

Diagnóstico Laboratorial do Hiperparatiroidismo Primário

atualização

RESUMO

Omar M. Hauache

O hiperparatiroidismo primário (HPP) é uma endocrinopatia muito frequente. A elevação do cálcio sérico é via de regra um marcador do estado de autonomia paratiroideana, o que faz com que a hipótese de HPP seja investigada em todos os pacientes que apresentem hipercalcemia. Níveis de PTH aumentados ou inapropriadamente normais na vigência de uma hipercalcemia são fortemente sugestivos de HPP. Por outro lado, é extremamente improvável levantar uma hipótese de HPP na ausência de hipercalcemia. A dosagem de cálcio ionizado tem a vantagem de não sofrer influência dos níveis de proteína sérica. Os métodos atuais para dosagem de PTH (ensaios imunoradiométricos e imunoquimioluminométricos) são voltados para a medida da molécula "intacta", mas reconhecem não só o PTH 1-84, como o fragmento 7-84. Recentemente, ensaios que medem apenas o chamado PTH bioativo (PTH 1-84) tornaram-se disponíveis comercialmente. Nos casos de hipercalcemia humoral maligna, os níveis de PTH são indetectáveis, o que facilita muito o diagnóstico diferencial com HPP na maioria dos casos. Apesar das dosagens de cálcio e de PTH serem suficientes e necessárias para o diagnóstico de HPP, outros exames complementares são úteis para a caracterização das possíveis complicações de HPP com conseqüentes implicações para a avaliação da decisão a ser tomada (indicação cirúrgica ou apenas observação e monitorização clínica e laboratorial periódica). Estes exames incluem avaliação da função renal, calciúria de 24 horas, ultrassonografia renal e de vias urinárias e densitometria óssea. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002; 46/1:79-85**)

*Disciplina de Endocrinologia,
Departamento de Medicina,
Escola Paulista de Medicina,
Universidade Federal de São Paulo
(EPM/UNIFESP) e
Fleury – Centro de Medicina
Diagnóstica, São Paulo, SP.*

Descritores: Hiperparatiroidismo primário; Hipercalcemia; Paratormônio; Diagnóstico

ABSTRACT

Laboratory Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism.

Primary hyperparathyroidism (PHP) is a frequent endocrinopathy. Increased serum calcium levels may be considered as a potential marker for parathyroid autonomy and this explains why PHP should be routinely investigated in whoever presents with hypercalcemia. High or inappropriately normal PTH levels in the presence of hypercalcemia are very suggestive of PHP. On the other hand, PHP is very unlikely in the absence of hypercalcemia. Extracellular calcium concentrations may be evaluated by the measurement of total or ionized calcium, but the serum protein levels do not affect ionized calcium level. Regarding PTH, the current methods available detect the "intact" molecule of PTH (immunoradiometric and immunochemiluminescent assays), including PTH 1-84 and 7-84. Recently, assays that only detect the so-called bioactive PTH (1-84 PTH) are available. PTH levels are undetectable in humoral hypercalcemia of malignancy. In short, measuring serum calcium and PTH should be enough for the diagnosis of PHP. To further evaluate a patient with PHP and its potential bone and renal complications, one can order other exams such as evaluation of renal function, daily urinary calcium excretion, renal ultrasonography and bone

*Recebido em 08/11/01
Aceito em 12/12/01*

densitometry. These exams may be useful to help the physician decide whether surgery should be indicated or not. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1:79-85)

Keywords: Primary hyperparathyroidism; Hypercalcemia; Parathormone; Diagnosis

O HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO (HPP) é uma endocrinopatia cuja frequência ainda é subestimada em alguns centros, inclusive no Brasil. O HPP tem prevalência de 1:1000 na população geral, número que pode exceder 1% em mulheres idosas. Trata-se de uma das mais frequentes endocrinopatias (1), fato este comprovado após a incorporação de dosagens de cálcio sérico à rotina de exames laboratoriais nos Estados Unidos, alguns países europeus e no Japão, associada à valorização de níveis calcêmicos mesmo que discretamente elevados, com conseqüente complementação de investigação diagnóstica. Enfatizamos que o HPP é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais, enquanto que a hipercalcemia humoral maligna representa a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes internados (2).

