

Avaliação da hipercalcemia assintomática em pacientes ambulatoriais

Primeira submissão em 21/03/07
Última submissão em 22/09/08
Aceito para publicação em 20/10/08
Publicado em 20/10/08

Assessment of asymptomatic hypercalcemia in outpatients

Mônica Barros Costa¹; Carla Marcia Moreira Lanna²; Maria Helena Braga³; Simone Magalhães⁴

unitermos	resumo
Hipercalcemia	<p>Introdução: Dosagens indiscriminadas de cálcio sérico podem levar à detecção de pacientes assintomáticos, com hipercalcemia, em que o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum. Objetivo: Discutir a forma de avaliação da hipercalcemia detectada em população atendida em regime ambulatorial, avaliando a sua frequência, com ênfase na pesquisa de hiperparatireoidismo primário. Material e métodos: Foi realizado estudo prospectivo envolvendo 1.049 indivíduos, de 40 a 60 anos, com dosagens séricas de cálcio e albumina, e calculado o valor de cálcio corrigido. Na presença de elevação do cálcio corrigido, foram dosados cálcio iônico, fósforo, paratormônio (PTH) e calciúria. Resultados: A idade foi $49,7 \pm 13,7$ anos e 188 (17,9%) indivíduos apresentaram valores elevados de cálcio corrigido. Desses, 90 pacientes compareceram à segunda avaliação e 19 (2%) mantiveram quadro de hipercalcemia. Os níveis de cálcio iônico (média: $1,2 \pm 0,01$ mmol/l) foram normais em todos os indivíduos. A calciúria foi $185,8 \pm 111,8$ mg/24 horas. Os níveis de PTH (média: $46 \pm 11,8$ pg/ml) foram elevados em três casos, com cintilografia de paratireóides normal. Discussão: A queda na frequência de hipercalcemia com base no valor do cálcio corrigido e, sobretudo, após dosagem de cálcio ionizável sugere que a dosagem de cálcio livre seja preferida como triagem. Na população estudada não foi diagnosticado hiperparatireoidismo, sugerindo distribuição variável da doença em diferentes populações. Conclusão: Deve ser questionada a dosagem rotineira de cálcio sérico em indivíduos sem quadro clínico que indique a necessidade da realização desse exame. Quando realizada, a dosagem de cálcio iônico deverá ser preferida.</p>
Hiperparatireoidismo	
Cálcio sérico	

abstract

key words

Introduction: Indiscriminate serum calcium measurement may lead to the identification of asymptomatic patients with hypercalcaemia, which is caused mostly by primary hyperparathyroidism. **Objective:** To discuss the frequency of hypercalcaemia and the type of assessment of this condition in an outpatient population, with emphasis on the investigation of primary hyperparathyroidism. **Material and methods:** In a prospective study 1,049 subjects (age range: 40 to 60 years old) underwent serum calcium and albumin determination and the corrected calcium values were calculated. When there was a rise in the corrected calcium level, ionized calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH) and urinary calcium were measured. **Results:** The average age was 49.7 ± 13.7 years old, and 188 subjects (17.9%) had elevated corrected calcium levels. Among these, 90 patients underwent the second investigation and 19 (2%) remained hypercalcemic. Ionized calcium levels (average: 1.2 ± 0.01 mmol/L) were normal in all subjects. Urinary calcium was 185.8 ± 111.8 mg/24 hours. PTH levels (average: 46 ± 11.8 pg/mL) were elevated in three subjects whose parathyroid scintigraphies were normal. **Discussion:** The fall in the frequency of hypercalcaemia based on corrected serum calcium levels and mostly after determination of serum ionized calcium suggests that determinations of serum free calcium are a better screening test. No subject was diagnosed with hyperparathyroidism, what suggests an uneven distribution of the disease in different populations. **Conclusion:** Routine serum calcium determinations in asymptomatic patients must be questioned. When serum calcium determination is thought necessary, ionized calcium levels should be favored.

Hypercalcemia
Hyperparathyroidism
Serum calcium

1. Professora associada da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

2. Professora adjunta do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF.

3. Professora adjunta da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da UFJF.

4. Médica residente do Hospital Universitário da UFJF.

Estudo realizado no Hospital Universitário da UFJF.

