

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LISIANE CRISTINA MARCOLINO BRINHOLI

PANCREATITE AGUDA EM PACIENTE COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

RIO DE JANEIRO
4 DE JUNHO DE 2018

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LISIANE CRISTINA MARCOLINO BRINHOLI

PANCREATITE AGUDA EM PACIENTE COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientador: Professor Miguel Madeira

RIO DE JANEIRO
4 DE JUNHO DE 2018

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

LISIANE CRISTINA MARCOLINO BRINHOLI

PANCREATITE AGUDA EM PACIENTE COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO
4 DE JUNHO DE 2018

RESUMO

Hiperparatireoidismo primário é uma anomalia em que as glândulas paratireoides produzem quantidades elevadas de paratormônio, fazendo com que ocorra aumento de cálcio no sangue, ou hipercalcemia, que pode estar presente na patogênese da pancreatite aguda e crônica. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso de associação rara de pancreatite aguda causada por hipercalcemia em um paciente com hiperparatireoidismo primário, fazendo correlação com casos encontrados na literatura, que, para tal, foi feita uma busca em bases de dados de referência na área médica. Ao final, este trabalho poderá servir tanto como ferramenta para sustentar futuros diagnósticos semelhantes quanto fonte para conhecimento de características peculiares do caso descrito.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperparatireoidismo primário; Pancreatite aguda; Hipercalcemia.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is an anomaly in which the parathyroid glands produce high amounts of parathyroid hormone, causing increased calcium in the blood, or hypercalcemia, which may be present in the pathogenesis of acute and chronic pancreatitis. This paper aims to report a case of rare association of acute pancreatitis caused by hypercalcemia in a patient with primary hyperparathyroidism, correlating with cases found in the literature, that, for this, a search was made in databases in the medical field. In the end, this paper may serve as a tool to sustain further similar diagnoses as a source for knowledge of peculiar characteristics of the case described.

KEYWORDS: Primary hyperparathyroidism; Acute pancreatitis; Hypercalcemia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por guiar meus passos, ser meu consolo e não me deixar cair perante dificuldades que a vida me apresentou. Foram anos muito difíceis os que passei no Rio de Janeiro para realizar esse grande sonho que é ser médica, e, hoje digo, com lágrimas nos olhos, o meu muito obrigada a Deus por toda luz, glória e chuva de bênçãos, que muitas vezes não percebi, mas sabia que Ele estava sempre ao meu lado.

Agradeço, infinitamente, meus pais, Marlete e Evandro, por toda paciência, palavras de conforto e, principalmente, por todo amor a mim dedicado. Agradeço a meu irmão, Leandro, por simplesmente ser o melhor irmão que eu poderia ter. A todos meus familiares, pelas milhares de velas queimadas e por todo o carinho, a minhas afilhadas e minha sobrinha, por encher minha vida de sorrisos, e a meus amigos, irmãos e irmãs de coração (Amanda Araujo, Mariana Costa, Vitor Pimentel, Isis Oliveira, Maria Natália Marques, Lays Faria, Bruno Porto, Celso Lago, Cely Morcerf e Elisa Benjamin) muito obrigada por me fazerem sentir a pessoa mais sortuda do mundo pelo simples fato de existirem em minha vida.

Agradeço a todos os professores que ajudaram a moldar meu caráter profissional e por fornecer tantas inspirações. Em especial agradeço ao meu orientador do trabalho de conclusão de curso, Miguel Madeira, que também tive a honra de ter como coordenador da minha querida Liga Acadêmica de Endocrinologia e Metabologia, professor da clínica médica e em eventuais palestras na área da endocrinologia, sempre me inspirando a um dia querer ser como ele. Agradeço, com muito carinho, as professoras Flávia Gomes e Janaina Mota e o professor Rafael Matias, por colocarem a geriatria e a psiquiatria, respectivamente, em meu coração agora dividido em três especialidades maravilhosas, a professora Luciane Barreiro por toda inspiração, ajuda durante meu intercâmbio e orientação no curso, e também a minha professora do ensino médio, Malu Marigo, por trazer a filosofia para minha vida e, com isso e com sua maestria, a base perfeita para lembrar que vale a pena lutar pelo que se quer e que em muitos momentos é necessário reconhecer que “só sei que nada sei”.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso a minha mãe. Por anos eu busquei um presente perfeito para ela, desde desenhos, artesanatos para entupir os cantos de casa feitos no colégio, roupas ou acessórios para o dia-a-dia patrocinados pelo meu pai e algumas poucas coisas que conseguia comprar com minhas economias (muitas vezes sendo necessário recorrer ao cartão que ela mesma paga, mas, como eu sempre digo “pelo menos tem um toque meu”). O que eu não enxerguei é que o maior presente de todos que eu sempre poderei dar consiste no amor, na admiração e no eterno agradecimento que devo a ela. Minha mãe é uma guerreira, modelo de mulher forte que não tem medo de demonstrar o que pensa quando não gosta de alguma coisa, dedicada à família mesmo à tantos quilômetros de distância, apaixonada pela profissão de enfermeira e, com isso, minha primeira professora da área da saúde, devota à Deus e seus ensinamentos e apaixonada pelos seus artesanatos. Ela é minha inspiração e, literalmente, “como eu quero ser quando crescer” (tirando a parte do artesanato, porque já conseguimos concluir que não levo o menor jeito pra isso!). Quero um dia cuidar da minha família do jeito que ela cuidou de mim e do meu irmão, colocando para dormir com uma oração e, quem sabe, até levar materiais do trabalho para casa e ver minha filha colocando-os na parede do quarto, como um dia eu fiz. São coisas de um futuro distante, mas, neste momento, quero que ela saiba que eu não conseguiria tudo o que tenho hoje sem ela, e que, no futuro, ela também será meu melhor modelo de mãe, profissional, caráter e bom gosto (porque, convenhamos, não sei fazer artesanatos, mas que eles são lindos, isso são!). Dedico-lhe este trabalho de conclusão de curso, meu futuro diploma e todas as alegrias que ainda compartilharemos.