O HPP apresenta-se na maioria dos casos de forma isolada. Mais raramente, pode estar presente na forma familiar (HPP familiar) ou ser um dos tumores que compõem a neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo 1 e do tipo 2A. Adenomas solitários de paratiróide e hiperplasia multiglandular das paratiróides têm origem monoclonal ou oligoclonal, refletindo um crescimento excessivo a partir de mutações somáticas ou germinativas em células paratiroideanas precursoras de tumor (3). Os genes responsáveis pelo desenvolvimento de tumores no HPP foram identificados em apenas uma minoria dos tumores. Em alguns casos de HPP isolado decorrente de adenomas de paratiróide, observa-se a super expressão de oncogenes como a ciclina D1 (3,4). Nos raros casos de carcinoma de paratiróide, a alteração pode residir no gene de supressão tumoral p53 (5). Finalmente, a NEM 1 é caracterizada por mutações do gene de supressão tumoral "menin", recentemente clonado (6). A NEM2A é resultante de uma mutação ativadora do proto-oncogene RET (3).

Com o aumento do número de casos diagnosticados de HPP nos locais acima referidos, o perfil de apresentação clínica, laboratorial e a conduta terapêutica sofreram gradativas mudanças nas últimas décadas. Nestes países, o que se observou foi uma transição de casos tipicamente sintomáticos de HPP, preponderantes nos anos de 1930, 1940 e 1950, para casos cada vez menos sintomáticos e finalmente chegando à condição atual onde mais de 80 a 90% dos casos diag-

nosticados são classificados de HPP assintomáticos (7). Tal fato levou a uma ampla discussão nos Estados Unidos e à elaboração de *guidelines* que tentaram normatizar a conduta e o acompanhamento a ser preconizado para o HPP assintomático, inclusive com critérios para a indicação de paratiroidectomia (8-10), que são os seguintes:

- idade inferior a 50 anos;
- calcemia 1,0mg/dL acima do limite superior da normalidade;
- crise de hipercalcemia;
- *clearance* de creatinina diminuído em mais de 30%;
- calculose;
- calciúria superior a 400mg/24h;
- densidade mineral óssea em rádio distal inferior a 2 desvios padrão para idade, sexo e raça.

Cerca de 50% dos pacientes portadores de HPP preenchem pelo menos um destes critérios, tornando-se, desta forma, candidatos à resolução cirúrgica. Entretanto, cada caso deve ser analisado individualmente. Lembramos que muitos pacientes referem melhora de sintomas neuro-comportamentais após a cura do HPP e obtenção de normocalcemia.

No Brasil, a nossa realidade ainda é de uma predominância de casos sintomáticos, sendo que muitos destes casos ainda chegam ao médico tardiamente e/ou têm o seu diagnóstico retardado em muitos anos, apesar de terem passado por vários médicos de diferentes especialidades (11). No entanto, nos últimos anos temos observado uma lenta mudança deste perfil (12), confirmada pela existência de muitos casos diagnosticados em ambulatórios gerais de ginecologia (acompanhamento de menopausa e risco de osteoporose) e geriatria, onde a dosagem de cálcio é solicitada. Lembramos que o HPP acomete mais frequentemente mulheres na pós-menopausa e indivíduos de mais idade, sendo uma doença cuja incidência e prevalência claramente aumentam com a idade.

Neste sentido, via de regra o HPP caracteriza-se pela presença de hipercalcemia. É importante lembrar que o controle fisiológico da homeostase do cálcio é extremamente eficiente e, sendo assim, qualquer mínima flutuação dos níveis calcêmicos deve ser valorizada. Esta regulação da homeostase do cálcio envolve a interação harmoniosa de hormônios como o paratormônio (PTH), calcitonina e vitamina D ativa. Todos os tecidos e órgãos envolvidos no controle desta homeostase (paratiróides, células parafoliculares da tiróide, rins, ossos, intestino) expressam o recentemente clonado receptor sensível ao cálcio extracelular (13,14).