Introdução

Dosagens rotineiras de cálcio sérico como parte do protocolo de avaliação inicial de várias doenças vêm sendo recomendadas, sobretudo nos países desenvolvidos. Muitas vezes tal conduta tem se transformado em um desafio para os clínicos, visto que é cada vez maior o número de pacientes com hipercalcemia, assintomáticos ou com sintomas mínimos^(1, 17, 18, 24).

A prevalência de hipercalcemia sofre influência, entre outros fatores, de sexo, idade e etnia, situando-se, na população ocidental, em torno de 3% no sexo feminino e 1% no masculino, e, embora os estudos não sejam conclusivos, a presença de níveis elevados de cálcio sérico parece estar relacionada com aumento da mortalidade, especialmente de causa cardiovascular^(1, 15, 17, 18, 24).

O quadro clínico, no que diz respeito à magnitude dos sintomas de hipercalcemia, está relacionado não apenas com o grau de elevação do cálcio sérico, mas também com a rapidez dessa elevação. A grande maioria dos pacientes com hipercalcemia, sobretudo com valores de cálcio sérico entre 10,5 e 12 mg/dl, é assintomática ou oligossintomática. Embora a hipercalcemia possa causar sintomas englobando vários órgãos e sistemas, geralmente as manifestações clínicas são inespecíficas. Entre os sintomas associados a níveis elevados de cálcio sérico, os mais comuns são anorexia, dores abdominais vagas, náuseas, constipação intestinal, nefrolitíase, dores ósseas, fadiga, fraqueza muscular, hipertensão arterial, além de sintomas neuropsiquiátricos como depressão, ansiedade e disfunção neurocognitiva^(2, 6, 9, 13, 16, 17).

O cálcio desempenha papel fundamental em vários processos fisiológicos, sendo a sua concentração no líquido extracelular regulada de forma muito precisa. Somente 0,1% deste elemento encontra-se no líquido extracelular, estando 1% nas células e a maior parte depositada nos ossos. No plasma, o cálcio se distribui em três grandes frações: a fração ionizada, forma biologicamente ativa que corresponde a 50% do cálcio total; a fração ligada a proteínas, sobretudo albumina, que representa cerca de 41% do cálcio total; e a fração ligada a substâncias aniônicas do plasma e dos líquidos intersticiais, como citrato e fosfato, que perfazem os 9% restantes^(2, 7, 13, 17, 22). Sua concentração extracelular resulta do equilíbrio entre absorção intestinal, excreção renal e captação ou liberação óssea, sendo esses processos regulados pela vitamina D, pelo paratormônio (PTH) e pela calcitonina, hormônios diretamente relacionados com o metabolismo do cálcio⁽³⁾.

No diagnóstico diferencial dos casos de hipercalcemia é preciso considerar, inicialmente, o hiperparatireoidismo primário, causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais, e as neoplasias malignas. Entre essas últimas destacam-se o carcinoma de células escamosas (pulmão, esôfago, cabeça e pescoço e trato genital), o adenocarcinoma de mama e ovário, além de mieloma múltiplo e linfoma. A seguir, em ordem de frequência, viriam a intoxicação pela vitamina D, as doenças granulomatosas e o uso de drogas, como tiazídicos, lítio, sais de cálcio e vitamina A, além de tireotoxicose e doenças genéticas^(2, 8, 9, 12, 14, 17, 20, 23, 24).

A hipercalcemia assintomática merece destaque, do ponto de vista endócrino-metabólico, pela possibilidade de diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. De fato, admite-se que o hiperparatireoidismo assintomático seja a forma mais comum de apresentação dessa doença^(2, 8, 13, 14, 17, 20, 23). Sendo o hiperparatireoidismo e as neoplasias malignas responsáveis pela grande maioria dos casos de hipercalcemia, estão indicadas outras investigações diagnósticas apenas após a exclusão dessas doenças. O hiperparatireoidismo primário pode ocorrer em qualquer faixa etária, com predomínio na quinta e sexta décadas e em mulheres na pós-menopausa, na razão de 3:1, em comparação com os homens, sendo a forma assintomática a mais comum^(12, 14, 17, 23).

