

Hipercalcemia PTH-independente associada à doença de Graves

PTH-independent hypercalcemia associated with Graves diseases

Maria Carolina Rebouças de Azevedo Marques e Daniela Yone Veiga Iguchi Perez
Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo

RESUMO

Introdução: A hipercalcemia é uma condição caracterizada por níveis elevados de cálcio no sangue, suas causas são variadas, incluindo moléstias endócrinas como a Doença de Graves. Esta é uma doença autoimune que afeta a glândula tireoide, provocando hiperatividade e consequente aumento na produção de hormônios tireoidianos. Embora a hipercalcemia não seja uma manifestação comum da Doença de Graves, pode ocorrer como complicação secundária em pacientes com hipertireoidismo descompensado. O mecanismo da hipercalcemia na Doença de Graves não é totalmente conhecido, mas pode estar associado ao aumento da reabsorção óssea, estimulado pelo excesso de hormônios tireoidianos. A hipercalcemia, quando presente, pode complicar o tratamento clínico do paciente, uma vez que os sintomas se sobrepõem aos do hipertireoidismo, dificultando o diagnóstico. **Objetivo:** Revisar a literatura disponível sobre a associação entre a Doença de Graves e a hipercalcemia e discutir os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o diagnóstico e tratamento, baseado em um caso clínico. **Discussão e Conclusão:** A detecção precoce e o manejo adequado da hipercalcemia são essenciais para melhorar o prognóstico dos pacientes, evitando complicações graves. O tratamento inclui o controle do hipertireoidismo e, em casos mais graves, a administração de medicamentos para redução dos níveis de cálcio.

Descritores: Hipercalcemia; Hipertireoidismo; Doença de Graves; Hormônio Paratireoideo.

ABSTRACT

Introduction: Hypercalcemia is a condition characterized by elevated calcium levels in the blood and its causes are varied, including endocrine diseases such as Graves' Disease. This is an autoimmune disorder that affects the thyroid gland, causing hyperactivity and a consequent increase in the production of thyroid hormones. Although hypercalcemia is not a common manifestation of Graves' Disease, it can occur as a secondary complication in patients with decompensated hyperthyroidism. The mechanism of hypercalcemia in Graves' Disease is not fully understood, but it may be associated with increased bone resorption, stimulated by the excess of thyroid hormones. When present, hypercalcemia can complicate the clinical management of the patient, as the symptoms overlap with those of hyperthyroidism, making diagnosis more difficult. **Objective:** This study aims to review the available literature on the association between Graves' Disease and hypercalcemia, discussing the pathophysiological mechanisms involved, as well as the diagnostic and treatment options based on a clinical case. **Discussion and Conclusion:** Early detection and appropriate management of hypercalcemia are essential to improve the prognosis of patients, preventing serious complications. Treatment includes controlling hyperthyroidism and, in more severe cases, administering medications to reduce calcium levels.

Keywords: Hypercalcemia; Hyperthyroidism; Graves' Disease; Parathyroid Hormone.

Correspondência:

Maria Carolina Rebouças de Azevedo Marques
E-mail: maria.carolina99@hotmail.com
Data de submissão: 16/08/2024
Data de aceite: 20/08/2025

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo - SP.
Endereço: Rua Castro Alves, 60 - Aclimação, São Paulo-SP.
CEP:01532-000

INTRODUÇÃO

A hipercalcemia é uma anormalidade metabólica comum, mas subdiagnosticada por ser frequentemente assintomática. A hipercalcemia grave ou que se desenvolve rapidamente ao longo de dias a semanas pode causar náuseas, vômitos, desidratação, confusão, sonolência e coma ¹.

O metabolismo do cálcio está relacionado principalmente com a interrelação de três sistemas hormonais: vitamina D (metabolizada no fígado e ativada no rim), calcitonina (hormônio produzido pelas células parafoliculares da tireoide) e paratormônio (produzido pelas paratireoides) ²⁻³.

Deve-se ressaltar que o hiperparatireoidismo primário e as doenças malignas são responsáveis por 90% dos casos de hipercalcemia. Já os outros 10% estão associados a outras causas: doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose, paracoccidomicose), endocrinopatias (hipertireoidismo, insuficiência adrenal) e efeito colateral a certos medicamentos ⁴.