Dosagem da Calcemia

A dosagem de cálcio total (valor aproximado de referência: 8,5-10,5mg/dL) sofre a influência dos níveis de proteína sérica, especialmente da albumina. Já a dosagem de cálcio ionizado (valor aproximado de referência: 1,14-1,30mmol/L) reflete o cálcio livre da ligação protéica, sendo assim um parâmetro mais fiel da calcemia. De maneira geral, a concentração sérica total de cálcio é a medida mais comumente utilizada, mas devemos lembrar que a concentração de cálcio ionizado fornece uma estimativa mais precisa da fração do cálcio efetivamente útil para determinados processos fisiológicos, especialmente em pacientes portadores de doenças graves. Nestes casos, é freqüente o encontro de níveis de proteínas séricas diminuídos e alterações do equilíbrio ácido-básico. Diversos algoritmos foram desenvolvidos com o intuito de corrigir o valor de cálcio total quando na presença de valores alterados de proteína total ou de albumina, fazendo-se assim uma estimativa da concentração de cálcio livre. Entretanto, visto que tais estimativas não são precisas e levando-se em conta a disponibilidade de dosagem do cálcio ionizado nos laboratórios, estas "fórmulas" para correção do cálcio total não devem ser utilizadas (15). A faixa de normalidade do cálcio ionizado em indivíduos normais deve ser estabelecida por cada laboratório, e estará na dependência da técnica utilizada e se a medida foi realizada no soro, plasma ou em sangue total heparinizado. As amostras devem ser colhidas em condições de anaerobiose para evitar que alterações no pH influenciem o resultado. Para as coletas de cálcio total ou ionizado, recomenda-se um jejum mínimo de cerca de 4 horas.

Dosagem do PTH

O achado mais freqüente na avaliação laboratorial de um paciente portador de HPP é de hipercalcemia resultante de níveis elevados de PTH (valor aproximado de referência para PTH intacto: 10-65pg/mL). Na presença de hipercalcemia, um nível elevado de PTH virtualmente fecha o diagnóstico de HPP. Em 85% a 90% dos pacientes portadores de HPP, os níveis de PTH estarão elevados. Entretanto, níveis inapropriadamente normais de PTH na presença de hipercalcemia são fortemente sugestivos de HPP. É extremamente raro o diagnóstico de HPP na presença de normocalcemia, e tal condição pode ser justificada pela presença concomitante de níveis muito baixos de vitamina D ou em uma situação incomum, denominada apoplexia paratiroideana (16).

O PTH é um polipeptídeo composto por 84 aminoácidos. Os métodos atuais para dosagem de

PTH (ensaios imunorradiométricos e imunoquimio-luminométricos) são voltados para a molécula intacta, caracterizados pelo uso de dois anticorpos que reconhecem epítomos distintos da molécula intacta do PTH (17). Entretanto, tais ensaios voltados para o reconhecimento da molécula "intacta" na realidade também detectam a presença de fragmentos circulantes (fragmento 7-84) do PTH, tanto em pacientes com HPP como em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (18). Em vigência de insuficiência renal, os níveis de PTH intacto são menos sujeitos a estarem falsamente elevados do que os níveis de PTH dosados pelos antigos radioimunoensaios voltados para a porção carboxiterminal ou intermediária da molécula de PTH (19). Ensaios imunorradiométricos e quimioluminométricos voltados para a detecção do assim chamado PTH bioativo já estão disponíveis comercialmente (20,21). Tais ensaios não detectam o fragmento 7-84 do PTH, medindo a concentração de PTH sem reatividade cruzada com esse fragmento do PTH. Neste sentido, este PTH bioativo diz respeito exclusivamente ao PTH 1-84. Entretanto, tais ensaios demonstram uma correlação significativa com os ensaios voltados para a molécula intacta do PTH e futuros estudos devem esclarecer a existência de uma possível real vantagem do uso desta metodologia quando da avaliação de pacientes portadores de HPP ou mesmo de hiperparatiroidismo urêmico.

Exames adicionais para a avaliação do HPP

Outros achados laboratoriais que acompanham a secreção autônoma elevada de PTH podem incluir a presença de hipofosfatemia (fósforo sérico inferior a 2,5mg/dL) e excreção urinária de cálcio aumentada. Esta hipercalcúria pode levar à formação de cálculos renais e nas vias urinárias. Da mesma forma, o excesso de PTH pode levar a um aumento da reabsorção óssea e conseqüente doença óssea do HPP. Neste contexto, a presença de nefrolitíase e/ou doença óssea do HPP respondem pela maior parte dos casos sintomáticos. Outros sintomas de HPP estão diretamente ligados à severidade da hipercalcemia. Dificilmente a hipercalcemia do HPP é de instalação abrupta (como nos casos de hipercalcemia humoral maligna, onde a secreção excessiva de *PTH-related protein* (PTH-rp) é a causa desta hipercalcemia na maioria dos casos). Na maioria dos casos de HPP, com exceção de alguns casos de pacientes portadores de carcinoma de paratiróide, a elevação da calcemia é insidiosa e muitas vezes o paciente pode estar cronicamente "adaptado" à hipercalcemia.