Diante de um paciente com níveis elevados de cálcio sérico, várias considerações precisam ser feitas. Inicialmente é necessário considerar a possibilidade de que os valores do cálcio total estejam supostamente elevados, em virtude de coleta sanguínea inadequada, uma vez que a estase venosa, pelo uso do torniquete, pode levar a níveis falsamente elevados de cálcio. Também precisa ser lembrado que, em presença de concentração aumentada de albumina no plasma, os valores de cálcio total podem estar elevados sem a correspondente elevação dos níveis de cálcio ionizado^(9, 13, 15, 17, 22-24).

Na prática clínica, a dosagem do cálcio total é a mais utilizada, contudo é preciso sempre ter em mente que a dosagem do cálcio livre seria a forma mais precisa de avaliação, mormente em indivíduos desidratados, com níveis de proteínas plasmáticas anormais, distúrbios do equilíbrio ácido-básico ou após o uso de derivados de sangue contendo citrato^(2, 11, 13, 17, 19).

Quando dispositivos que analisam a concentração de cálcio ionizado não estão disponíveis, pode ser feita a correção do valor de cálcio. Conhecendo-se o valor da albumina e do cálcio sérico total, é possível obter o valor aproximado do cálcio livre, apesar dos questionamentos

sobre a fidelidade dessas fórmulas, sobretudo em pacientes em estado crítico^(7, 9, 15, 17, 22).

O presente estudo tem por objetivo discutir a forma de avaliação da hipercalcemia, detectada em população atendida em regime ambulatorial, avaliando a sua frequência com ênfase na pesquisa de hiperparatireoidismo primário.

Material e método

Foi realizado estudo prospectivo, com início em março de 2002 e término em julho de 2005, envolvendo pacientes provenientes do ambulatório geral do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF). Foram selecionadas amostras de sangue encaminhadas ao laboratório da instituição para exames complementares de rotina e realizada dosagem de cálcio sérico total. Foi realizada revisão dos prontuários médicos daqueles indivíduos em que tais níveis estivessem elevados para exclusão dos portadores de insuficiência renal crônica, neoplasias malignas (mieloma múltiplo, leucemia, linfoma e neoplasia de pulmão ou rim), sarcoidose, doenças inflamatórias e granulomatosas em geral, doenças osteometabólicas, além de portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pacientes em uso de medicamentos como cálcio, tiazídicos, lítio, vitaminas A e D e gestantes.

Em seguida foram realizadas as dosagens séricas de cálcio total e albumina. Tendo-se em vista que, em presença de hipoalbuminemia, os níveis de cálcio total podem estar falsamente baixos e que alguns casos de mieloma múltiplo podem produzir imunoglobulinas ligadoras de cálcio, levando a níveis superestimados de cálcio total, recomenda-se que o valor encontrado para o cálcio total seja corrigido de acordo com a proteinemia. Isso pode ser feito adicionando-se ou subtraindo-se uma quantidade fixa de cálcio para cada grama por decilitro em que a albumina se desvia do normal. Nas amostras estudadas, com base nas dosagens séricas de cálcio total e albumina, foi calculado o valor de cálcio corrigido pela seguinte fórmula: cálcio corrigido = cálcio total (mg/dl) - 0,8 x [albumina (mg/dl) - 4]^(4, 21).

Os indivíduos que apresentaram valores de cálcio corrigido iguais ou superiores a 10,2 mg/dl se submeteram a nova dosagem de cálcio total e albumina acrescida da dosagem de creatinina, fósforo e fosfatase alcalina. Cada indivíduo também respondeu a um questionário referente à presença de sintomas relacionados com hipercalcemia. Foi pesquisada a presença de sinais e sintomas relacionados

com doença renal (cólica renal, litíase, hematuria), doença óssea (dores, deformidades ósseas ou fraturas prévias), sistema nervoso (sintomas depressivos, realização de tratamento psiquiátrico), trato gastrointestinal (constipação, úlcera péptica), além de quaisquer sintomas relatados pelo paciente, mesmo que não sugestivos de hipercalcemia. Eles foram também questionados quanto à presença de outras doenças, como diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HA), bem como sobre o uso atual ou recente de algum tipo de medicação.