Como supracitado, o hipertireoidismo pode ser uma causa menos comum de aumento dos níveis séricos de cálcio. Os hormônios tireoidianos são liberados a partir de estímulos do sistema nervoso central. O hipotálamo libera tireotrofina (TRH), que estimula a adeno-hipófise a secretar hormônio tireoestimulante (TSH), que atua na tireoide para produzir T3 (triiodotironina) e T4 (tetraiodotironina ou tiroxina). Estes hormônios participam da regulação do metabolismo de todas as células do corpo; contribuem para aumento de inotropismo e cronotropismo cardíaco, aumento de receptores beta-adrenérgicos e redução dos alfa-adrenérgicos e regulação de metabolismo energético ⁵.

A tireotoxicose consiste no excesso de hormônios tireoidianos circulantes no corpo, independente do motivo. O hipertireoidismo é o estado de tireotoxicose quando a origem

do excesso hormonal é a própria tireoide. Sua forma mais comum é a Doença de Graves ⁶.

Na Doença de Graves há o estímulo para que a tireoide aumente sua produção hormonal de forma autônoma, independente do TSH, por meio de infiltração linfocitária e ativação do sistema imune, através do aumento dos linfócitos T e aparecimento de auto-anticorpos contra o receptor de TSH (TRAb). Há consequentemente, estímulo ao crescimento glandular e à produção hormonal ⁷.

A hipercalcemia secundária à doença de Graves é um fenômeno intrigante, uma vez que a doença de Graves é classicamente associada ao hipertireoidismo, mas não comumente à elevação dos níveis séricos de cálcio. A fisiopatologia desta condição ainda não é completamente conhecida, mas algumas teorias baseadas em evidências científicas têm sido propostas.

O tratamento envolve abordar a causa subjacente, no caso o controle do hipertireoidismo, com o uso de drogas antitireoidianas como o metimazol e o propiltiuracil, que apresentam como mecanismo de ação primário a redução na síntese de T3 e T4 nas células foliculares, ou o uso de iodo radioativo. Caso haja falha nas terapias clínicas, há a opção do tratamento cirúrgico. Além do tratamento da própria hipercalcemia, que pode necessitar de medidas como hidratação endovenosa, diuréticos e, em alguns casos, bifosfonatos para reduzir a reabsorção óssea ⁸.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 45 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica, compareceu em consulta ambulatorial no Serviço de Endocrinologia do Hospital do Servidor Público Municipal em junho de 2024 para primeira avaliação. Relatou que, desde abril desse mesmo ano, apresentava

palpitações, sudorese e perda ponderal de 14 kg no período de 2 meses. Além disso, paciente queixava-se de tremores, alteração de hábito intestinal, irritabilidade e insônia, com início nesse mesmo período.

Havia procurado atendimento inicial em abril de 2024 em serviço externo, onde exames laboratoriais evidenciaram: TSH < 0,01 mUI/L (VR 0,27 – 4,2 mUI/L), T4L 4,07 ng/dL (VR 0,92 – 1,68 ng/dL), anti-TPO 329 UI/mL (VR < 34 UI/mL) e anti-tireoglobulina 2,2 UI/mL (VR < 115 UI/mL) compatíveis com tireotoxicose de origem autoimune. Foi prescrito tiamazol 20 mg/dia e posteriormente ajustado dose para 30mg/dia, associado a propranolol 40 mg/dia para alívio de sintomas adrenérgicos.

A ultrassonografia de tireoide (26/04/24) demonstrou glândula tópica, com dimensões aumentadas (volume 37 mL), ecotextura apresentava-se difusamente heterogênea, com múltiplas áreas hipocogênicas confluentes e mal delimitadas, e dois nódulos.

- Lobo tireoidiano direito: nódulo misto medindo 1,5 x 1,2 x 1,7 cm, com vascularização periférica (TIRADS 2).
- Lobo tireoidiano esquerdo: nódulo sólido medindo 0,5 x 0,4 x 0,5 cm, e vascularização exclusivamente periférica (TIRADS 3).