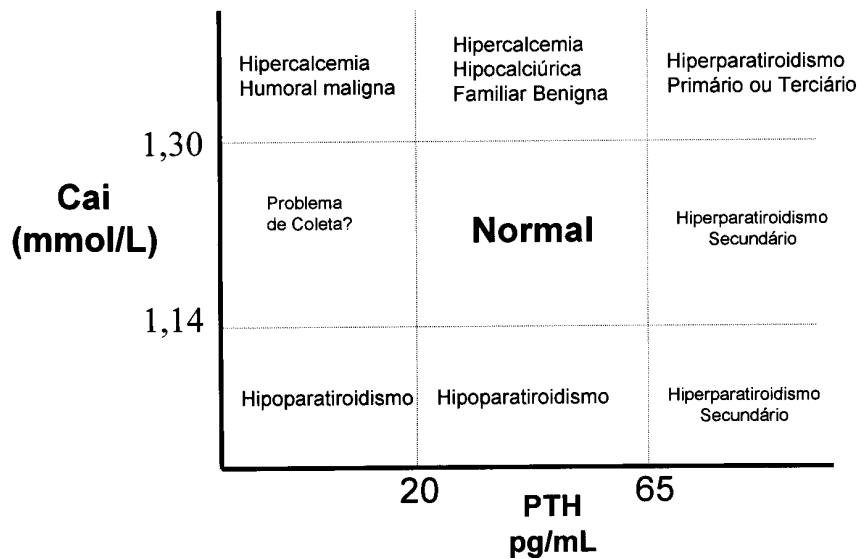


Figura 1. Resumo dos possíveis achados na avaliação dos níveis de cálcio ionizado e PTH intacto.

A figura 1 resume como as medidas de cálcio e PTH intacto devem ser interpretadas na avaliação do diagnóstico diferencial de doenças relacionadas ao metabolismo ósseo, incluindo o HPP.

Além do diagnóstico clínico e laboratorial de HPP, outros exames são complementares na avaliação de um paciente com HPP. Os marcadores séricos e urinários de remodelação óssea não são úteis para o diagnóstico de hiperparatiroidismo primário. Sua utilidade pode ser justificada no interesse em se acompanhar de uma maneira relativamente rápida qualquer potencial alteração na remodelação óssea em resposta a uma determinada conduta (seja ela cirúrgica, medicamentosa ou apenas observação clínica). A concentração de 1,25 dihidroxivitamina D pode estar elevada em alguns pacientes com HPP, mas tal dosagem tem um valor diagnóstico limitado, já que outras doenças que cursam com hipercalcemia (sarcoidose, alguns linfomas) também podem apresentar níveis elevados de vitamina D ativa.

Mesmo sem sintomas, recomenda-se em pacientes com HPP a avaliação da função renal, a realização de um ultrassom renal e de vias urinárias e de uma densitometria óssea. Classicamente, o paciente com HPP tem uma perda mais acentuada de osso cortical (predominante no colo do fêmur) do que trabecular (predominante na coluna lombar) (22). Entretanto, temos observado que em casos muito sintomáticos e na presença de perda óssea acentuada, ambos os sítios são acometidos (23). Vale ressaltar que a recuperação de massa óssea após resolução cirúrgica

do HPP é evidente, especialmente nos pacientes mais jovens e naqueles com doença óssea mais grave (24).

Exames localizatórios de imagem têm utilidade restrita aos casos de insucesso cirúrgico ou de recidiva da doença. Neste sentido, os exames disponíveis incluem a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e mapeamento com tecnécio-sestamibi. Nenhum destes exames apresenta uma sensibilidade ótima (girando em torno de 60%), especialmente em casos onde os níveis de PTH são pouco aumentados, o que geralmente está associado a uma ou mais paratiróides de volumes pouco aumentados. Recentemente, foi demonstrado um ganho significativo de sensibilidade com a associação de ressonância e sestamibi (25). Vale enfatizar que a experiência anterior do cirurgião em cirurgias de paratiróide é essencial para que o sucesso na primeira abordagem cirúrgica seja alcançado.

