da paratireóide. Poderia ser proposto um estudo usando calcitriol ou outro análogo da vitamina D comparando os pacientes com glândulas detectadas ou não pelo ultra-som, resposta ao tratamento e indicação de paratireoidectomia. Também poderia se propor a análise da celularidade destas glândulas quanto ao tipo de células predominantes, por punção de paratireóide com agulha fina, e resposta ao tratamento.

## 6 – CONCLUSÃO

- Tanto a ultra-sonografia e a cintilografia com Tc-99m-sestamibi da paratireóide não foram bons métodos para diagnóstico de doenças ósseas de alto remanejamento. Neste estudo, nível sérico de PTHi foi o melhor parâmetro para prever doenças de alta remodelação óssea, como osteíte fibrosa, doença leve e doença mista.
- Os métodos de imagens não correlacionaram-se com os níveis séricos da fosfatase alcalina;
- A presença de glândulas aumentadas na ultra-sonografia de paratireóide correlacionou com níveis mais elevados de PTHi, o mesmo não ocorrendo com a cintilografia;
- Ultra-sonografia da paratireóide foi superior a cintilografia com Tc-99m-sestamibi na detecção de glândulas aumentadas ou nódulos em pacientes sintomáticos com níveis séricos elevados de PTHi sugestivos de hiperparatireoidismo secundário severo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Excerpts from United States Renal Data System 1996 Annual Report. *Am J Kidney Dis*, 1996; 28:S1-S165.
- 2 Malluche HH, Faugere M. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for nephrologist. *Kidney Int*, 1990; 38:193-210.
- 3 Andress DL, Keith MD, Norris C, et al. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 1989; 321:274-279.
- 4 Berland Y, Grandvuillmin M, Charhon S, et al. Aluminum and renal osteodystrophy in chronic uremia. *Kidney Int*, 1985; 28 (suppl 17):183-187.
- 5 Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1994; 46:1381-1386.
- 6 David-Neto E, Jorgetti V, Soeiro NMR, et al. Reversal of aluminum-related bone disease after renal transplantation. *Am J Nephrol*, 1993; 13:12-17.
- 7 Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1992; 19:303-317.
- 8 Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy. A survey from 1983 to 1995 in a total 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; 11(suppl 3):111-120.
- 9 Fernandez E, Borràs M, Pais B et al. Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary

- 
- hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, 1995; 6:132-135.
- 10 Goodman WG, Tamirez JA, Belin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int*, 1994; 46:1160-1166.
  - 11 Lefebvre A, deVernejoul MC, Gueris J, et al. Optimal correction of acidosis changes progression on dialysis osteodystrophy. *Kidney Int*, 1989; 36:1112-1118.
  - 12 Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J of Physiol*, 1990; 259:F432-437.
  - 13 Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. Long term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/L calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int*, 1989; 36:897-903.
  - 14 Massary P. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1997; 52:1412-1421.
  - 15 Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-Na evolving disorder. *Kidney Int*, 1993; 43:436-442.
  - 16 Hruska KA. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephro Dial Transplant*, 1998; 13:2755-2760.
  - 17 Malluche H, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int*, 1976; 9:355-362.
  - 18 Torres A, Lorenzo V, Hernández D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int*, 1995; 47:1434-1442.
  - 19 Llach F and Bover J. Renal osteodystrophy. In: *The Kidney*, Brenner BM, ed, 5<sup>a</sup> ed., Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1996.

- 
- 20 Noronha IL, Schor N, Coelho SN, et al. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transpl*, 1997; 12:2234-2243.
  - 21 Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al.  $\beta$ -2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9:1723-1735.
  - 22 Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int*, 1992; 41:1416-1429.
  - 23 Sporn MB. The importance of context in cytokine action. *Kidney Int*, 1997; 51:1352-1354.
  - 24 Cameron JS and Greger R. Renal function and testing of function. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Ed. By Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. Oxford, Oxford University Press, 1998; 39-69.
  - 25 Dubrow A and Levin NW. Biochemical and hormonal alterations in chronic renal failure. *The Principles and Practice of Nephrology*. Jacobson HR, Striker GE and Klahr S, eds. 2<sup>a</sup> ed. Missouri, Mosby-Year Book, 1995; 596-602.
  - 26 Suki wn and Eknayan G. Pathophysiology and clinical manifestations of chronic renal failure and the uremic syndrome. In: Jacobson HR, Striker GE and Klahr S. eds. *The Principles and Practice of Nephrology*. 2<sup>a</sup> ed. Missouri, Mosby-Year Book, 1995; 603-613.
  - 27 Hostetter TH. Progression of renal disease. In: Greenberg A *The Primer on Kidney Diseases*. 2<sup>a</sup> ed. Califórnia. Academic Press ( ), 1998; 429-432.
  - 28 Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis*, 1992; 20:1-17.
  - 29 Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hiperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*, 1996; 49:1774-1777.
  - 30 Remuzzi G and Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*, 1998; 339:1448-1456.