Na primeira consulta ambulatorial no serviço (12/06/24), a paciente fazia uso de losartana 50 mg 12/12h, propranolol 40 mg/dia e tiamazol 30 mg/dia. Negava etilismo ou tabagismo, e relatava alergia a dipirona e anti-inflamatórios. Ao exame físico: altura 1,79 m, peso 76,7 kg (IMC 23 kg/m²), frequência cardíaca 111 bpm, pressão arterial 176x90 mmHg, tremores de extremidades e discreta proptose ocular. A escala de atividade clínica de oftalmopatia de Graves (CAS) foi de 0 pontos (classificação conforme a Tabela 1).

Tabela 1 - Escore de atividade clínica da Oftalmopatia de Graves

Sinais e Sintomas	Escore
Dor	1 Dor retrobular espontânea
	2 Dor à movimentação dos olhos
Hiperemia	3 Hiperemia palpebral
	4 Injeção conjuntival
Edema	5 Edema palpebral
	6 Quemose
	7 Edema de carúncula

Para cada item presente um escore é dado. Pinchera et al. 1992

Tabela 1 - Fonte: Magalhães, et al.⁹

Foram solicitados novos exames laboratoriais e anticorpos tireoidianos, com retorno agendado para a semana seguinte. Realizados exames laboratoriais em 14/06/24 que revelaram (Tabela 2) hipercalcemia leve e hipertireoidismo devido à Doença de Graves (TRAB positivo).

Tabela 2 - Exames laboratoriais realizados pela paciente no dia.

Exames Laboratoriais (14/06/24)	Resultados	Valor de Referência
Cálcio	11,8 mg/dL Correção pela albumina: 11,96 mg/dL	8,6 – 10,2 mg/dL
Paratormônio (PTH)	13,1 pg/mL	15 – 65 pg/mL
Vitamina D	21,7 ng/dL	> 20 ng/dL
T4 Livre	7,77 ng/dL	0,92 – 1,68 ng/dL
T3 Total	> 651 ng/dL	80 – 200 ng/dL
TSH	0,01 mUI/L	0,27 – 4,2 mUI/L
Anti-TPO	352 UI/mL	< 34 UI/mL
Anti-TG	212 UI/mL	< 155 UI/mL
TRAB	10,7 UI/L	< 0,55 UI/L

A paciente retornou após um mês, relatando atendimento em outro serviço, onde foi aumentada a dose de tiamazol para 40 mg/dia. Referia melhora do estado geral e apresentava frequência cardíaca de 88 bpm, embora persistissem as demais queixas previamente citadas.

Indicada realização de radioiodoterapia (RI) devido hipertireoidismo grave (T4L 7,77 ng/dL), em uso de tiamazol 30 mg/dia no momento do exame. Orientada suspensão de tiamazol após o procedimento. Pela persistência de sintomas adrenérgicos, a prescrição de propranolol foi ajustada para 40 mg 12/12h.

Em 30/07/24, sem ter ainda realizado RI, coletou novos exames laboratoriais que demonstraram (Tabela 3) normalização nos níveis de cálcio apenas com o tratamento da Doença de Graves; e melhora da função tireoidiana, apesar de ainda apresentar níveis compatíveis com hipertireoidismo.

Tabela 3 - Comparação entre exames laboratoriais realizados em 14/06 e em 30/07 após ajuste de tratamento.

Exames Laboratoriais	Resultados (14/06/24) – Tiamazol 30mg/dia	Resultados (30/07/24) – Tiamazol 40 mg/dia	Valor de Referência
Cálcio	11,8 mg/dL Correção pela albumina: 11,96 mg/dl	9,7 mg/dL	8,6 – 10,2 mg/dL
Paratormônio (PTH)	13,1 pg/mL	29,3 pg/mL	15 – 65 pg/mL
Vitamina D	21,7 ng/dL	16,7 ng/dL	> 20 ng/dL
T4 Livre	7,77 ng/dL	2,22 ng/dL	0,92 – 1,68 ng/dL
T3 Total	> 651 ng/dL	203 ng/dL	80 – 200 ng/dL
TSH	0,01 mUI/L	0,01mUI/L	0,27 – 4,2 mUI/L

Houve também aumento de peso, de 76,7 kg para 83,3 kg (IMC 27,7 kg/m² – sobrepeso) e elevação pressórica (PA 190x90 mmHg). Foi introduzida hidroclorotiazida 25 mg/dia.