Os pacientes que apresentaram a segunda dosagem de cálcio total corrigido elevada foram submetidos a nova coleta de sangue para dosagem de cálcio iônico, fósforo, PTH (molécula intacta), além de coleta de urina de 24 horas para dosagem de cálcio. Para essa coleta, os indivíduos foram orientados a desprezar a primeira urina da manhã e, em seguida, coletar toda a urina de 24 horas, incluindo a primeira urina da manhã seguinte. A urina foi acidificada durante a coleta para evitar a aderência de sais de cálcio nas paredes do frasco ou a precipitação de cristais, e pacientes que estivessem utilizando medicamentos capazes de interferir na excreção urinária de cálcio foram previamente excluídos.

O sangue foi coletado com jejum de 12 horas, sem garroteamento do membro, sendo as dosagens realizadas imediatamente após a coleta. As dosagens de cálcio, albumina, fósforo, fosfatase alcalina e creatinina foram realizadas em soro, utilizando-se o aparelho Cobas-Mira Plus[®], Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Suíça.

Foram utilizados os seguintes conjuntos diagnósticos: cálcio Liquiform, catálogo 90 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – 10009010067; albumina, catálogo 19 ANVISA – 10009010025; creatinina K, catálogo 96 ANVISA – 10009010058; fósforo, catálogo 42 ANVISA – 10009010008; fosfatase alcalina Liquiform, catálogo 74-4/30 ANVISA – 10009010050 da Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil.

O cálcio iônico foi dosado no sangue obtido com seringas de 3 ml contendo heparina lítica (2590TM Radiometer, Copenhagen, Dinamarca) em um analisador com eletrodo cálcio-específico (Radiometer ICA II, Copenhagen, Dinamarca). As amostras foram colhidas de forma anaeróbia e as dosagens, realizadas imediatamente após a coleta. O PTH, molécula intacta, foi dosado no plasma pelo método imunoluminométrico, com automação pelo equipamento Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA), nas amostras que foram separadas e armazenadas em *freezer* a -70°C. Foi utilizado um único conjunto diagnóstico e o erro intra-ensaio foi de 3,3%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFJF. Os dados coletados foram processados utilizando-se o programa de computador Epi Info for DOS versão 6.04 (CDC, Atlanta, GE, EUA) e analisados no programa SPSS for Windows, versão 13 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA). Para avaliar as variáveis categóricas do estudo foi utilizado o teste do qui-quadrado. Valores de $p \leq 0,05$ foram estabelecidos como estatisticamente significativos.

A seqüência de procedimentos adotada pode ser vista na **Figura 1**.

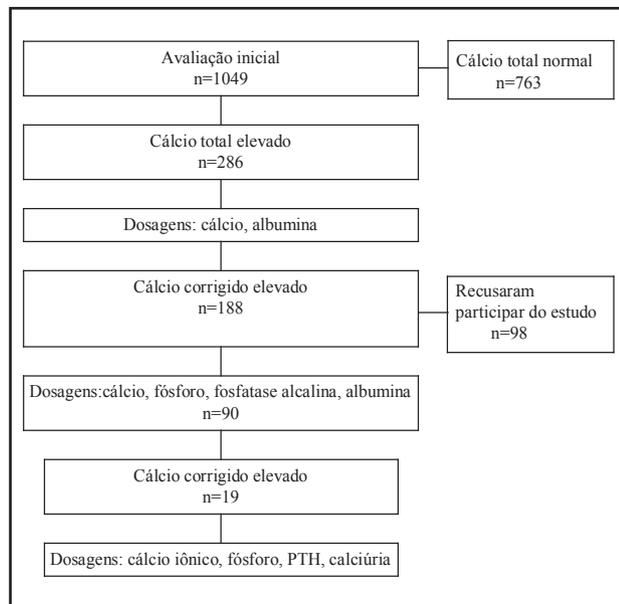


Figura 1 – Seqüência de procedimentos do estudo

Foram avaliados 1.049 indivíduos, sendo 525 do sexo masculino e 524 do feminino, na faixa etária de 40 a 60 anos e média de idade de $49,7 \pm 13,7$ anos. Entre aqueles que apresentaram valores elevados de cálcio total ($n = 286$), 188 apresentaram valores de cálcio corrigido elevados, o que corresponde a 17,9% da amostra. Nesse grupo, a razão entre os sexos permaneceu igual a 1 e a média de idade, $49,7 \pm 6,5$ anos. Desses, 36 não puderam ser contactados, 22 se recusaram a realizar novas dosagens, 39 não compareceram para coleta dos exames solicitados e um paciente evoluiu para o óbito.