Os achados anátomo-patológicos na maioria (80-85%) dos casos de HPP correspondem a adenoma único de paratiróide. Cerca de 15% dos casos são hiperplasia das quatro glândulas, e menos de 1 a 3% são portadores de carcinoma de paratiróide (3,11). Clinicamente, nada distingue ou é mais sugestivo de adenoma ou de hiperplasia. Entretanto, o achado cirúrgico de apenas uma glândula aumentada de volume é obviamente muito sugestivo de adenoma, o que resulta na exeresse apenas desta glândula aumentada. Por outro lado, quando as quatro glândulas parecem uniformemente aumentadas, é recomendada uma paratiróidecto-

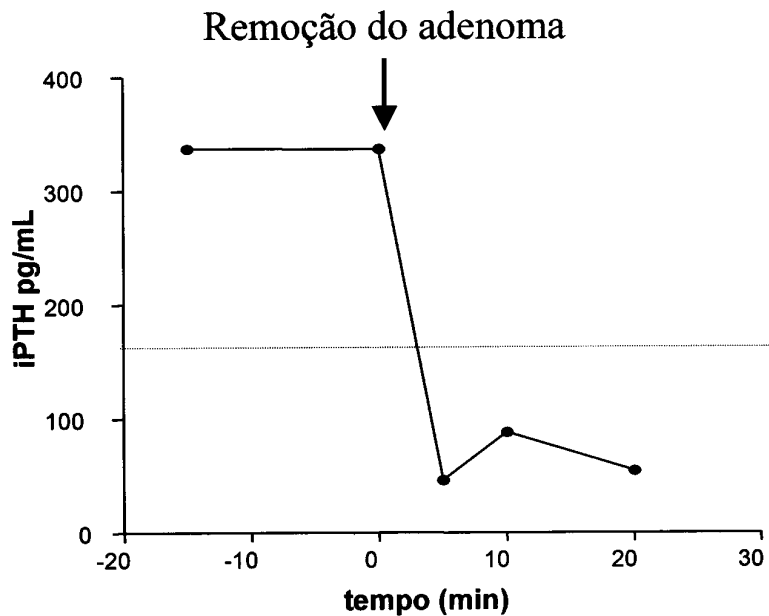


Figura 2. Níveis de PTH intacto sérico ao longo de cirurgia curativa em paciente portador de adenoma de paratiróide e hiperparatiroidismo primário.

mia a 7/8. Nos raros casos de carcinoma de paratiróide, a hipercalcemia geralmente instala-se mais rapidamente e o nível de PTH intacto geralmente é superior a 1000pg/mL. Em casos com forte suspeita clínica, é recomendada uma extensa abordagem cirúrgica para verificação e retirada de linfonodos acometidos. O prognóstico é pobre na maioria dos paciente portadores de carcinoma de paratiróide (3,26).

Uma atenção especial deve ser reservada aos casos com doença óssea severa em programação cirúrgica. Nestes casos, a fosfatase alcalina geralmente encontra-se muito elevada, denotando a remodelação óssea aumentada. Em função disto, é muito provável que, após a remoção cirúrgica da(s) paratiróide(s), este paciente desenvolva a chamada “fome óssea”, caracterizada por uma hipocalcemia de instalação rápida no pós-operatório. Profilaticamente, recomenda-se a prescrição de cálcio e vitamina D, que podem ser iniciados na véspera da cirurgia. Por último, gostaríamos de destacar o papel das dosagens de PTH no intra-operatório através de ensaios rápidos para a medida de PTH em curto espaço de tempo. Trata-se de dosagem de PTH antes da remoção da(s) glândula(s) paratiróide(s) suspeita(s) e monitorização do PTH logo após a exeresse cirúrgica (figura 2). Levando-se em conta que a meia-vida do PTH é muito curta (de 2 a 4 minutos), tal procedimento pode ser extremamente útil para que o cirurgião seja

informado em tempo sobre o eventual sucesso da cirurgia. Em média, os resultados destas dosagens estão disponíveis 20 minutos após a coleta (27).

Nos casos que não podem ser operados é importante uma monitorização periódica da hipercalcemia. Muitas vezes, é necessária a introdução do controle da hipercalcemia por meio de hidratação vigorosa seguida da administração de diurético de alça e medicações como calcitonina ou bisfosfonatos. Uma medicação promissora para o controle da hipercalcemia é o uso oral de calcimiméticos (drogas que agem diretamente no receptor de cálcio extracelular) (28,29).

Em conclusão, ressaltamos que o diagnóstico laboratorial do HPP reside basicamente na valorização de níveis de cálcio aumentados (mesmo que discretamente aumentados). Uma vez detectada a hipercalcemia, o passo seguinte é a dosagem de PTH intacto. Os demais exames mencionados neste artigo são úteis para a melhor caracterização clínica de possíveis complicações do HPP.