*“A alegria de ver e compreender é
a mais bela dádiva da natureza.”*
Albert Einstein

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

HPTP - Hiperparatireoidismo primário

PTH - Paratormônio

FGF23 - Fator de crescimento de fibroblastos 23

Anti-CaSR - Anticorpo anti-receptor sensível do cálcio

HPTS - Hiperparatireoidismo secundário

AAES - Sociedade Americana de Cirurgiões Endócrinos

25-OH vitamina D - 25-hidroxivitamina D

USG - Ultrassonografia

TC - Tomografia computadorizada

DXA - Raio X de dupla energia

HFB - Hospital Federal de Bonsucesso

SciELO - Scientific Eletronic Library Online

PubMed - Publisher Medline

U/L - Unidades por litro

MG/DL - Miligrama por decilitro

PG/ML - Picograma por mililitro

G/DL - Grama por decilitro

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Gráfico de prevalência da associação entre pancreatite aguda e hiperparatireoidismo primário.....	24
Figura 2 - Gráfico do número de relatos de caso de pancreatite aguda por HPTP nos últimos 20 anos.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Lesões paratireoidianas que são causas frequentes de hiperparatireoidismo primário.....	16
Tabela 2 - Resultados de testes bioquímicos da associação entre hiperparatireoidismo primário e pancreatite aguda na literatura.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais enzimas pancreáticas e grupo de alimentos que estimulam sua síntese.....	17
Quadro 2 - Causas de pancreatite aguda.....	18
Quadro 3 - Abordagem da pancreatite aguda frente a casos de hiperparatireoidismo primário.....	28

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
2.1 - FUNDAMENTOS DO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO	15
2.2 - FUNDAMENTOS DA PANCREATITE AGUDA	17
2.3 - A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E PANCREATITE AGUDA	19
3 – MATERIAL E MÉTODO	21
3.1 – DESENHO	21
3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	21
3.3 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS	22
4 - RELATO DE CASO	23
5 - DISCUSSÃO	24
6 - CONCLUSÕES	32
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1 – INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é uma condição em que ocorre secreção elevada de paratormônio (PTH), hormônio peptídico que controla o nível de cálcio ionizado no sangue e nos líquidos extracelulares. Tal condição faz com que aconteça síntese de calcitriol, maior reabsorção renal de cálcio, levando a uma quadro de hipercalcemia, e também a um aumento da eliminação urinária de fosfato, levando a hipofosfatemia. É importante relatar que há casos de HPTP com níveis séricos normais de cálcio, que podem ou não evoluir para hipercalcemia.^{1,2,3}

Na grande maioria das vezes, aproximadamente 80% dos casos, o HPTP tem como causa adenomas em glândulas paratireoides, mas também existem casos de hiperplasia difusa ou carcinoma de paratireoides.^{1,2}

Geralmente o HPTP não apresenta sintomas, sendo diagnosticado em exames laboratoriais de rotina, como cálcio sérico, PTH e cálcio em urina de 24 horas. Já quando há presença de sintomas, estes são apresentados por cólica renal e poliúria, causados por nefrolitíase de repetição, fraturas e dores ósseas, por osteíte fibrosa cística, constipação, anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal, por doença ulcerosa péptica e pancreatite aguda ou crônica, além de fraqueza, mialgia, astenia e depressão.^{1,2,4}

Quando desencadeada a pancreatite os sinais e sintomas geralmente presentes são de dor constante em abdome superior, náuseas e vômitos, febre, hipotensão e taquicardia, e ela pode ser diagnosticada basicamente pela clínica e, principalmente, por achados laboratoriais característicos relativos a lipase e amilase.^{5,6}

De acordo com Fuleihan e Arnold⁷ e Yeh et al⁸, a incidência de HPTP nos Estados Unidos da América aumentou ao longo dos anos, parte por aumento do número de casos em si ou devido ao advento de exames laboratoriais de rotina, chegando ao resultado de 50 para 100.000 pessoas por ano em 2010. Yeh et al (2013) também mostra que a prevalência de HPTP é maior em mulheres, caucasianos e na faixa etária de 50 a 65 anos. Já a prevalência de pancreatite aguda por HPTP relatada foi de 1,5% a 8%, citada por Tun-Abraham et al^{9,7,8,9}

Para Melmed et al¹ a questão de se o HPTP aumenta o risco de pancreatite é controversa e Tun-Abraham et al⁹ mostra que não há fisiopatologia estabelecida para esta

relação, porém, também mostrado por Tun-Abraham et al ⁹, os altos níveis de calcemia são considerados como principal fator de desenvolvimento de pancreatite por HPTP.^{1,9}

Buscando maior entendimento acerca dessa problemática e levando em consideração sua incidência crescente, este trabalho busca relatar um caso clínico em que as patologias HPTP e pancreatite aguda apresentaram-se de forma intrincada e expor outros casos semelhantemente raros que foram encontrados na literatura.

2 - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 – FUNDAMENTOS DO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O corpo humano contém, na grande maioria dos casos, quatro glândulas paratireóides que ficam situadas na parte posterior da glândula tireóide, no pescoço, duas superiormente e duas inferiormente, podendo existir casos em que ocorre ectopia do lugar habitualmente localizado. Cada glândula paratireóide tem um formato ovóide, mede aproximadamente 5 milímetros de comprimento, 4 milímetros de largura e 2 milímetros de espessura e pesa de 35 a 50 miligramas. Elas são compostas por células principais e células oxifílicas.¹⁰⁻¹³

As glândulas paratireóides secretam PTH através das células principais e têm atividade controlada por mecanismo de *feedback*, ou seja, um efeito retroativo, dos níveis de cálcio ionizado no sangue, além de níveis de fosfato sanguíneo, do calcitriol, ou 1,25-diidroxicolecalciferol, e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) em menores quantidades. Quando secretado, o PTH age intensificando a absorção óssea e intestinal de cálcio e fosfato, aumenta a reabsorção renal de cálcio e diminui a absorção renal de fosfato e aumenta a conversão de vitamina D para sua forma ativa, o calcitriol, nos rins, fazendo com que ocorra um aumento do cálcio livre no sangue e, por mecanismo de *feedback*, inibição da secreção de PTH.^{1,13-15}

Em condições não fisiológicas, as glândulas paratireóides podem secretar quantidades anormais de PTH, levando ao hipoparatireoidismo ou ao hiperparatireoidismo. O hipoparatireoidismo ocorre quando há secreção diminuída de PTH, causando diminuição também do mecanismo de absorção do cálcio e sua consequente queda no sangue, e tem como causa, na maioria das vezes, casos pós-cirúrgicos (tireoidectomia, paratireoidectomia ou dissecação radical do pescoço) e casos autoimunes, como em casos de ativação do anticorpo anti-receptor sensível do cálcio (anti-CaSR).^{1,14}

O hiperparatireoidismo ocorre quando há secreção aumentada de PTH, que acontece devido a uma causa primária ou a uma causa secundária, sendo dividido em hiperparatireoidismo primário (HPTP) e hiperparatireoidismo secundário (HPTS). No HPTS, os níveis de PTH elevam-se como uma forma de suprimir os baixos níveis de cálcio no sangue, ou hipocalcemia, que podem ter como causa afecções em torno da deficiência de vitamina D. Já no HPTP, caso abordado neste trabalho, ocorre uma lesão nas glândulas paratireóides que faz com que a secreção de PTH aumente (Tabela 1), levando à

hipercalcemia na maioria dos casos, pois, de acordo com Fuleihan e Silverberg (2017), uma variante do HPTP em que os níveis de cálcio sanguíneo estão normais e os níveis de PTH estão elevados foi evidenciada em cinco estudos desde o ano de 2009.^{1,3,13,14}