- 
- 31 Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med*, 1982; 307:652-.
  - 32 Kimmel PL. Management of the patient with chronic renal disease. In: Greenberg A. *The Primer on Kidney Diseases* ed, 2ª ed. Califórnia. Academic Press. 1998; 433-439.
  - 33 Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*, 1995; 123:754-762.
  - 34 Jacobson HR, Striker GE, for the workshop group. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1995; 25:103-106.
  - 35 Kasiske BL, Lalil RS, Ma JZ, et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes:a meta-regression analysis. *Ann Intern Med*, 1993; 118:129-138.
  - 36 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*, 1993; 329:1456-1462.
  - 37 Thomé FS e Barros EG. Prevenção das doenças renais. In: Barros E. *Nefrologia: Rotinas, diagnóstico e tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 1999; 55-67.
  - 38 Breslau NA. Calcium, magnesium, and phosphorus: renal handling and urinary excretion. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3ª ed. Philadelphia, 1996, Lippincott-Raven, 49-57.
  - 39 Hruska KA, Kopelman R, Rutherford WE, et al. Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog: the role of the kidney and the effects of chronic renal disease. *J Clin Invest*, 1975; 56:39-48.
  - 40 Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, et al. The peripheral metabolism of parathyroid

- 
- hormone. *N Engl J Med*, 1979; 301:1092-1098.
- 41 Segre GV, Brown EM. Secretion, circulating, heterogeneity, and metabolism of parathyroid hormone. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3<sup>a</sup> ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 63-67.
- 42 Jüppner H et al. A G-protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science*, 1991; 254:1024-1026.
- 43 Urena P et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinol*, 1993; 133:617-623.
- 44 Kronenberg 1996. Parathyroid hormone: Mechanism of action. In:Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 68-70.
- 45 Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int*,1990; Suppl 29:S41-.
- 46 Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *N Engl J Med*, 1977; 297: 974-983.
- 47 Audren M, Gross M, Kumar R. The physiology of the vitamin D endocrine system. *Seminars in Nephrol*, 1986; 6:4-20.
- 48 DeLuca HG, krisinger J, and Darwish. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int*, 1990; 38 (suppl 29):S-2 - S-8.
- 49 Sheikh MS, Ramirez A, Emmett M, et al. Role of vitamin D-dependent and vitamin D-independent mechanism in absorption of food calcium. *J clin Invest*, 1988; 81:126-132.
- 50 Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the

- 
- development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*,1998; 13 (Suppl 3): 3-8.
- 51 Hsu CH, Patel S, Young EW et al: The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int*, 1994; 46:605-612.
- 52 Herrmann P et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Nephron*, 1994; 67:48-53.
- 53 Andress DL, Maloney NA, Endres DB and Sherrard DJ. Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure:high prevalence in a long-term dialysis population. *J Bone Miner Res*,1986; 1:391-398.
- 54 Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, et al. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 65:11-16.
- 55 Smith AJ, Faugere MC, Abreo K, et al. Aluminum related bone disease in mild and advanced renal failure. Evidence for high prevalence and morbidity, and studies on etiology and diagnosis in 197 patients. *Am J Nephrol*, 1986; 6:275-283.
- 56 Bia MJ, Cooper K, Schnall S, et al. Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*,1989; 36:852-858.
- 57 Ballanti P, Wedard M and Bonucci E. Frequency of adynamic bone disease and aluminium storage in Italian araemic patients – retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; 11:663-667.
- 58 Reichel H, Dzibert B, Schmidt-Gayk, et al. Calcium metabolism in early chronic renal failure. Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transpl*, 1991; 6:162-169.
- 59 Baker LRI, Abrams L, Roe CJ, et al. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: Aprospective double-blind trial. *Kidney Int*,1989; 35:661-669.

