

Hiperparatireoidismo como causa de demência reversível em idosos

Hyperparathyroidism as the cause of reversible dementia in the elderly

Henrique Cunha Vieira¹, Antonio José Daniel Xavier²

DOI: 10.5935/2238-3182.20150119

RESUMO

Introdução: demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio progressivo e global das funções cognitivas. Existem diversas condições reversíveis que podem causá-la ou mimetizá-la. **Objetivos:** investigar o hiperparatireoidismo (HPT) como causa de demência e seu potencial de reversibilidade. **Métodos:** avaliação clínico-laboratorial de 60 idosos com suspeita de demência encaminhados ao Ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Hospital Universitário São José – Belo Horizonte. Os níveis séricos do cálcio total, 25 hidroxivitamina D e paratormônio (PTH), no diagnóstico, foram, respectivamente, de 12,4 e 13,2 mg/dL; 14 e 10 ng/mL; e 227 e 302 pg/mL. **Resultados:** a idade média foi de 73 ± 8 anos; 70% femininos; sendo duas pacientes com níveis elevados de cálcio e PTH e baixos de vitamina D. Apresentavam também litíase renal, alterações da função cognitiva, sintomas depressivos, osteoporose com fraturas e nódulo em região cervical visível ao ultrassom e hipercaptantes à Sestamibi-99mTc por cintilografia. A causa provável do HPT, epidemiologicamente, era um adenoma. Confirmado o diagnóstico, optou-se pelo tratamento cirúrgico pela técnica minimamente invasiva, com monitorização do PTH intraoperatório (PTH-IO). Foram submetidos pré e pós-operatório (seis meses), ao MEEM e CAMDEX-R. Obtiveram melhora dos escores, no primeiro, de 11 em ambas as pacientes para 16 na paciente A e 15 na paciente B; e no segundo, inicialmente de 65 na paciente A e de 63 na paciente B para 82 em ambas as pacientes. **Conclusões:** o HPT deve ser considerado na avaliação dos quadros de demência.

Palavras-chave: Demência; Hiperparatireoidismo; Hiperparatireoidismo Primário.

ABSTRACT

Introduction: dementia is a syndrome characterized by a progressive decline in cognitive and global functions. There are several reversible conditions that may cause it or mimic it. **Objectives:** to investigate the hyperparathyroidism (HPT) as the cause of dementia and their potential reversibility. **Methods:** clinical and laboratory evaluation of 60 elderly people with suspected dementia referred to the Affonso Silvano Brandão Outpatient Ambulatory at the Medical Sciences College of Minas Gerais and São José University Hospital - Belo Horizonte. The total serum calcium, 25-hydroxyvitamin D, and parathyroid hormone (PTH) in the diagnosis were 12.4, and 13.2 mg/dL; 14 and 10 ng/mL; and 227 and 302 pg/ml, respectively. **Results:** The mean age was 73 ± 8 years; 70% female; including two patients with high levels of calcium and PTH and low levels of vitamin D. They also presented low kidney stones, changes in cognitive function, depressive symptoms, osteoporosis with fractures, and visible lump in cervical region ultrasound, and hypercaptant to Sestamibi-99mTc by scintigraphy. The probable cause of HPT, epidemiologically, was an adenoma. Once the diagnosis was confirmed, we opted for surgical treatment through a minimally invasive technique, with intraoperative PTH monitoring (PTH-IO). These patients underwent pre and

¹ Médico. Cirurgião Geral no Instituto Mario Penna. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Médico. Doutor em Medicina. Professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC/MG e Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 22/10/2012
Aprovado em: 15/12/2015

Instituição:
Ambulatório Affonso Silvano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais e Hospital Universitário São José
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Antônio José Daniel Xavier
E-mail: ajdxavier@gmail.com

postoperative (six months) to the MMSE and CAMDEX-R. They showed improved scores from 11 points in the first in both patients to 16 in patient A and 15 in patient B; and in the second, from 65 in patient A and 63 in patient B to 82 in both patients. Conclusions: HPT should be considered in the evaluation of dementia cases.

Key words: Dementia; Hyperparathyroidism; Hyperparathyroidism, Primary.

INTRODUÇÃO

A demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio progressivo e global das funções cognitivas, na ausência de comprometimento agudo do estado de consciência, e que seja suficientemente importante para interferir nas atividades sociais e ocupacionais do indivíduo. Seu diagnóstico exige a constatação de deterioração ou declínio cognitivo em relação à condição prévia do indivíduo.¹

A prevalência de demência duplica a cada cinco anos após os 60 anos, resultando em aumento exponencial com a idade. Em estudo populacional brasileiro recente, realizado com idosos que vivem na comunidade, a prevalência de demência foi de 1,6 e 38,9% entre aqueles com idade de 65 a 69 e superior a 84 anos, respectivamente.