Tabela 1 - Lesões paratireoidianas que são causas frequentes de hiperparatireoidismo primário

Adenoma	85% a 95%
Hiperplasia primária (difusa ou nodular)	5% a 10%
Carcinoma	1%

Fonte: Elaborado pela autora com adaptação de Kumar, Abbas, Fausto, Aster.¹³

O diagnóstico de confirmação do HPTP é laboratorial e a atual recomendação da Sociedade Americana de Cirurgiões Endócrinos (AAES), de 2016, é que se faça a mensuração inicial de PTH, cálcio sérico total, creatinina e 25-hidroxivitamina D (25-OH vitamina D). Quando na presença de hipoalbuminemia diagnosticada é necessária a realização do cálculo denominado cálcio corrigido, obtido na seguinte fórmula: cálcio sérico (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina sérica (mg/dl)].^{2,3}

Assim que o paciente é considerado um possível caso de HPTP, outras recomendações são cabíveis como o exame de cálcio em urina de 24 horas, registro de história patológica pregressa e história familiar, buscando possíveis fatores de risco para HPTP, ultrassonografia (USG) ou tomografia computadorizada (TC), procurando nefrolitíases, densitometria óssea da vértebra lombar, do fêmur e do terço distal do rádio por raio X de dupla energia (DXA) e pesquisa genética, em casos ocorridos em menores de 40 anos. Para identificar a causa do HPTP, a USG cervical anterior é uma importante ferramenta para localização da lesão paratireoidiana e, quando combinada com cintilografia com tecnécio 99-m, acaba sendo uma ferramenta com especificidade de 99%, localizando possíveis glândulas paratireóides ectópicas. A TC em quatro dimensões também é uma excelente técnica para se identificar lesões paratireoidianas, porém tem custo muito elevado e não está acessível em muitos hospitais. A punção aspirativa por agulha fina, de acordo com a AAES, não é recomendada, devendo ser realizada apenas em casos incomuns de HPTP.^{1,2,3}

Como tratamento, a paratireoidectomia é indicada para todos os casos sintomáticos e na presença ou não de sintomas quando associados a aumento de 1mg/dl do valor máximo de cálcio sérico, envolvimento renal diagnosticado à imagem, hipercalcúria maior de 400mg/dl ou diminuição da função renal, à osteoporose, história de fragilidade óssea ou evidência de compressão vertebral, à idade, quando em casos em menores de 50 anos, à presença de carcinoma de paratireóide e ao diagnóstico de distúrbio neurológico ou psiquiátrico que dificulte o tratamento conservador, que consistiria em medicamentos que visam reduzir o cálcio sérico e melhorar o padrão ósseo, como cloridrato de cinacalcete e bifosfonatos, e também é importante observar que não deve se restringir o cálcio da dieta deste paciente.^{1,2}

2.2 – FUNDAMENTOS DA PANCREATITE AGUDA

O pâncreas é uma víscera abdominal retroperitoneal que estende-se da concavidade do duodeno até o hilo do baço, ficando logo atrás do estômago. Ele é dividido em quatro partes (cabeça, colo, corpo e cauda) e tem aproximadamente 20 centímetros de extensão. Pelos ductos pancreáticos ocorre a passagem da secreção exócrina do pâncreas que desemboca no duodeno e pela corrente sanguínea a secreção endócrina pancreática.^{10,13}

A secreção exócrina, também chamada de suco pancreático, é produzida pelas células acinares do pâncreas e é composta de bicarbonato, água, eletrólitos e enzimas para digerir diferentes tipos de alimentos (Quadro 1). A acetilcolina, a colecistocinina e a secretina estimulam a produção das células acinares pancreáticas.^{10,13}

Quadro 1 - Principais enzimas pancreáticas e grupo de alimentos que estimulam sua síntese

Tripsina	
Quimiotripsina	Proteínas
Carboxipolipeptidase	
Amilase pancreática	Carboidratos
Lipase pancreática	
Colesterol esterase	Gorduras
Fosfolipase	

Fonte: Elaborado pela autora com adaptação de Guyton e Hall.¹⁴

As ilhotas de Langerhans são um aglomerado de células do pâncreas que contêm sua secreção endócrina, elas secretam glucagon, insulina e somatostatina, produzidas pelos tipos alfa, beta e delta celulares, respectivamente. O glucagon tem como função aumentar os níveis de glicemia sanguínea pelo mecanismo de glicogenólise no fígado, já a insulina diminui a glicemia sanguínea por permeabilidade celular aumentada e mecanismo de glicogênese. A somatostatina também atua de acordo com os níveis de glicemia e intervém inibindo a insulina e o glucagon.^{10,13}

A pancreatite é um distúrbio do pâncreas exócrino, em que ocorre inflamação pancreática com disfunção do parênquima exócrino. Ela pode ser aguda, que ocorre de maneira súbita e o pâncreas pode voltar ao normal depois que a causa da pancreatite for solucionada, ou crônica, em que o parênquima exócrino tem uma lesão permanente que vai piorando ao longo do tempo. A pancreatite aguda ainda pode ser dividida de acordo com a apresentação patológica, desde uma lesão leve e autolimitada, ou pancreatite intersticial, a uma lesão mais grave e sistêmica, ou pancreatite necrosante.^{6,13}

O uso prolongado de álcool é a causa mais prevalente de pancreatite crônica, mas outras causas como desordens hereditárias do pâncreas, principalmente a fibrose cística, uso de determinados tipos de medicamentos, hiperlipidemia e hipercalcemia também estão presentes. O alcoolismo também está entre uma das causas mais prevalentes de pancreatite aguda, porém os cálculos biliares ocupam o primeiro lugar nesta prevalência (Quadro 2).^{6,13}

Quadro 2 - Causas de pancreatite aguda

Causas comuns	Causas incomuns	Causas raras
Cálculos biliares Álcool Hipertrigliceridemia Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica Traumatismo abdominal contuso Pós-operatório abdominal ou não abdominal Drogas (por exemplo azatioprina) Disfunção do esfíncter de Oddi	Causas vasculares e vasculites Distúrbios do tecido conjuntivo e púrpura trombocitopênica trombótica Câncer de pâncreas Hipercalcemia Divertículo periampular Pancreatites hereditárias Insuficiência renal	Infecções (por exemplo caxumba, citomegalovírus e parasitas) Autoimunes (por exemplo síndrome de Sjögren)