- 
- 60 Druke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48:259-272,1995.
  - 61 Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. *Kidney Int*, 1972; 2:147.
  - 62 Slatopolsky E, Bricker NA. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int*, 1973; 4:141-145.
  - 63 LaFlame GH, Jowsey J: Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements. *J Clin Invest*, 1972; 51:2834.
  - 64 Bricker N. On the Pathogenesis of the Uremic State. Na Exposition of the “Trade-off” Hypothesis. *N Engl J Med*, 1972; 286:1093-1099.
  - 65 Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest*, 1971; 50:492-499.
  - 66 Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA, et al. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest*, 1970; 49:2146-2149.
  - 67 Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 61:601-606.
  - 68 Portale AA, Booth BE, Halloran BP, et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest*, 1984; 73:1580-1589.
  - 69 Wilson L, Felsenfeld AJ, Drezner MK et al. Altered divalent ion metabolism in early renal failure:role of 1,25(OH)2D. *Kidney Int*, 1985; 27:565-573.

- 
- 70 Llach F, Massry SG, Singer FR, et al. Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975; 41:339-345.
- 71 Adler AJ, Ferran N, Berlyne GN. Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentrations in vitro: a reassessment of the 'trade-off hypothesis'. *Kidney Int*, 1985; 28:932-935.
- 72 Portale AA, Halloran BP, Murphy MM, et al. Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25 D by determining its production rate in humans. *J Clin Invest*, 1986; 77:7-8.
- 73 Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis*, 1995; 25:663-679.
- 74 Coburn JW, Kopple JD, Brickman AS. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int*, 1973; 3:264-272.
- 75 Somerville PJ, Kaye M. Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int*, 1979; 16:552-560.
- 76 Massry SG et al. Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in renal failure: Role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Kidney Int*, 1976; 9:467-474.
- 77 Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez ME, et al. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int*, 1991; 40:1055-1062.
- 78 Massry SG, Coburn JW, Lee DBN, et al. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. *Ann Intern Med*, 1973; 78:357-364.
- 79 Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced renal failure: Effect of simultaneous protein and

- 
- phosphorus restriction. *Clin Nephrol*, 1986; 25:7-10.
- 80 Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol*, 1993; 3:703.
- 81 Yi H, Fukagawa M, Kurokawa K. Mild dietary phosphorus restriction directly prevents enhanced parathyroid hormone secretion and synthesis and proliferation of parathyroid cells in chronic renal failure in rats. *J Am Soc Nephrol*, 1992; 3,703.
- 82 Hernandez A, Concepción MT, Rodriguez M, et al. High phosphorus diet increases prepro PTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int*, 1996; 50:1872-1878.
- 83 Canalejo A, Hernández A, Almadén Y, et al. The effect of a high phosphorus diet on the parathyroid cell cycle. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13 (suppl 3):19-22.
- 84 Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. *J Clin Invest*, 1996; 97:2534-2540.
- 85 Kilav R, Silver J, Navey-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest*, 1995; 96:327-335.
- 86 Naveh-Many T, Rahaminov R, Livni N et al. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest*, 1995; 96:1786-1793.
- 87 Almadén Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High Phosphate Level Directly Stimulates Parathyroid Hormone Secretion and Synthesis by Human Parathyroid Tissue In Vitro. *J Am Soc Nephrol*, 1998; 9:1845-1852.
- 88 Yamamoto M, Igaratti T, Muramatsu M, et al. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decrease the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest*, 1988; 83:1053-1056.

- 
- 89 Ritz E, Mehls O, Kremzien B: Calcium and phosphorus metabolism in maintenance hemodialysis. *Adv in Nephrol*, 1980; 9:71-98.
- 90 Lopez-Hilker S, Galceres T, Chan YL, et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest*, 1986; 78:1097-1102.
- 91 Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*, 1993; 366:575-580.
- 92 Riccardi D, Hall A, Xu J, et al. Localization of calcium (polyvalent cation)-sensing receptor (CaR) protein in rat kidney. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8:566<sup>A</sup>.
- 93 Aida K, Koishi S, Tawata M, et al. Molecular cloning of a putative  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptor cDNA from human kidney. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995; 214:524-529.
- 94 Brown EM, Pollak M, Chou YH, et al. Cloning and functional characterization of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$ -sensing receptors from parathyroid and kidney. *Bone*, 1995; 17:7S – 11S.
- 95 Kifor O, Moore FD, Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:1598-1606.
- 96 Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 1997; 51:328-336.
- 97 Zhong M, Finch J, McCrackeen R, et al. The calcium receptor of rat parathyroid gland is regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> but not by dietary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5:892.