A paciente retornou em 18 de dezembro de 2024, após realização de radioiodoterapia e suspensão do tiamazol no pós-procedimento. Relatou resolução completa das queixas previamente apresentadas, sem surgimento de novos sintomas. Exames de controle em 20 de janeiro de 2025 evidenciam hipotireoidismo subclínico: T4L 0,63 ng/dL (VR 0,92 – 1,68 ng/dL) e TSH 0,69 mUI/L (VR 0,27 – 4,2 mUI/L), conforme esperado após realização de RI.

DISCUSSÃO

A síntese dos hormônios tireoidianos ocorre a partir do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. O TRH produzido no hipotálamo, atua na adeno-hipófise estimulando a síntese de TSH, que finalmente atuará na tireoide, estimulando a formação de T3 e T4.

O hipertireoidismo, diagnosticado a partir da queda do TSH e aumento do T4 livre, pode ter diversas etiologias, como: autoimune (Doença de Graves), central, bócio uni ou multinodular tóxico, tireoidite, medicamentos, produção ectópica de hormônios, factícea, etc¹⁰.

A doença de Graves é diagnosticada a partir da combinação de achados clínicos, laboratoriais e, quando necessário, de imagem. Clinicamente é caracterizada por hiperatividade adrenérgica, como por exemplo, taquicardia, perda de peso, intolerância ao calor e tremores. Alguns desses sintomas foram apresentados pela paciente do caso relatado. Também pode ocorrer a presença de bócio difuso, oftalmopatia e, mais raramente, dermatopatia. Laboratorialmente, o quadro típico inclui aumento de T4L e/ou T3, com supressão de TSH. Em casos de dúvida diagnóstica, a dosagem do anticorpo contra o receptor de TSH (TRAb) é altamente sensível e específica para a Doença

de Graves, também presente no caso relatado. Quando o quadro clínico e os exames laboratoriais não são suficientes para diagnóstico, pode-se lançar mão da cintilografia com iodo radioativo ou tecnécio, que evidenciam captação difusa em toda a glândula⁵.

No caso relatado, além dos sintomas típicos do hipertireoidismo, a paciente apresentou uma complicação rara da Doença de Graves, a hipercalcemia. As causas mais comuns do aumento de cálcio são hiperparatireoidismo primário e neoplasias malignas. Contudo o excesso de hormônios tireoidianos pode levar ao aumento da reabsorção óssea e consequentemente ao aumento do cálcio sérico¹.

A hipercalcemia pode ser classificada de acordo com seu nível sérico:

- Leve < 12 mg/dL, geralmente assintomática e sem necessidade de tratamento.
- Moderada: entre 12-14 mg/dL, tratamento realizado de acordo com a gravidade dos sintomas.
- Grave > 14 mg/dL, necessita de medidas imediatas para correção do distúrbio¹¹.

Mais de 80% dos pacientes são assintomáticos, porém conforme os níveis de cálcio aumentam, mais graves serão os sintomas que poderá apresentar (Tabela 4):

Tabela 4 - Manifestações clínicas em diferentes sistemas que podem estar presentes na hipercalcemia.

Manifestações da Hipercalcemia	
Gastrointestinais:	Dispepsia, constipação, anorexia, náuseas, vômitos. Pancreatite é mais raro.
Renal:	Poliúria, polidipsia e pode ocorrer nefrocalcinose.
Neurológico:	Dificuldade de concentração, sonolência, confusão mental e coma.
Cardiovasculares:	Hipertensão arterial, alterações de ritmo cardíaco, encurtamento de QT

A investigação da hipercalcemia normalmente se inicia a partir do PTH e segue o seguinte fluxograma (Imagem 1):