Fonte: Elaborado pela autora com adaptação de Kasper, Fauci, Hauser, et al.⁶

A pancreatite aguda, como já exposto, apresenta-se como uma inflamação pancreática e disfunção do pâncreas exócrino. Isso acontece porque ocorrem lesões nas células acinares pela ativação da tripsina, que levam à ativação das enzimas digestivas. O efeito do inibidor de tripsina, que é uma substância que inativa a tripsina e a impede de digerir o próprio pâncreas, acaba não sendo suficiente. Esses fatores acabando levando a uma reação inflamatória pancreática aumentada e efeitos locais, como proteólise, danos vasculares e necrose, e sistêmicos, como febre, hipóxia, hipotensão e síndrome da angústia respiratória do adulto, podem ser desencadeados.^{6,13,14}

O diagnóstico da pancreatite aguda deve começar pela anamnese, em que a dor abdominal do paciente, um dos pontos-chave para o diagnóstico, será relatada, seguido de exames laboratoriais e exames de imagem. A maioria dos pacientes descreve a dor da pancreatite aguda como uma “dor em barra”, localizando-a na região epigástrica, e apresenta náuseas e vômitos concomitantemente. No exame físico pode ocorrer dor à palpação do abdome, assim como presença de distensão abdominal, queda nos valores de oxigênio no sangue, febre, hipotensão, taquipneia e sinais sugestivos de severidade como o sinal de Cullen, onde ocorre equimose na região periumbilical, e de Grey-Turner, representado por equimose em flancos. Outro ponto-chave essencial no diagnóstico da pancreatite aguda é a mensuração da amilase e lipase sérica, que devem ser pelo menos três vezes maior que o valor máximo de referência. Quando em casos graves ou de dúvida diagnóstica, o exame de imagem é necessário, este pode ser a TC ou a ressonância magnética de abdome.^{5,6,16}

Seu tratamento requer, primeiramente, uma terapia de hidratação venosa e cuidados referentes à alimentação, como uma dieta pobre em gorduras, seguido do tratamento da causa da pancreatite, como no caso que será apresentado posteriormente, que foi necessária a administração de ácido zoledrônico para tratamento da hipercalcemia e paratireoidectomia. A antibioticoterapia deve ser indicada apenas em casos de necrose infectada e não como profilaxia.^{5,16}

2.3 – A ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO E PANCREATITE AGUDA

Tanto nos livros de referência em medicina, quanto nos artigos encontrados na literatura, a associação entre HPTP é conhecida e essa associação se deve ao estado de

hipercalcemia decorrente da maior secreção de PTH e consequente aumento da absorção de cálcio em que o paciente com HPTP tende a apresentar.^{6,16}

De acordo com Tun-Abraham et al ⁹ a base fisiopatológica desta associação ainda não foi estabelecida, porém não é considerada mera coincidência, visto que os altos níveis de calcemia seriam o principal fator de desenvolvimento da pancreatite.⁹

3 – MATERIAL E MÉTODO

3.1 – DESENHO

Estudo descritivo que relacionou o relato de caso aos dados obtidos na literatura. Foi analisado o prontuário médico do probando, oriundo do Serviço de Endocrinologia do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB), visando avaliar o caso em questão, desde sua admissão no serviço de saúde às devidas condutas diagnósticas e tratamento. A revisão bibliográfica foi feita a partir da coleta de dados em bibliotecas virtuais e em bases de dados relevantes para a pesquisa.

3.2 - METODOLOGIA DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Para relevância bibliográfica, os dados foram coletados em bibliotecas virtuais e em bases de dados, tais como SciELO, PubMed, Scholar Google e UpToDate, em língua portuguesa e inglesa, entre os anos de 1997 e 2017, com os seguintes descritores: hiperparatireoidismo primário (primary hyperparathyroidism), pancreatite aguda (acute pancreatitis) e hipercalcemia (hypercalcemia). O saldo total de artigos encontrados com os descritores associados foi de 52, sendo excluídos os artigos que não eram relacionados à medicina humana e os que eram de faixa etária pediátrica, 26 foram selecionados para elaboração do trabalho. Para a elaboração do trabalho também foram utilizados livros de língua inglesa, Williams textbook of endocrinology (12^a edição) e Guyton and Hall textbook of physiology (13^a edição), em língua portuguesa, Medicina interna de Harrison (19^a edição), Anatomia orientada para a clínica (7^a edição), Emergências clínicas (12^a edição) e Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças (9^a edição), artigos relacionados à anatomia, fisiologia e clínica da glândula paratireóide e do pâncreas, a diretriz mais atual para conduta em hiperparatireoidismo primário, The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism, e a diretriz mais atual para conduta em pancreatite aguda, The American Gastroenterological Association guidelines on acute pancreatitis. Os dados coletados na literatura foram correlacionados com o relato de caso deste trabalho e serão melhor apresentados na seção denominada discussão.

3.3 - METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS

Para avaliar a associação dessas duas patologias, os dados encontrados na literatura tiveram foco na clínica apresentada pelos pacientes estudados, nos resultados laboratoriais da internação, em especial os referentes a amilase, lipase, cálcio sérico e PTH, nos exames de imagem relativos a pancreatite aguda e HPTP quando presentes, no evento de intercorrências ou piora do quadro pancreático durante a internação, no relato de realização de intervenção cirúrgica de paratireoides e na documentação de uma possível recorrência. As informações encontradas foram comparadas com o relato de caso com o objetivo de expor semelhanças e discrepâncias acerca desse tema.

Dados referentes a sexo e idade foram levados em consideração, buscando contribuir com os dados de epidemiologia referentes ao tema.

4 - RELATO DE CASO

Paciente de 43 anos do sexo masculino com história de hipertensão, hérnia de disco e nefrolitíase. Procurou atendimento no Hospital Federal de Bonsucesso por apresentar quadro de dor abdominal intensa que não apresentava melhora à administração de medicação sintomática recomendada em duas unidades básicas de saúde. Ao exame físico apresentava dor à palpação superficial e profunda, sem sinais de irritação peritoneal. Os exames laboratoriais de sua admissão apontaram as seguintes alterações: Hemoglobina de 10,84 g/dl, leucócitos de 15.100/mm³, amilase 504 U/L, lipase de 189 U/L e cálcio sérico 12,9 mg/dl. Ao resultado de cálcio elevado, foi solicitada a avaliação do serviço de endocrinologia deste mesmo nosocômio, que seguiu com a investigação paratireoidiana por avaliação dos níveis de paratormônio e reavaliação do cálcio sérico, resultando em 185 pg/ml e 13,7 mg/dl, ultrassonografia de região cervical anterior e cintilografia com tecnécio 99-m, que evidenciaram tumor em paratireóide inferior esquerda, e com estudo histopatológico que resultou em adenoma de glândula paratireóide, confirmando o diagnóstico hipercalcemia por hiperparatireoidismo primário. O paciente recebeu tratamento com antibioticoterapia e reposição de eletrólitos venosa, porém evoluiu para pancreatite necro hemorrágica, sepse e piora da função renal durante a internação, sendo necessária drenagem percutânea, mas, esta não obtendo sucesso, a manipulação do parênquima pancreático foi mandatória. Durante a internação também fez uso de um medicamento composto de ácido zoledrônico para tratamento da hipercalcemia e realizou paratireoidectomia inferior esquerda. Após todas as medidas necessárias teve boa evolução da pancreatite e apresentou a área da cirurgia com cicatriz de bom aspecto em consulta de acompanhamento na endocrinologia sete meses após o quadro, a qual também apresentou melhora evidenciada na queda dos níveis de paratormônio e cálcio sérico.