- 
- 98 Brown AJ, Zhong M, Finch J, et al. Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not calcium. *Am J Physiol*, 1996; 270:F454-F460.
  - 99 Szabo A, Ritz E, Schmidt-Gayk H and Reichel H. Abnormal expression and regulation of vitamin D receptor in experimental uremia. *Nephron*, 1996; 73:619-628.
  - 100 Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67:876-881.
  - 101 Martinez I, Saracho R, Montenegro J, et al. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1997; 29:496-502.
  - 102 Hsu CH, Patel S. Uremic plasma contains factors inhibiting  $1\alpha$ -hydroxylase activity. *J Am Soc of Nephrol*, 1992; 3:947-952.
  - 103 Hsu CH, Vanholder R, Patel S et al. Subfractions in uremic plasma inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int*, 1991; 40:868-873.
  - 104 Ritz E, Seidel A, Bouillon R: Capacity for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthesis in response to rh PTH is diminished in early renal failure (abstract). *Kidney Int*, 1990; 37:470.
  - 105 Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, et al. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinol*, 1989; 125:275-280.
  - 106 Szabo A, Merke J, Beier E, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int*, 1989; 35:1049-1056.
  - 107 Silver J, Russel J, Sherwood ML. Regulation by vitamin D metabolites of



- 
- messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985; 82:4270-4273.
- 108 Russel J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene. *Endocrinology*, 1986; 119:2864-2866.
- 109 Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld AJ, et al. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int*, 1989; 36:1093-1098.
- 110 Ritz E, Küster S, Schmidt-Gayk H, et al. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84 iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicenter trial). *Nephrol Dial Transpl*, 1995; 10:2228-2234.
- 111 Patel SR, Ke HQ, Vanholder R et al. Inhibition of nuclear uptake of calcitriol receptor by uremic ultrafiltrate. *Kidney Int*, 1994; 46:129-133.
- 112 Korkor AB. Reduced binding of 3H-1,25-dihydroxyvitamin D in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med*, 1987; 316:1573-1577.##
- 113 Merker J, Hugel U, Zlotkowski A, et al. Diminished parathyroid 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptors in experimental uremia. *Kidney Int*, 1987; 32:350-353.
- 114 Koyama H et al. Impaired homologous upregulation of vitamin D receptor in rats with chronic renal disease. *Am J Physiol*, 1994; 266:F706-712.
- 115 Fukagawa M, Kaname S, Igarashi T, et al. Regulation of parathyroid hormone synthesis in chronic renal failure in rats. *Kidney Int*, 1991; 39:874-881.
- 116 Strom M, Sandgren ME, Brown TA, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> up-regulates the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:9770-9773.
- 117 Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the parathyroid in vivo. *J*

- 
- Clin Invest, 1990; 86:1968-1975.
- 118 Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 1993; 92:1436-1443.
- 119 Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. resistance of the parathyroid glands to vitamin D in renal failure: Implications for medical management. *Kidney Int*, 1997; 52 (suppl 62):60-64.
- 120 Sawaya BP, Koszewski NJ, Qi Q, et al. Secondary hiperparathyroidism and vitamin D receptors binding to vitamin D response elements in rats with incipient renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1997; 8:271-278.
- 121 Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1993; 43:771-789.
- 122 Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 56:572-581.
- 123 Indrideson OS, Heath H, Khosla S, et al. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 1996; 50:1663-1671.
- 124 Brown EM, Wilkson RE, Eastman RC, et al. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54:172-179.
- 125 Delmez JA, Tindra C, Grooms P, et al. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D: A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest*, 1989; 83:1349-1355.
- 126 Rodriguez M, Caravaca F, Fernandez E, et al. Evidence for both abnormal set point of PTH stimulation by calcium and adaptation to serum calcium in hemodialysis

- 
- patients with hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 1997; 12:347-355.
- 127 Olaizola I, Aznarez A, Jorgetti V, et al. Are there any differences in the parathyroid response in the different types of renal osteodystrophy? *Nephrol Dial Transpl*, 1998; 13(suppl3):15-18.
- 128 Ramirez JA, Goodman WG, Gornbein J, et al. Direct in vivo comparison of calcium-regulated PTH secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76:1489-1494.
- 129 Ramirez JA, Goodman WG, Belin T, et al: Calcitriol therapy and calcium-regulated PTH secretion in patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol*, 1994; 267:E961-967.
- 130 Goodman WG, Belin T, Gales B, et al. Calcium-regulated parathyroid hormone release in patients with mild or advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 1995; 48:1553-1558.
- 131 Goodman WG, Veldhuis JD, Belin TR et al. Suppressive effect of calcium on parathyroid hormone release in adynamic renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 1997; 51:1590-1595.
- 132 Sanchez CP, Goodman WG, Ramirez JA, et al. Calcium-regulated parathyroid hormone secretion in adynamic renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 1995; 48:838-843.
- 133 Arnold A, Brown MF, Ureña P, et al. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*, 1995; 95:2047-2053.
- 134 Falchetti A et al. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Endocrin Metabol*, 1993; 76:139-144.
- 135 Gagné ER et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1992; 3:1008-1017.