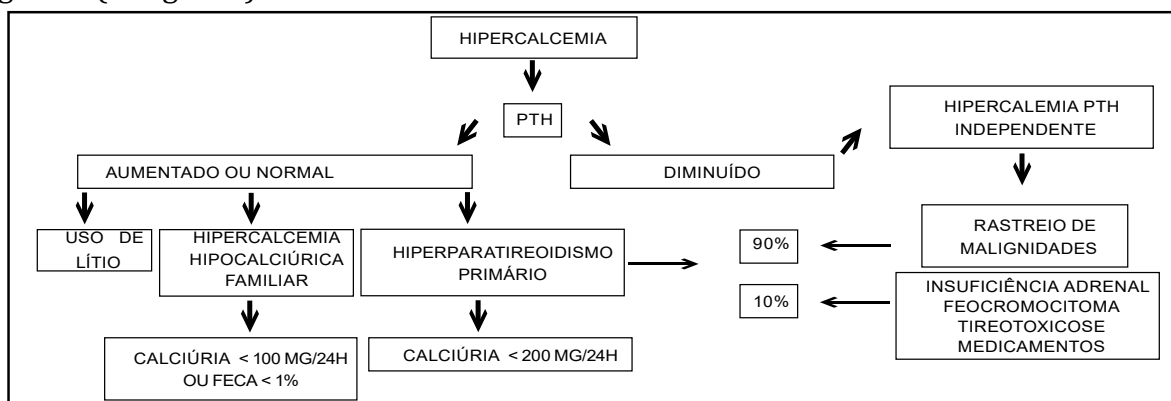


Imagem 1 - Fluxograma sobre investigação de hipercalcemia. Adaptado de R+ Clínica Médica: volume I: fichas resumo 2025/organização Grupo Medcof – São Paulo, 2025.

Como visto no fluxograma, as alterações tireoidianas correspondem à minoria das causas da hipercalcemia. Estudos indicam que aproximadamente 2% dos pacientes com tireotoxicose mostram alterações detectáveis nos níveis de cálcio¹¹. O aumento de cálcio na doença de Graves ocorre principalmente pelo aumento da atividade osteoclástica induzida pelo excesso de hormônios tireoidianos, especialmente T3 e T4. Estes são responsáveis pela reabsorção óssea, levando à liberação de cálcio para o sangue, o que pode resultar em hipercalcemia leve a moderada em alguns pacientes com tireotoxicose¹².

Além disso, a literatura demonstra que pacientes com Doença de Graves apresentam uma regulação alterada do eixo cálcio-paratormônio, com um ponto de ajuste mais baixo para a secreção do PTH em resposta ao cálcio sérico, o que pode contribuir para distúrbios na homeostase do cálcio, embora o PTH geralmente esteja suprimido na presença de hipercalcemia induzida por tireotoxicose¹².

Além do mecanismo principal citado, outros mecanismos podem contribuir para o aumento do cálcio sérico, embora ainda controversos em literatura. É importante considerar a coexistência de hiperparatireoidismo primário com a Doença de Graves. Assim, há secreção excessiva de PTH potencializando a hipercalcemia e podendo levar a quadros mais graves¹³.

Outros mecanismos descritos incluem aumento da absorção intestinal de cálcio que pode ser secundário ao aumento da conversão de vitamina D para sua forma ativa durante o tratamento do hipertireoidismo, embora esse efeito seja mais relevante no período pós-tratamento e não um mecanismo primário¹⁴.

Dessa forma, a fisiopatologia da hipercalcemia decorrente a Doença de Graves é predominantemente atribuída ao aumento da reabsorção óssea mediada pelo excesso de hormônios tireoidianos, levando à elevação do cálcio sérico, com supressão compensatória do PTH. O quadro geralmente é autolimitado e se resolve com o tratamento do hipertireoidismo.

O tratamento da hipercalcemia depende da gravidade, da etiologia e da presença de sintomas. Quando o paciente apresenta níveis séricos de cálcio abaixo de 12 mg/dL, não é necessário tratamento com medidas específicas imediatas para correção do distúrbio hidroeletrólítico. A correção do distúrbio subjacente já será suficiente para normalização dos níveis de cálcio. Acima do valor supracitado, podem ser consideradas outras medidas, como: hidratação, diuréticos de alça, bifosfonatos intravenosos, denosumabe e calcitonina.⁴ No caso relatado, a paciente apresentava hipercalcemia leve, assintomática, sem necessidade de tratamento específico ou internação hospitalar. Com o controle da doença de

Graves, os níveis séricos de cálcio retornaram para a faixa de normalidade.