Entre os 90 indivíduos que compareceram para a realização da segunda avaliação laboratorial, 19 (21,1%) mantiveram o quadro de hipercalcemia, o que corresponde 2% da amostra total, sendo sete indivíduos do sexo masculino e 12 do feminino, com média de idade de $53,6 \pm 5,4$ anos. A avaliação laboratorial desse grupo mostrou elevação sérica de creatinina em somente um dos indivíduos e os valores da fosfatase alcalina estavam normais.

Entre as doenças associadas, HA sistêmica foi evidenciada em 52,6% e DM em 36,8% dos pacientes. Os principais sinais e sintomas associados estão relacionados na **Tabela 1**.

Sinais e sintomas dos indivíduos com hipercalcemia mantida ($n = 19$)	
Sintoma/sinal	Número (%)
Mialgias	5 (26,3)
Sintomas depressivos/ tratamento psiquiátrico	3 (15,8)
Dores ósseas	3 (15,8)
História de fratura	2 (10,5)
Úlcera péptica	1 (5,3)
Adinamia	1 (5,3)
Assintomáticos	4 (21)
Total	19 (100)

Os dados dos exames laboratoriais dos 19 pacientes que mantiveram níveis de cálcio corrigido elevados estão na **Tabela 2**.

Parâmetros laboratoriais de indivíduos com hipercalcemia mantida ($n = 19$)		
Parâmetro	Média \pm DP	Valor de referência
Cálcio ionizado (mmol/l)	$1,2 \pm 0,01$	1,18 a 1,3
PTH (pg/ml)	$46 \pm 11,8$	7 a 53
Calciúria (mg/24 horas)	$185,8 \pm 111,8$	60 a 200

DP: desvio padrão; PTH: paratormônio.

No grupo de indivíduos que mantiveram níveis elevados de cálcio corrigido, foi realizada investigação complementar que incluiu dosagens de PTH, cálcio ionizado e calciúria de 24 horas. Quando foi realizada a dosagem de cálcio ionizado, ela se manteve nos limites da normalidade na totalidade dos casos, com média de $1,2 \pm 0,01$ mmol/l (valor de referência: 1 a 1,35 mmol/l). A média dos valores de PTH foi de $46 \pm 11,8$ pg/ml (valor de referência: 10 a 65 pg/ml) e da calciúria, $185,8 \pm 111,8$ mg/24 horas.

Três pacientes, sendo um do sexo masculino e dois do feminino, apesar de exibirem níveis normais de cálcio ionizável, apresentaram níveis de PTH intacto elevados, com valores de 113 pg/ml, 88 pg/ml e 73 pg/ml, respectivamente, e foram submetidos a cintilografia de paratireóides com sestamibi, a qual se mostrou normal.

Discussão

O achado de níveis elevados de cálcio sérico total representa, muitas vezes, um desafio para o clínico. No presente estudo, ao se comparar a dosagem de cálcio sérico total com o cálculo do valor corrigido da calcemia, a frequência de hipercalcemia caiu de 17,9% para 2%, demonstrando que valores elevados de cálcio sérico devem ser repetidos e corrigidos antes que se prossiga uma investigação mais dispendiosa, tendo-se em vista os vários fatores que podem interferir nessas dosagens, conforme argumentado por vários autores^(13, 15, 17, 19, 24).

Conforme sugerem outros estudos, diante do achado de níveis elevados de cálcio sérico total, inicialmente é preciso afastar erros de coleta e de processamento da amostra, bem como verificar se os achados anormais são conseqüentes a alterações dos níveis das proteínas plasmáticas, o que, alternativamente, pode ser feito pela dosagem de cálcio ionizado. A seguir recomenda-se realizar dosagens simultâneas de cálcio iônico e PTH, visando correlacionar os seus valores^(9, 12, 25).