5 - DISCUSSÃO

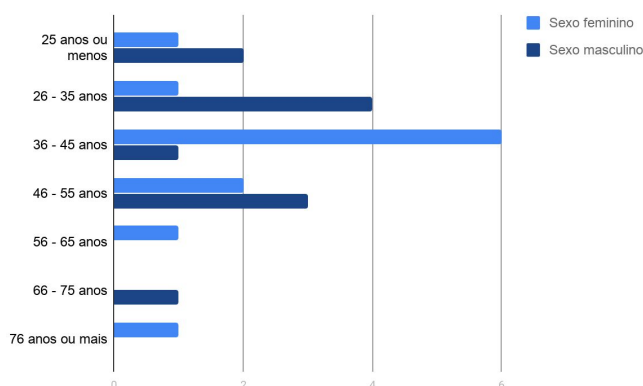
A associação entre HPTP e pancreatite foi relatada pela primeira vez por Erdheim em 1903, o caso em questão tratava-se de um HPTP causado por adenoma de paratireóide em que o paciente desenvolveu pancreatite aguda necrosante. Desde então, estudos e relatos de caso acerca do tema foram publicados e esta associação começou a tomar forma.¹⁷

Por mais que vários anos tenham se passado desde o primeiro caso relatado, a fisiopatologia da associação entre pancreatite aguda e HPTP ainda não foi descrita, porém os resultados da pesquisa bibliográfica entre 1997 e 2017 permite que o leitor veja claramente a associação entre HPTP e pancreatite aguda, evidenciada pela melhora do quadro de pancreatite a partir da queda dos níveis de cálcio sérico.⁹

Alguns estudos populacionais foram selecionados a título de contribuição acerca da epidemiologia do tema, porém os relatos de caso obtidos que buscaram uma melhor compreensão do tema e suas características, excluindo-se os casos em que outras causas como cálculo biliar, hiperlipidemia ou uso crônico de álcool poderiam afetar a hipercalcemia como causa da pancreatite aguda, contabilizaram 23, com alguns artigos apresentando mais de um caso relatado.^{9,18,19}

Os relatos de caso encontrados na literatura suscetíveis de análise detalhada apresentaram a proporção entre o sexo masculino e o sexo feminino de 11 homens para 12 mulheres. A faixa etária mais prevalente entre o sexo masculino foi de 26 a 35 anos, enquanto a do sexo feminino foi de 36 a 45 anos (Figura 1).^{9,17,19-31}

Figura 1 - Gráfico de prevalência da associação entre pancreatite aguda e hiperparatireoidismo primário



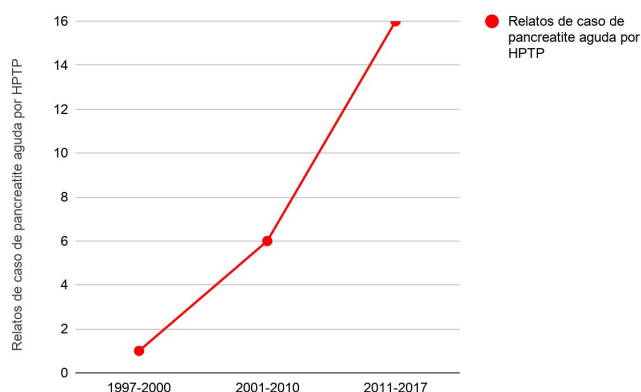
Fonte: Elaborado pela autora.

Os artigos que não foram selecionados para análise, mas que podem contribuir como dados epidemiológicos e como fomento da associação entre HPTP e pancreatite aguda também fazem-se significantes aqui. Embora Khoo et al ³³ considerem que a relação entre essas duas afecções seja controversa, Carnaille et al ³² fizeram um estudo retrospectivo em 1998 acerca dos 1435 pacientes que realizaram cirurgia para HPTP entre os anos de 1965 e 1995 e mostraram que da amostra total, 40 pacientes tinham pancreatite e 18 delas foram agudas. Os dados como idade, sexo e resultados de testes bioquímicos não apresentam acurácia para este trabalho, pois foram apresentados em conjunto com os casos de pancreatite crônica.^{32,33}

Outros estudos retrospectivos também consideraram uma relação causal entre pancreatite aguda e HPTP. Curto et al ³⁴ mostraram que 19 pacientes com HPTP de seu estudo apresentaram pancreatite aguda por hipercalcemia quando em comparação a 65 outros pacientes que não apresentavam hipercalcemia e Diallo et al ³⁵ apresentaram 4 de 61 pacientes que tiveram pancreatite aguda com ligação a hipercalcemia por HPTP, todos causados por lesões do tipo adenoma.^{34,35}

Em um estudo realizado por Zires el al ³⁶ em um instituto na Cidade do México, houve uma diminuição do número de casos que associavam pancreatite aguda com HPTP. Já Diallo et al ³⁵ considera um aumento dos números de caso desta associação, fato que também é possível analisar na literatura, pelo aumento do número de artigos acerca desse tema nos últimos 20 anos (Figura 2).^{17,19-31,35,36}

Figura 2 - Gráfico do número de relatos de caso de pancreatite aguda por HPTP nos últimos 20 anos



Fonte: Elaborado pela autora.