- 
- 136 Korzets Z, Magen H, Kraus L et al. Total parathyroidectomy with auto transplantation in haemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism-should it be abandoned? *Nephrol Dial Transpl*, 1987; 2:341-346.
  - 137 Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int*, 1994; 46:1124-1132.
  - 138 Malberti F, Corradi B, Cosci P, et al. Long-term effects of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 1996; 28:704-712.
  - 139 Hodsmann AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, et al. Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54:539-545.
  - 140 Kaye M. Oral aluminum toxicity in a non-dialyzed patient with renal failure. *Clin Nephrol*, 1983; 20:208-212.
  - 141 Ward MK, Feest TG, Ellis HA, et al. Osteomalacia dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminum. *Lancet*, 1978; 1:841-845.
  - 142 Kerr DNS et al. Aluminium-induced dialysis osteodystrophy: the demise of Newcastle bone disease. *Kidney Int*, 1986; 29 (suppl 18):S58-S64.
  - 143 Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, et al. The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Engl J Med*, 1982; 307:709-713.
  - 144 Burwen DR, Olsen SM, Bland LA, et al. Epidemic aluminum intoxication in hemodialysis patients traced to use of na aluminum pump. *Kidney Int*, 1995; 48:469-474.

- 
- 145 De Broe ME, Drüeke T, Ritz E. Diagnosis and treatment of aluminium overload in end-stage renal failure patients. *Nephrol Dial Transpl*, 1993; 8(suppl 1):1-4.
  - 146 Jorgetti V, Soeiro WMR, Mendes V, et al. Aluminum-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: Role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant*, 1994; 9:668-674.
  - 147 Hercz G et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium: the role of 'suppressed' parathyroid function. *Kidney Int*, 1993; 44:860-866.
  - 148 Fournier A, Morinière Ph, Marié A. Adynamic bone disease-is it actually a disease? *Nephrol Dial Transpl*, 1995; 10:454-457.
  - 149 Cannata-Andía JB. Hypocinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int*, 1998; 54:1000-1016.
  - 150 Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 1992; 41:1374-1382.
  - 151 Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int*, 1993; 44:159-164.
  - 152 Martinez I, Saracho R, Moina I et al. There a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure? *Nephrol dial Transpl*, 1998; 13(suppl 3):9-11.
  - 153 Morrissey J, Rothstein M, Mayor G. Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminium. *Kidney Int*, 1983; 23:699-704.
  - 154 Kurz P et al. Evidence for abnormal calcium homestasia in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*, 1994; 46: 855-861.
  - 155 Fine EJ. Parathyroid Imaging: Its current status and future role. *Semin Nucl Med*, 1987; 17:350-359.
  - 156 Winzelberg GG. Parathyroid imaging. *Annals Int Med*, 1987; 107:64-70.

- 
- 157 Iskandrian A, Heo J, Kong B et al. Use of technetium-99m-isonitrile (RP-30<sup>A</sup>) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT images. *Am J Cardiol* , 1989; 64:270-275.
  - 158 Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP. Tc-99m sestamibi: A new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*,1989; 10:791-794.
  - 159 Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, et al: Localization of parathyroid enlargement:experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med*, 1994; 21:17-22.
  - 160 Rauth JD, Sessions RB, Shupe SC and Ziessman HA. Comparison of Tc-99m sestamibi and Tl-201/Tc-99m pertechnetate for diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*, 1996; 21:602-608.
  - 161 Biersack HJ and Grünwald F. Endocrinological applications in nuclear medicine. *Seminars Nucl Med*,1995; 25:92-110.
  - 162 Yousem DM and Scheff AM. Thyroid and parathyroid gland pathology. Role of imaging. *Otolaryng Clin North Am*, 1995; 28:621-649.
  - 163 Mitchell BK, Merrell RC and Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Endocr Surg*, 1995; 75:483-498.
  - 164 Chiu ML, Kronage JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma-membrane potentials on accumulations of tetrofosmin (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium in culture mouse fibroblasts. *J Nucl Med*,1990; 31:1646-1653.
  - 165 Piga M, Bolasco P, Satta L, et al. Double-phase parathyroid technetium-99m-MIBI scintigraphy to identify functional autonomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*, 1996; 37:565-569.