REFERÊNCIAS

1. Lundgren E, Rastad J, Thruvfall E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-94.

2. Shiota D, Hauache OM, Vieira JGH. Avaliação da incidência e causas de hipercalcemia em Hospital de referência. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41:35-9.
3. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. **N Engl J Med** 2000;343:1863-75.
4. Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. **J Clin Invest** 2001;107:1093-102.
5. Cryns VL, Rubio MP, Thor AD, Louis DN, Arnold A. p53 abnormalities in human parathyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:1320-4.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. **Science** 1997;276:404-7.
7. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. **Am J Med** 1990;89:327-34.
8. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. **Ann Intern Med** 1991;114:593-7.
9. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. To treat or not to treat: conclusions from the NIH consensus conference. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2275-8.
10. Bone HG. Who needs parathyroid surgery? The case for parathyroidectomy in nonclassical primary hyperparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:2278-82.
11. Hauache OM, Amarante ECJ, Mendoza B, Castro ML, Cervantes O, Abrahão M, et al. Análise clínica, laboratorial e achados cirúrgicos de 28 casos de hiperparatiroidismo primário. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1995;39:157-62.
12. Uyeno MO, Lage A, Barros ER, Hauache OM, Castro ML, Vieira JH. Change in the clinical and laboratorial findings in primary hyperparathyroidism in the city of São Paulo – Brazil [abstract]. **The Endocrine Society's 83rd annual meeting** 2001;P3-113.
13. Brown EM, Gamba G, Riccardi D. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} sensing receptor from bovine parathyroid. **Nature** 1993;366:575-80.
14. Hauache OM. Extracellular calcium-sensing receptor: structural and functional features and association with diseases. **Braz J Med Biol Res** 2001;34:577-84.
15. Portale AA. Blood calcium, phosphorus and magnesium. In: Favus MJ, editor. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:115-8.
16. Hauache OM, Sredni ST, Logulo AF, Santos CR, Vieira JGH. Apoplexia de paratiróide: relato de caso. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40/4.
17. Vieira JGH, Nishida SK, Kasamatsu TS, Amarante EC, Kunii IS. Development and clinical application of an immunofluorometric assay for intact parathyroid hormone. **Braz J Med Biol Res** 1994;27:2379-82.
18. Kunii IS, Vieira JGH. Circulating parathyroid hormone forms detected by an immunofluorometric assay in patients with primary hyperparathyroidism and hyperparathyroidism secondary to chronic renal insufficiency. **Braz J Med Biol Res** 2002 (in press).
19. Blind E, Gagel RF. Assay methods: parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, and calcitonin. In: Favus MJ, editor. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:119-24.
20. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. **J Bone Miner Res** 2001;16:605-14.
21. Guthrie E, Caulfield MP, Nelson JC. Measurement of bioactive 1-84 PTH in primary hyperparathyroidism [abstract]. **The Endocrine Society's 83rd annual meeting** 2001;P3-116.
22. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. **N Engl J Med** 1999;341:1249-55.
23. Hauache OM, Amarante ECJ, Mendoza B, Lazaretti-Castro M, Vieira JGH. Análise da densidade mineral óssea pré e pós tratamento cirúrgico do hiperparatiroidismo primário. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40:97-100.
24. Hauache OM, Martins JRM, Lazaretti-Castro M, Vieira JGH. Primary hyperparathyroidism presenting with a single symptomatic osteolytic lesion. **The Endocrinologist** 1997;7:119-20.
25. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and ^{99m}Tc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. **Radiology** 2001;218:783-90.
26. Morimitsu LK, Uyeno MNO, Goulart M. Carcinoma de paratiróide: características clínicas e anátomo-patológicas de cinco casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:148-56.
27. Johnson LR, Doherty G, Lairmore T. Evaluation of the performance and clinical impact of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in conjunction with preoperative imaging and concise parathyroidectomy. **Clin Chem** 2001;47:919-25.
28. Hauache OM, Hu JX, Ray K, Spiegel AM. Effects of a calcimimetic compound and naturally activating mutations on the human Ca^{2+} receptor and on Ca^{2+} receptor/metabotropic glutamate chimeric receptors. **Endocrinology** 2000;141:4156-63.
29. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1083-8.

Endereço para correspondência:

Omar M. Hauache
Fleury – Centro de Medicina Diagnóstica
Av. Gal. Waldomiro de Lima 508
04344-070 São Paulo, SP
Fax: (11) 5014-7425
e.mail: omar.hauache@fleury.com.br