Todos os relatos de caso escolhidos, exceto o segundo caso relatado por Tun-Abrahan⁹ que não houve queixas álgicas e o caso apresentado por Gargantilla et al²⁸ em que o paciente apresentou dor abdominal em região periumbilical, apresentaram clínica de dor abdominal epigástrica recorrente, assim como o relato de caso descrito neste trabalho, e alguns apresentaram episódios de náuseas, vômitos e distensão abdominal, além de desidratação. Já os resultados dos testes bioquímicos apresentaram discrepâncias quando comparados uns aos outros e ao relato de caso deste trabalho (Tabela 2).^{9, 17, 19-31}

Levando em consideração valores de referência para amilase de 60 a 160 U/L, lipase de 28 a 280 U/L, cálcio sérico de 8,4 a 10,2 mg/dl e PTH de 10 a 65 pg/ml, o relato de caso apresenta as mesmas características bioquímicas que a maioria dos casos obtidos na literatura, com enzimas pancreáticas três vezes mais elevadas que os valores de referência, hipercalcemia e PTH elevado.^{37,38}

A pancreatite aguda é considerada uma crise do HPTP, visto que na maioria das vezes esta doença não apresenta sintomas. As crises do HPTP, de acordo com Sangeeta et al³⁹, permitiram que o diagnóstico de HPTP fosse feito mais rápido quando protocolos foram instituídos para avaliação da existência de HPTP na ocorrência dessas crises e, para Curto et al³⁴, todos os pacientes com pancreatite aguda deveriam ser avaliados quanto aos níveis de cálcio, também buscando avaliar a existência de HPTP e uma possível intervenção mais rápida quanto a isso. Phitayakorn e McHenry⁴⁰ realizaram um estudo em que oito pacientes apresentaram crises do HPTP, dentre esses dois eram de pancreatite aguda, e como resultado viram que os valores de PTH nas crises era muito mais elevados que dos pacientes com HPTP fora da crise, média de 691,7 pg/dl e 172,6, respectivamente. Esta característica também foi observada na maioria dos casos encontrados na literatura, com média de PTH de 646,6.^{34,39,40}

Alguns casos apresentaram condições especiais associadas, como síndrome de Turner relatada por Kishida et al²¹ e gravidez e pós-parto relatados por Kondo et al²⁰, Lee et al²⁷ e Rupprecht et al³⁰. Até a época de publicação de Kishida et al²¹ não existiam trabalhos sobre pacientes com síndrome de Turner e pancreatite aguda concomitante com HPTP, porém os autores ressaltaram a importância quanto ao seu diagnóstico precoce devido à fragilidade do metabolismo ósseo nos pacientes com essa síndrome, visando evitar complicações fatais, como foi nesse caso.^{20,21,27,30}

Tabela 2 - Resultados de testes bioquímicos da associação entre hiperparatireoidismo primário e pancreatite aguda.

Autor/Ano	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Amilase (U/L)	Lipase (U/L)	Calcio sérico (mg/dl) *	PTH (pg/ml)
Kondo ²⁰ 1998	F	26	3320	NR	18	NR**
Kishida ²¹ 2003	F	46	1330	270	14,3	1029
Abdullah ²² 2003	M	49	2285	NR	12,38	99,8
Cives ²³ 2007	F	76	1167	460	13	234
Valenzuela ²⁴ 2009	M	54	1980	630	11,9	451
Lenz ²⁵ 2010	M	73	NR**	NR**	15,5	1900
Biondi ¹⁷ 2011	F	42	1033	7189	11,9	82
Vera ²⁶ 2013	F	60	1140	NR	17,7	1222
Chowdhury ¹⁹ 2014	M	26	500	NR	10,5	333
Lee ²⁷ 2014	F	41	1216	1616	18	1166
	M	20	660	960	13,8	186,1
	M	28	353	282	11,5	218,9
	F	40	2709	1871	11,6	386,3
	M	17	280	254	11,3	210
Tun-Abraham ⁹ 2015	F	38	3014	621	18	508
Gargantilla ²⁸ 2016	M	28	108	199	14,3	712
	F	50	NR	NR	11,6	684
	M	54	539	180	11,1	235
	M	36	NR	NR	13,6	612
Bist ²⁹ 2016	M	30	2775	1772	11,9	110
Rupprecht ³⁰ 2017	F	40	1772	86	12,4	486
Gao ³¹ 2017	F	38	3600	1200	NR**	1330
Presente caso	F	22	1200	NR	13,47	2677
	M	43	504	189	13,7	185

Fonte: Elaborado pela autora.

PTH Paratormônio; NR Não relatado; *Os valores de cálcio constam-se como corrigidos nos casos necessário;

**Não relatado, porém considerado maior que o valor de referência pelos autores.

Os casos associando a gravidez e pós-parto não foram os primeiros a serem publicados. Lee et al ²⁷ fizeram uma revisão da literatura acerca dos casos de pancreatite em pacientes com HPTP de 1968 a 2013 e mostraram que os casos publicados em que as pacientes apresentaram hipercalcemia tiveram parto prematuro ou aborto espontâneo. É interessante relatar que, dos três casos selecionados para este trabalho, duas pacientes

apresentavam história de aborto anterior, fazendo-se pensar em uma possível relação em que os níveis de PTH elevados e a hipercalcemia resultante possam ter com o aborto, fato relatado por Norman et al ⁴¹. Nos casos selecionados para este trabalho, essas pacientes apresentaram casos complicados, uma delas tendo danos cerebrais irreversíveis devido ao longo tempo de permanência em hipercalcemia indo a óbito seis meses depois por pneumonia hospitalar (Kondo et al ²⁰) e outra foi a óbito por proporções extraordinárias que a pancreatite aguda tomou (Rupprecht et al ³⁰). Tanto no caso apresentado por Kondo et al ²⁰, em que a paciente necessitou uma cesaria de emergência, quanto nos casos pós-parto, apresentados por Lee et al ²⁷ e Rupprecht et al ³⁰, a pancreatite foi severa do tipo necrosante, já a abordagem realizada pela equipe foi diferente, como o quadro sobre a abordagem da pancreatite aguda frente a casos de HPTP apresenta (Quadro 3). Rupprecht et al ³⁰ também falam da importância do diagnóstico precoce de HPTP em pacientes grávidas com pancreatite aguda, instaurando que os níveis de cálcio sérico devem ser checados uma vez a cada trimestre e que, a qualquer aumento de cálcio sérico, os níveis de PTH e ressonância magnética também ser realizados, podendo buscar uma opção cirúrgica no final do segundo semestre de gestação.^{20,27,30,41}

Quadro 3 - Abordagem da pancreatite aguda frente a casos de hiperparatireoidismo primário

(continua)

	Kondo²⁰ (1998)	Kishida²¹ (2003)	Abdullah²² (2003)
Sexo/Idade	Feminino/26 anos	Feminino/46 anos	Masculino/49 anos
Característica da pancreatite aguda	Edematosa	Necrosante	NR
TDC - HPTP	USG e TC cervical	USG, TC e cintilografia cervical	Exploração cervical bilateral
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Micro nódulo cístico sem histopatológico	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Ressecção de adenoma	NE	Paratireoidectomia inferior esquerda
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não†	Não†°	Sim

(continuação)