O tratamento de escolha é feito com as tionamidas: metimazol ou propiltiuracil. Além disso, pode-se indicar o uso de betabloqueadores se houver sintomas adrenérgicos, idosos sintomáticos, frequência cardíaca de repouso acima de 90 ou doença cardiovascular. No caso clínico citado, a paciente fez uso de tiamazol 40 mg ao dia e propranolol 40 mg de 12/12h.⁵

CONCLUSÃO

O presente estudo abordou o caso de uma paciente do sexo feminino, 45 anos, diagnosticada com Doença de Graves. O quadro clínico apresentou manifestações intensas de hipertireoidismo, alterações laboratoriais compatíveis e presença de autoanticorpos específicos

Um achado clínico relevante neste caso foi a hipercalcemia leve, uma complicação rara, porém reconhecida, do hipertireoidismo. Assim, ainda que incomum, a hipercalcemia secundária ao hipertireoidismo deve ser considerada entre os diagnósticos diferenciais em casos de distúrbios do metabolismo cálcio.

REFERÊNCIAS

1. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: a review. JAMA. 2022;328(16):1624-36.
2. Castro LC. O sistema endocrinológico vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):566-75.
3. Pérez Pila R, Torres RP, Peláez PR, González AJ. Hipercalcemia en el curso de la enfermedad de Graves. Rev Arch Med Camagüey. 2014;18(6):680-94.
4. Paula FJA, Foss MC. Tratamento da hipercalcemia e hipocalcemia. Medicina (Ribeirão Preto). 2003;36(2/4):370-74.
5. Sales P, Cercato C, Halpern A. O Essencial em Endocrinologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023.

A radioiodoterapia é considerada como o tratamento definitivo e a primeira escolha em pacientes com bócio nodular tóxico, em idosos, em pacientes com comorbidades cardiovasculares ou aqueles muito sintomáticos ou com recidiva da doença após uso das tionamidas. As contraindicações para essa terapia são: gestantes e lactantes, mulheres que desejam engravidar no período de um ano, bócio muito volumoso e oftalmopatia grave. Após a terapia, o paciente evolui para hipotireoidismo, podendo ser transitório ou definitivo¹⁵.

Este caso clínico evidencia a relevância da integração entre sinais clínicos, exames laboratoriais e estratégias terapêuticas adequadas para o diagnóstico e manejo eficaz do hipertireoidismo por Doença de Graves, assim como de suas possíveis complicações, como a hipercalcemia.

Ressalta-se, por fim, a importância da adesão ao tratamento e ao acompanhamento médico e do acesso facilitado a exames e terapias para garantir desfechos clínicos favoráveis.

6. Lee SY, Pearce NE. Hyperthyroidism: a review. JAMA. 2023;330(15): 1472-83.
7. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001;45(6):609-18.
8. Hall JE, Hall ME. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 14 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.
9. Magalhães CH, Pereira MD, Manso PG, Veiga DF, Novo NF, Ferreira LM. Autoestima na forma inativa da oftalmopatia de Graves. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(2):215-20.
10. Hall JE, tradução de Alcides, et al. Introdução à endocrinologia. In: Hall JE. Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica. 13 ed. rev. e ampl. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

11. Fuleihan GE, Clines GA, Hu M, Marcocci C, Murad MH, Piggot T, et al. Treatment of hypercalcemia of Malignancy in Adults: an endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(3):507-28.
12. Annerbo M, Hultin H, Stålberg P, Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):545-51.
13. Chen K, Xie Y, Zhao L, Mo Z. Hyperthyroidism-associated hypercalcemic crisis: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e6017.
14. Khamisi S, Lundqvist M, Rasmusson AJ, Engstrom BE, Karlsson FA, Ljunggren O. Vitamin D and bone metabolism in Graves' disease: a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(2):425-33.
15. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Iodo radioativo no manejo do hipertireoidismo da doença de Graves. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):159-65.