- 
- 166 Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med*, 1994; 35:510-515.
  - 167 Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge, et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med*, 1992; 33:1516-1521.
  - 168 Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double phase study). *J Nucl Med*, 1992; 33:1801-1810.
  - 169 Caixás A, Bernà L, Piera J, et al. Utility of Tc-99m-sestamibi scintigraphy as a first-line imaging procedure in the preoperative evaluation of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol*, 1995; 43:525-530.
  - 170 Blanco I, Carril JM, Banzo I, et al. Double-phase Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in the preoperative location of lesions causing hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*, 1998; 23:291-297.
  - 171 Martin D, Rosen I, Ichise M. Evaluation of single isotope technetium 99m-sestamibi in localization efficiency for hyperparathyroidism. *Am J Surg*, 1996; 172:633-636.
  - 172 Torregrosa JV, Palomar MR, Pons F, et al. Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13(suppl 3):37-40.
  - 173 Hindié E, Melliére D, Perlemuter L, et al. Primary hiperparathyroidism: higher success rate of first surgery after technetium-99m-sestamibi-iodine-123 subtraction scanning. *Radiology*, 1997; 204:221-228.
  - 174 Johnston LB, Carroll MJ, Britton KE, et al. The accuracy of parathyroid gland localization in primary hyperparathyroidism using sestamibi radionuclide imaging. *J*

- 
- Clin Endocrinol Metab, 1996; 81:346-352.
- 175 Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, et al. Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m sestamibi imaging. *Nephron*, 1998; 78:48-53.
- 176 Pons F, Torregrosa JV, Vidal-Sicart S, et al. Preoperative parathyroid gland localization with technetium-99m-sestamibi in secondary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med*, 1997; 24:1494-1498.
- 177 Blocklet D, Martin P, Schoutens A, et al. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison of different techniques including factor analysis of dynamic structures. *Eur J Nucl Med*, 1997; 24:46-51.
- 178 Chesser MAS, Carrol MC, Lightowler C, et al. Technetium-99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) imaging of the parathyroid glands in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12:97-100.
- 179 Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, et al. Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *Clin Nephrol*, 1992; 38:162-166.
- 180 Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron*, 1994; 68:221-228.
- 181 Huraib S, Abu-Aisha H, Abed J, et al. Long-term effect of intravenous calcitriol on the treatment of severe hyperparathyroidism, parathyroid gland mass and bone mineral density in haemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 1997; 17:118-123.
- 182 Fisher ER, Harris DCH. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 1993; 40:216-220.
- 183 Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E and Kurokawa K. Reduction of functioning



- 
- parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1994; 46:1110-1117.
- 184 Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: Use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron*, 1997; 412-419.
- 185 Frost HM. Tetracycline based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 3:211-237, 1969.
- 186 Recker RR. *Bone Histomorphometry Techniques and Interpretation*. Boca Raton. CRC Press, Inc. 1983.
- 187 Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Min Res*, 1987; 2:595-610.
- 188 Drüeke TB. Aluminium toxicity in chronic renal failure. *J Nephrol*, 1989; 1:49-57.
- 189 Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D<sub>3</sub>, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 1993; 44:1071-1077.
- 190 Cohen-Solal ME, Sebert J, Boudailliez B, et al. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73:516-524.
- 191 Andress DL, Endress DB, Maloney NA, et al. Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 63:1163-1169.
- 192 Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W, et al. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45:253-258, 1994.

- 
- 193 Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephro Dial Transplant*, 1998; 13 (suppl 3):29-32.
  - 194 Nebeker H, Andress D, Milliner D, et al. Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. *Kidney Int*, 1986; 18:S96-S99.
  - 195 Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, et al. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis*, 1995; 26:836-844.
  - 196 Szabo A, Ritz E, Vogel M, et al. Abnormal bone structure despite normal PTH and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in experimental renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5:856.
  - 197 Fletcher S, Kanagasundaram NS, Rayner HC, et al. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13:3111-3117.
  - 198 Takebayashi S, Matsui K, Onohara Y and Hidai H. Sonography for early diagnosis of enlarged parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *AJR*, 1987; 148:911-914.
  - 199 Brzac HT, Pavlovic D, Halbauer M, et al. Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: Correlation with clinical findings. *Nephrol Dial Transplant*, 1989; 4:45-50.
  - 200 Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis*, 1992; 19:214-234.
  - 201 Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 1993; 44:115-119.
  - 202 Avram MM, Sreedhara R, Avram DK, et al. Enrollment parathyroid hormone level