Em nosso estudo, apesar de exibirem níveis normais de cálcio ionizado, em três casos os níveis de PTH estavam elevados, não tendo sido detectada lesão nas glândulas paratireóides, com base na cintilografia com sestamibi. Tal fato torna pouco provável o diagnóstico de hiperparatireoidismo, contudo não o afasta, visto que, nas fases iniciais da doença, podemos encontrar valores de cálcio normais ou levemente aumentados, com níveis de PTH não-suprimidos, ainda sem alterações à cintilografia, tendo em vista a sensibilidade deste exame⁽¹¹⁾.

Em pacientes hospitalizados, as neoplasias malignas respondem por 65% dos casos de hipercalcemia e o hiperparatireoidismo, por 25%. Ao contrário, em pacientes ambulatoriais, o hiperparatireoidismo é responsável por 60% dos casos^(9, 13, 14, 17). O fato de não ter sido detectada a presença de hiperparatireoidismo na população estudada está em concordância com achados de outros autores^(1, 2, 13, 17, 20, 26). Wermers *et al.*, em estudo prospectivo de cerca de 30 anos, mostraram que, após um aumento na incidência

de hiperparatireoidismo primário com o advento de dosagens automatizadas de cálcio sérico, nos anos 1970, houve progressiva diminuição do número de casos da doença, cuja razão permanece desconhecida. A incidência anual de hiperparatireoidismo chegou a 82,5 casos por 100 mil habitantes/ano no período de 1974 a 1982, com a introdução de dosagens rotineiras de cálcio, na prática clínica. Esse número caiu para 29,1 casos por 100 mil habitantes entre 1983 e 1992 até atingir a cifra de 21,6 casos por 100 mil habitantes entre 1993 e 2001, sugerindo que algum outro fator, além da suposta modificação na abordagem laboratorial dos pacientes, esteja envolvido na etiopatogenia da doença^(26, 27).

Além disso, conforme sugerem outros estudos, alguns pacientes que exibem níveis elevados de cálcio sérico, em exames laboratoriais de rotina, apresentam causas raras ou mal conhecidas de hipercalcemia^(3, 9, 14). Jacobs e Bilezikian dividem essas causas pouco freqüentes entre aquelas relacionadas com níveis elevados de 1,25-dihidroxitamina D, formas raras de síndrome leite-álcali, hipercalcemia ligada a certos tipos de tumores malignos, causada pela secreção da chamada proteína relacionada com o PTH (PTHrP) e hipercalcemia conseqüente ao uso de certos medicamentos que não vitamina D, cálcio, lítio e tiazídicos⁽¹⁴⁾.

Da mesma forma, quando se comparam estudos epidemiológicos envolvendo diferentes populações, encontram-se distintas taxas de prevalência de hiperparatireoidismo, sugerindo uma possível variação na distribuição dos casos da doença não só relacionada com idade e sexo, mas também com etnia, conforme se observa em estudos realizados na Arábia, na Suécia e no Japão^(1, 15, 24).

Quanto à sintomatologia, no grupo que manteve níveis elevados de cálcio sérico ($n = 19$), foi alta a frequência de mialgias, sintomas psiquiátricos, incluindo depressão e dores ósseas, sem a correspondente elevação dos níveis de cálcio ionizado, revelando o caráter inespecífico de tais sintomas, conforme também observaram outros autores^(9, 14).

No grupo que manteve elevados os níveis corrigidos de cálcio sérico, as doenças mais freqüentemente associadas foram HA e DM. Os achados sobre a relação entre HA, DM e níveis séricos de cálcio e PTH são controversos^(10, 15, 16). Ademais, a continuidade da avaliação mostrou níveis séricos normais de creatinina, cálcio ionizável e fósforo nesse grupo de indivíduos que, possivelmente, estariam incluídos no grupo conhecido como pseudo-hipercalcemia, que se caracteriza por níveis persistentemente elevados de cálcio sérico com níveis normais de cálcio ionizável⁽¹⁴⁾.

Conclusão

O cálcio está envolvido no funcionamento de vários órgãos e sistemas e seus níveis séricos precisam ser avaliados com cautela. Entre as causas de hipercalcemia, a literatura destaca o hiperparatireoidismo primário como a principal em pacientes ambulatoriais, e a investigação diagnóstica se impõe para afastar a hiperfunção das paratireóides e

possíveis neoplasias malignas. Na população estudada não foi detectada a presença de hiperparatireoidismo primário, o que nos permite questionar a utilidade da dosagem rotineira de cálcio sérico na população geral, com o objetivo de se diagnosticar casos de hiperfunção da paratireóide, sem quadro clínico que indique a necessidade da realização desse exame. Em sendo realizado, a dosagem de cálcio iônico deverá ser preferida.