	Cives²³ (2007)	Valenzuela²⁴ (2009)	Valenzuela²⁴ (2009)
Sexo/Idade	Feminino/76 anos	Masculino/54anos	Masculino/73 anos
Característica da pancreatite aguda	NR	Edematosa	NR
TDC - HPTP	Cintilografia cervical	Cintilografia cervical	USG cervical
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma	Nódulo cístico sem histopatológico
Intervenção cirúrgica - HPTP	Ressecção de adenoma	Ressecção de adenoma	Ressecção de nódulo cístico
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não	Não	Não†°
	Lenz²⁵ (2010)	Biondi¹⁷ (2011)	Vera²⁶ (2013)
Sexo/Idade	Feminino/42 anos	Feminino/70 anos	Masculino/26 anos
Característica da pancreatite aguda	Necrosante	Edematosa	NR
TDC - HPTP	USG e cintilografia cervical	USG e cintilografia cervical	RNM e cintilografia cervical
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Ressecção de adenoma	Paratireoidectomias (esquerda)	Paratireoidectomia superior direita
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não	Não	Não
	Chowdhury¹⁹ (2014)	Chowdhury¹⁹ (2014)	Chowdhury¹⁹ (2014)
Sexo/Idade	Feminino/41 anos	Masculino/20 anos	Masculino/28 anos
Característica da pancreatite aguda	NR	NR	NR
TDC - HPTP	NE	USG e cintilografia cervical	USG e cintilografia cervical
Tipo de lesão - HPTP	NE	Adenoma	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	NE	Paratireoidectomia*	Paratireoidectomia*
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não†°	Não	Não
	Chowdhury¹⁹ (2014)	Chowdhury¹⁹ (2014)	Lee²⁷ (2014)
Sexo/Idade	Feminino/40 anos	Masculino/17 anos	Feminino/38 anos
Característica da pancreatite aguda	NR	NR	Necrosante
TDC - HPTP	USG e cintilografia cervical	USG e cintilografia cervical	TC e cintilografia cervical
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Paratireoidectomia*	Paratireoidectomia*	Paratireoidectomias (direita)
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não	Não	Não

(conclusão)

	Tun-Abrahan⁹ (2015)	Tun-Abrahan⁹ (2015)	Tun-Abrahan⁹ (2015)
Sexo/Idade	Masculino/28 anos	Feminino/50 anos	Masculino/54 anos
Característica da pancreatite aguda	Pseudocisto	Necro hemorrágica	Pseudocisto
TDC - HPTP	USG e cintilografia cervical	USG e TC cervical	USG e SPECT-TC
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Paratireoidectomia inferior direita	Paratireoidectomia superior direita	Paratireoidectomia inferior esquerda
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não	Não	Não
	Tun-Abrahan⁹ (2015)	Gargantilla²⁸ (2016)	Bist²⁹ (2016)
Sexo/Idade	Masculino/36 anos	Masculino/30 anos	Feminino/40 anos
Característica da pancreatite aguda	NR	Calcificações em cabeça e corpo do pâncreas	Edematosa
TDC - HPTP	USG e cintilografia cervical	Cintilografia cervical	USG e cintilografia cervical
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Ressecção de adenoma	Paratireoidectomia total	Paratireoidectomia inferior direita
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não	Não	Não
	Rupprecht³⁰ (2017)	Gao³¹ (2017)	Presente caso
Sexo/Idade	Feminino/38 anos	Feminino/22 anos	Masculino/43 anos
Característica da pancreatite aguda	Necro hemorrágica	Necrosante	Necro hemorrágica
TDC - HPTP	USG cervical	USG com doppler colorido, cintilografia e exploração cervical	USG e cintilografia cervical
Tipo de lesão - HPTP	Adenoma	Adenoma e carcinoma capsular	Adenoma
Intervenção cirúrgica - HPTP	Ressecção de adenoma	Paratireoidectomia*, tireoidectomia parcial esquerda e ressecção de linfonodos cervicais	Paratireoidectomia inferior esquerda
Recorrência de pancreatite com hipercalcemia	Não†°	NR	Não

Fonte: Elaborado pela autora.

TDC Técnica diagnóstica complementar; *HPTP* Hiperparatireoidismo primário; *NR* Não relatado; *USG* Ultrassonografia; *TC* Tomografia computadorizada; *NE* Não efetuada; *SPECT-TC* Tomografia computadorizada com emissão de fóton único; † Óbito no período de um ano; †° Óbito na internação; *Não informado quanto ao lado do procedimento.

Com a análise detalhada dos casos clínicos encontrados na literatura (Tabela 2 e Quadro 3) é possível concordar com Kasper et al ⁶ quanto aos altos níveis de amilase e lipase

não indicarem severidade do quadro da pancreatite aguda e , das características da pancreatite aguda em HPTP relatadas, as que mais foram encontradas eram do tipo necrosante.⁶

A maioria dos casos, assim como o presente caso, realizou diagnóstico da lesão paratireoidiana por USG e cintilografia cervical, assim como a diretriz mais atual da AAES indica como primeira escolha de diagnóstico. Também assim como o caso relatado, a maioria dos estudos histopatológicos, 20 casos, resultou em adenoma, sendo que um deles foi descoberto um carcinoma à realização da paratireoidectomia por adenoma. Dois casos realizaram técnica diagnóstica complementar para visualizar a lesão em paratireóide, porém não realizaram estudo histopatológico, e um caso não foi possível a realização nem da histopatologia nem de exames de imagem, sendo diagnosticado o hiperparatireoidismo primário apenas pelos resultado dos níveis de PTH e cálcio sérico, pois a paciente foi a óbito por complicações da pancreatite aguda.²

Também é possível concordar com os cálculos estatísticos de Vestergaard e Mosekilde ⁴², que mostraram que há menos risco de morte quando há intervenção cirúrgica na lesão da paratireóide nos casos em associação com pancreatite aguda, assim como Carnaille et al ³² também observaram em seus estudos, em que 17 dos 18 pacientes com pancreatite aguda e HPTP não apenas sobreviveram como não apresentaram recorrência da hipercalcemia e outros episódios de pancreatite aguda associados, visto que, excluindo-se os três casos que foram a óbito por complicações da pancreatite aguda e deterioração cerebral pelo período prolongado em hipercalcemia, todos os pacientes sobreviveram e 19 deles não apresentaram recorrência da hipercalcemia e nem da pancreatite tendo a hipercalcemia do HPTP como causa. Abdullah ²² foi o único a relatar um caso de recorrência de pancreatite aguda com níveis elevados de cálcio sérico dois meses após a paratireoidectomia inferior esquerda do paciente. A recorrência do quadro de pancreatite aguda por HPTP, de acordo com Lanitis et al ¹⁸, é prevenível pela escolha da intervenção cirúrgica da lesão do HPTP.^{18,22,32,42}

6 - CONCLUSÕES

Pela análise podemos concluir que o número de casos de pancreatite aguda em associação com hiperparatireoidismo primário tem aumentado nos últimos vinte anos. Os relatos de caso encontrados na literatura, juntamente com o caso apresentado neste trabalho, mostram que há uma relação muito forte entre o hiperparatireoidismo primário com níveis de cálcio sérico elevados como causa de pancreatite aguda. Por não apresentar sintomatologia, o hiperparatireoidismo primário acaba sendo diagnosticado em crises como pancreatite aguda, nefrolitíase e fragilidade óssea, por isso é importante acrescentar a avaliação do cálcio sérico aos exames de rotina, visando diagnóstico precoce.