- 
- is a marker of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis therapy for uremia. *Am J Kidney Dis*,1996; 28:924-930.
- 203 Ritz E, Stefanski A and Rambašek M. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1995; 26:808-813.
- 204 Massry SG. The toxic effects of parathyroid hormone in uremia. *Seminars in Nephrol*, 1983; 3:306-328.
- 205 Smogorzewski M and Massry SG. Uremic cardiomyopathy: Role of parathyroid hormone. *Kidney Int*,1997; 52:S-12-S-14.
- 206 Ambrosoni P, Heuguerot C, Olaizola I, et al. Can we use <sup>99m</sup>Tc-MIBI in functional studies of the parathyroid gland? *Nephrol Dial Transplant*, 1998; 13 (Suppl 3):33-36.
- 207 Axiotis CA, Bani D, Bianchi S, et al. P-glycoprotein is expressed in parathyroid epithelium and is regulated by calcium. *Calcif Tissue Int*, 1995; 56:170-174.
- 208 Bernard F, Lefebvre B, Beuvon F, et al. Rapid washout of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med*,1995; 36:241-243.
- 209 Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, et al. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Clin Nucl Med*, 1995 20:699.

## **ANEXOS**

---

---

**ANEXO 1****PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO****DADOS GERAIS**

- 1- Nome: \_\_\_\_\_ 2 -Registro HCPA: \_\_\_\_\_ 3 - Centro de origem: \_\_\_\_\_
- 4 - Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_
- 5- Sexo: (1) Masculino (2) Feminino
- 6- Cor: (1) Branco (2) Preto (3) Parda (4) Amarelo (5) Outro
- 7- Etiologia da IRC: (1) Glomerulopatia (2) Hipertensão arterial (3) Nefropatia diabética  
(4) Doença renal policística (5) Obstrutiva (6) Outra: \_\_\_\_\_  
(7) Desconhecido
- 8- Tratamento atual da IRC: (1) Conservador: Início do tratamento: \_\_\_\_\_  
(2) Hemodiálise: Início do tratamento: \_\_\_\_\_  
(3) CAPD: Início do tratamento: \_\_\_\_\_  
(4) Transplante: Data do transplante: \_\_\_\_\_  
(5) Outro: Tipo e tempo em tratamento: \_\_\_\_\_
- 9- Tratamentos prévios: (1) Conservador: Tempo em tratamento: \_\_\_\_\_  
(2) Hemodiálise: Tempo em tratamento: \_\_\_\_\_  
(3) CAPD: Tempo em tratamento: \_\_\_\_\_  
(4) Transplante renal: Tempo em tratamento: \_\_\_\_\_
- 10 - Se realiza(ou) tratamento de hemodiálise, o(s) centro(s) de hemodiálise apresenta tratamento de água:
- (1) Deionizador (2) Osmose reversa (3) Não apresenta (4) Sem informação

## AVALIAÇÃO CLÍNICA

11 - Apresenta dor óssea: (1) Sim (2) Não (3) NS

12 - Apresenta dor articular: (1) Sim (2) Não (3) NS

13 - Se respondeu SIM às perguntas 11 e/ou 12, quais os locais afetados: (Questões 14 a 23)

14 - Tornozelo: ( ) 15 - Joelhos: ( ) 16 - Pernas: ( ) 17- Quadril: ( )

18 - Lombar: ( ) 18 - Cervical: ( ) 19 - Artelhos: ( ) 20- Punho: ( )

21- Cotovelos: ( ) 22 - Ombros: ( )

23- A dor causa alguma limitação nas atividades diárias ( em casa, trabalho ou outras):

(1) Sim (2) Não (3) NS

24- Apresenta dor muscular ou fraqueza nas pernas ou nos braços (miopatia proximal):

(1) Sim (2) Não (3) NS

25- Apresenta dificuldade de levantar da cadeira sem ajuda ( realizar a seguinte prova: paciente tenta levantar da cadeira sem auxílio das mãos, sem apoio):

(1) Sim (2) Não (3) NS

26- Apresenta dificuldade de subir escadas (fraqueza nas pernas): (1) Sim (2) Não (3) NS

27- Apresenta dificuldade de pentear os cabelos: (1) Sim (2) Não (3) NS

28- Apresenta marcha tipo pinguim: (1) Sim (2) Não (3) NS

29- Apresenta dor articular com edema e calor local (artrite): (1) Sim (2) Não (3) NS

30- Apresenta deformidades ósseas aparentes: (1) Sim (2) Não (3) NS

31- Apresenta(ou) fraturas ósseas: (1) Sim (2) Não (3) NS

32- Apresenta prurido: (1) Sim (2) Não (3) NS

33- Apresenta calcificações cutâneas (nódulos endurecidos na pele) de aparecimento recente:

(1) Sim (2) Não (3) NS

34- Apresenta parestesias (sensação de formigamento nas pernas): (1) Sim (2) Não (3) NS

---

---

35- Apresenta calcifilaxia (úlceras nas pontas dos dedos): (1) Sim (2) Não (3) NS

36- Apresenta anemia recorrente com necessidade de transfusões sanguíneas frequentes:

(1) Sim (2) Não (3) NS

Utiliza alguns dos medicamentos abaixo:

37- Hidróxido de alumínio: (1) Sim, atualmente. (2) Sim, no passado.