Referências

1. ALSHEHRI, M. Y. A hospital-based survey of primary hyperparathyroidism in the Asir region: low prevalence or underdiagnosis? *Ann Saudi Med*, v. 19, p. 322-4, 1999.
2. ARIYAN C. E.; SOSA, J. A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med*, v. 32 (4 Suppl), p. S146-S54, 2004.
3. BILEZIKIAN, J. P.; RUBIN, M.; SILVERBERG, S. J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 50, p. 647-56, 2006.
4. BORELLI, A.; LEITE, M. O. R.; CORRÊA, P. H. S. Paratireóides e doenças ósseas metabólicas. In: WAJCHENBERG, B. L. Tratado de endocrinologia clínica. 1. ed. São Paulo: Livraria Roca, 1992. cap. 17, p. 845-910.
5. CARMELIET, G. *et al.* Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 17, p. 529-46, 2003.
6. CAROLL, M. F.; SCHADE, D. S. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*, v. 67, p. 1959-66, 2003.
7. DICKERSON, R. N. *et al.* Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *J Parenter Enteral Nutr*, v. 28, p. 133-41, 2004.
8. ESBRIT, P. Hypercalcemia of malignancy: new insights into an old syndrome. *Clin Lab*, v. 47, p. 67-71, 2001.
9. FARIAS, M. L. F. A hipercalcemia nas malignidades: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 49, p. 816-24, 2005.
10. HAGSTRÖM, E. *et al.* Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia*, v. 50, p. 317-24, 2007.
11. HEATH, D. A. Localization of parathyroid tumours. *Clin Endocrinol*, v. 43, p. 523-4, 1995.
12. INZUCCHI, S. E. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs and symptoms. *Postgrad Med*, v.115, p. 69-76, 2004.
13. INZUCCHI, S. E. Management of hypercalcemia: diagnostic workup, therapeutic options for hyperparathyroidism and other common causes. *Postgrad Med*, v. 115, p. 27-36, 2004.
14. JACOBS, T. P.; BILEZIKIAN, J. P. Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 6316-22, 2005.
15. JORDE, R.; BONAA, K. H.; SUNDSFJORD, J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol*, v. 53, p.1164-9, 2000.
16. KAMYCHEVA, E. *et al.* Effects of acute hypercalcemia on blood pressure in subjects with and without parathyroid hormone secretion. *Acta Physiol Scand*, v. 184, p. 113-9, 2005.
17. KOH, L. K. H. The diagnosis and management of hypercalcemia. *Ann Acad Med Singapore*, v. 32, p. 129-39, 2003.
18. LUNDGREN, E. *et al.* Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*, v. 130, p. 978-85, 2001.
19. MARUANI, G. *et al.* Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 88, p. 4641-8, 2003.
20. MARX, S. J. Hyperparathyroidism and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*, v. 343, p. 1863-72, 2004.
21. MCLEAN, F. C.; HASTINGS, A. B. The state of calcium in the fluids of the body I: the conditions affecting the ionization of calcium. *J Biol Chem*, v. 108, p. 285-322, 1935.
22. SLOMP, J. *et al.* Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med*, v. 31, p. 1389-93, 2003.

23. TANIEGRA, E. D; Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician*, v. 69, p. 333-40, 2004.
24. TOKUDA, Y.; MAEZAT, K.; STEIN, G. H. The causes of hypercalcemia in Okinawan patients: an international comparison. *Intern Med*, v. 46, p. 23-8, 2007.
25. VIEIRA, J. G. H. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. *J Bras Patol Med Lab*, v. 43: 75-82, 2007.
26. WERMERS, R. A. *et al.* The rise and fall of primary hyperparathyroidism. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*, v. 126, p. 433-40, 1997.
27. WERMERS, R. A. *et al.* Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*, v. 21, p. 171-7, 2006.

Endereço para correspondência

Mônica Barros Costa
Avenida Rio Branco, 2.288/707 – Centro
CEP 36010-532 – Juiz de Fora-MG
e-mail: mônica.costa@ufjf.edu.br