A ultrassonografia e a cintilografia são grandes aliadas ao diagnóstico das lesões em paratireóide e intervenção cirúrgica das lesões do hiperparatireoidismo tem se mostrado muito eficaz quando avaliada a taxa quase nula de recorrência do quadro de pancreatite aguda por hipercalcemia.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams textbook of endocrinology. 12th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011.
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016; 151(10):959-968.
3. Fuleihan GEH, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis and evaluation [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017 [acesso em 11 fev. 2018]. Disponível em <http://www.uptodate.com>.
4. Broulík P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the pattern of primary hyperparathyroidism in Czech Republic. Prague Medical Report. 2015; 116(2):112-121.
5. Vege SS. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017 [acesso em 14 fev. 2018]. Disponível em <http://www.uptodate.com>.
6. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. Medicina Interna de Harrison. 19ª edição. Porto Alegre, RS: AMGH, 2017.
7. Fuleihan GEH, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2016 [acesso em 14 fev. 2018]. Disponível em <http://www.uptodate.com>.
8. Yeh MH, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(3): 1122–1129.
9. Tun-Abraham ME, Obregón-Guerrero G, Romero-Espinoza L, Valencia-Jiménez J. Pancreatitis aguda asociada con hipercalcemia. Cir Cir. 2015; 83:227-31.
10. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Anatomia orientada para a clínica. 7ª edição. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan; 2017.
11. Botelho JBL, Cançado ARS, Sousa EA. Importância anatomocirúrgica das características macroscópicas, localização e suprimento vascular das glândulas paratireóides cervicais. Rev. Col. Bras. Cir. 2004 Abril; 31(2): 132-138.

12. Richards ML, Wang TS, Sosa JA. Surgical anatomy of the parathyroid glands [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017 [acesso em 10 fev. 2018]. Disponível em <http://www.uptodate.com>.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças. 9ª edição. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2016.
14. Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
15. Fuleihan GEH, Brown EM. Parathyroid hormone secretion and action [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2017 [acesso em 10 fev. 2018]. Disponível em <http://www.uptodate.com>.
16. Martins HR, Velasco IT, et al. Emergências clínicas: Abordagem prática. 12ª edição. Barueri, SP: Manole, 2017.
17. Biondi A, Persiani R, Marchese M, et al. Acute pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2011;63:135–8
18. Lanitis S, Sivakumar S, Zaman N, et al. Recurrent acute pancreatitis as the first and solo presentation of undiagnosed primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 Mar; 92(2):W29-31.
19. Chowdhury SD, Kurien RT, Pal S, et al. Acute pancreatitis and hyperparathyroidism: a case series. *Indian J Gastroenterol*. 2014 Mar; 33(2):175-7.
20. Kondo Y, Nagai H, Kasahara K and Kanasawa K. Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis during pregnancy. *International Journal of Pancreatology*. 1998 Aug; 24:43-47.
21. Kishida M, Otsuda F, Mimura Y, et al. A lethal complication, acute necrotizing pancreatitis, of Turner's Syndrome with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2003 Dec; 50(6):835-6.
22. Abdullah M. Pancreatitis in primary hyperparathyroidism. *Med J Malaysia*. 2003 Oct; 58(4):600-3.
23. Cives MV, Watts MP, Olcina JRF, et al. Acute pancreatitis as clinical presentation of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 Apr; 99(4):242-3.
24. Valenzuela JE, Segura EB, Torres AS and Alvarez SC. Acute pancreatitis associated with hypercalcemia: a report of two cases. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009 Jan; 101(1):65-69.

25. Lenz JI, Jacobs JM, Op de Beeck B, et al. Acute necrotizing pancreatitis as first manifestation of primary hyperparathyroidism. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun; 16(23):2959-62.
26. Vera C, Díez M, San Román R, et al. Primary hyperparathyroidism and acute pancreatitis. *Endocrinol Nutr*. 2013 May; 60(5):275-6.
27. Lee CC, Chao AS, Chang YL, et al. Acute pancreatitis secondary to primary hyperparathyroidism in a postpartum patient: a case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014 Jun; 53(2):252-5.
28. Gargantilla P, Montero J, Madrigal F and Pintor E. Acute pancreatitis secondary to primary hyperparathyroidism. *Emergencias*. 2016 Jun; 28(3):210.
29. Bist SS, Ahuka V, Agrawal V and Modi S. Recurrent acute pancreatitis: a diagnostic clue to primary hyperparathyroidism. *Iran J Med Sci*. 2016 Jul; 41(4):361-362.
30. Rupprecht H, Reinfelder J and Turkoglu A. A case of severe acute necrotizing pancreatitis in a 38-year-old woman postpartum due to a parathyroid adenoma. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2017 Aug; 6:Doc 13.
31. Gao Y, Yu C, Xiang F, Xie M and Fang L. Acute pancreatitis as an initial manifestation of parathyroid carcinoma: a case report and literature review. *Medicine*. 2017 Nov; 96(44):e8420.
32. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg*. 1998 Feb; 68:117-119.
33. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun; 94(6):2115-8.
34. Curto C, Caillard C, Desurmont T, et al. Acute pancreatitis and primary hyperparathyroidism: a multicentric study by the Francophone Association of Endocrine Surgeons. *J Chir (Paris)*. 2009 Jun; 146(3):270-4.
35. Diallo I, Fall CA, Ndiaye B, et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis: a rare association with multiple facets. *Int Sch Res Notices*. 2016 Sep; 7294274.
36. Zires MJ, Calleros JH, Pérez FG, et al. Decrease in the prevalence of pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism: experience at a tertiary referral center. *Rev Invest Clin*. 2015 May; 67(3):177-81

37. Mota VT. Bioquímica para o laboratório : princípios e interpretações. 4ª edição. São Paulo, SP: Robe Editorial, 2003.
38. Duarte PS, Fujikawa GY, Aldighieri FC. Relação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio com a positividade da cintilografia das paratireoides. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002 Fev; 46(6):654-660.
39. Sangeeta J, Muthukrishnan J, Aman J, et al. Primary hyperparathyroidism: a changing scenario in India. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jan; 20(1):80-83.
40. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. J Am Coll Surg. 2008 Jun; 206(6):1106-15.
41. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jul; 71(1):104-9.
42. Vestergaard P and Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. BMJ. 2003 Sep; 327(7414):530-534.