(3) Nunca usou (4) NS

38- Carbonato de cálcio ou Acetato de cálcio: (1) Sim, atualmente.

(2) Sim, no passado.

(3) Nunca usou (4) NS

39- Vitamina D (calcitriol, alcacalcidol ...):

(1) Sim. Qual: \_\_\_\_\_ Via administração: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

(2) Sim, no passado: Qual: \_\_\_\_\_ Via de administração: \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_

(3) Não (4) NS

40- Realizou paratireoidectomia: (1) Sim. Tempo: \_\_\_\_\_ (2) Não (3) NS

41- Outras medicações:

#### AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Cálcio: \_\_\_\_\_ Média: Cálcio dos últimos 6 meses: \_\_\_\_\_

Fósforo: \_\_\_\_\_ Média: Fósforo dos últimos 6 meses: \_\_\_\_\_

Fosfatase alcalina: \_\_\_\_\_ FA dos últimos 6 meses: \_\_\_\_\_

CO2 total: \_\_\_\_\_

Magnésio: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_

---

---

Proteínas totais: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

PTH intacto (Radioimunoensaio): \_\_\_\_\_

Cintilografia da paratireóide: .....

.....

.....

Ecografia de paratireóide: .....

.....

.....

#### BIÓPSIA ÓSSEA COM DUPLA MARCAÇÃO DE TETRACICLINA:

Marcação: Tetraciclina Dose: \_\_\_\_\_

Primeira marcação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Segunda marcação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data da biópsia óssea: \_\_\_\_\_

Resultado:



---

---

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO

A insuficiência renal crônica causa uma complicação ósteo-articular denominada osteodistrofia renal. Esta complicação é responsável por diversas manifestações clínicas, como dor óssea e articular, fratura, deformidade óssea, fraqueza muscular, prurido, calcificação extra-articular, alterações neurológicas, entre outras, que podem ocasionar uma incapacidade progressiva do indivíduo. Medidas corretas de investigação, prevenção e tratamento têm por objetivo evitar e melhorar essas manifestações.

Este estudo tem por finalidade avaliar a utilidade da ecografia e da cintilografia da paratireóide como métodos de imagens na doença óssea renal. A investigação engloba avaliação clínica, laboratorial, radiológica e histopatológica. A avaliação clínica será realizada através de um questionário com perguntas específicas. A avaliação laboratorial será realizada por retirada de amostra de sangue de veia periférica, com agulhas e seringas descartáveis, prévio ao procedimento hemodialítico. Os riscos da punção venosa são dor no local da punção e formação de hematoma. A ultra-sonografia da paratireóide não apresenta riscos. A cintilografia com Tc-99m-sestamibi é um exame realizado com a injeção de uma substância que identifica a tireóide e paratireóide. O exame é de baixo risco, pois o material geralmente não causa alergia ou dor no local da injeção. A radiação do exame é pequena para o paciente.

A avaliação histopatológica é realizada através de um procedimento de biópsia óssea. Este é o exame diagnóstico definitivo da osteodistrofia renal. O procedimento de biópsia óssea é realizado à nível ambulatorial com anestesia local. As complicações do procedimento podem ser dor local, sangramento, infecção e, raramente, fratura. Os benefícios são um diagnóstico correto do tipo de alteração óssea e seu adequado tratamento, evitando as complicações a longo prazo. Antes da biópsia é administrado por 2 períodos de 3 dias separados por um tempo de pausa de medicação por 14 dias, o antibiótico tetraciclina. Este medicamento permite análise dos parâmetros de formação e mineralização do osso. Os efeitos colaterais da tetraciclina são sintomas gástricos e alergia, os quais devem ser notificados ao médico.

Em vista do exposto acima, eu \_\_\_\_\_ autorizo a realização de investigação do problema ósseo com permissão de realizar os procedimentos de imagem, ultra-sonografia e cintilografia da paratireóide, e de biópsia óssea. Estou ciente dos benefícios e riscos do procedimento. Todas as questões pertinentes ao caso foram discutidas e esclarecidas pelos médicos responsáveis. Autorizo que os resultados da avaliação possam ser utilizados como dados de pesquisa. Estou ciente também que as informações são confidenciais e que minha identidade será preservada.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_

---

Assinatura