Inúmeras são as causas da demência, cujo diagnóstico específico depende de conhecimento das diferentes manifestações clínicas e de sequência específica e obrigatória de exames complementares. Algumas entidades são as mais comuns: doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV), demência com corpos de Lewy (DCL) e demência frontotemporal (DFT).²⁻¹⁴

Existem condições reversíveis que podem causar ou mimetizar a demência, como: demências secundárias, intoxicações exógenas e alterações hidroeletrólíticas e doenças psiquiátricas como depressão e esquizofrenia. As formas reversíveis podem representar 19% do total de casos de demência em serviços especializados universitários. Em geral, são homens na idade produtiva, com idade média de 55 anos. As etiologias mais frequentes são: demência por álcool, hipotireoidismo, neurosífilis, meningoencefalite, hidrocefalia de pressão compensada, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e demência pós-anóxia.³

A hipercalcemia associada às neoplasias malignas e hiperparatireoidismo primário (HPTP) pode se associar a demência e outros distúrbios neuropsiquiátricos como psicoses, *delirium* e depressão. A prevalência do HPTP varia com o sexo e idade e afeta 1% da população em geral, cerca de 1:500 mulheres

e 1:200 homens. Mais de 1,5% da população dos Estados Unidos da América acima de 65 anos tem HPTP e, em mulheres pós-menopausa, a prevalência chega a 3,4%. Poucos estudos avaliaram a função cognitiva no HPTP e não há relato de algum que tenha avaliado a função em idosos acima de 80 anos de idade.

A apresentação clássica de HPTP cursa com cálculos renais, osteopenia/osteoporose, queixas gastrointestinais ou, mais comumente, de forma assintomática. É descrita sintomatologia neuropsiquiátrica desde 1940,¹⁵ como letargia, depressão, neurastenia, paranoia, alucinações, desorientação, confusão, falta de memória; e sintomatologia vaga, como: fadiga, fraqueza, dor articular, alterações do sono.

Pacientes com hipercalcemia moderada podem cursar apenas com sintomas neuropsiquiátricos ou com alterações na qualidade de vida, com menos interação social.¹⁶

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo foi realizado com 60 idosos encaminhados, para avaliação de demência, ao Hospital Universitário São José no período de junho de 2007 a junho de 2011. Todos os pacientes submeteram-se a avaliação neurogeriátrica especializada, testes neuropsicométricos, exames laboratoriais e de imagem (ressonância magnética de encéfalo). O diagnóstico de demência foi baseado no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition (DSM-IV)*.

O diagnóstico da doença de Alzheimer (possível ou provável) foi baseado nos critérios do *Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*. O diagnóstico da demência vascular foi baseado nos critérios do *National Institute of Neurological Diseases and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)*. O diagnóstico de demência frontal foi baseado nos critérios do *Frontotemporal Lobar Degeneration Consensus*. A avaliação neurocognitiva incluiu a *Mental State Examination (MMSE)*, a *word list (10-item list in a simple immediate recall paradigm – word span – WS)* e o *Wechsler's immediate logical memory test (MLi)*. As atividades de vida diária foram avaliadas pelo *Activities of Daily Living Scale (ADL)* e o *Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL)*. Os aspectos comportamentais foram avaliados pelo *Neuropsychiatry Inventory (NPI)*. A classificação da

demência dos pacientes em leve, moderada e grave foi baseada no *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR).

As pacientes com diagnóstico de HPT realizaram avaliação pré e pós-operatória pelo CAMDEX-R.

Foram realizados os exames laboratoriais recomendados pelos participantes do consenso da Academia Brasileira de Neurologia, para avaliação de pacientes com demência, constituído por: hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireoestimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12, reações sorológicas para sífilis e sorologia para HIV.

Todos os pacientes submeteram-se à ressonância magnética de encéfalo, com contraste paramagnético.

O diagnóstico específico do HPT foi baseado em: 1. hipercalcemia sérica (> 10,4 mg/dL) e elevação do hormônio da paratireoide (PTH); 2. dosagem do PTH sérico por ensaio imunoquimioluminométrico, com valores de referência (VR) para a normalidade entre 16 e 87 pg/mL; 3. cálcio sérico (VR: 8,4-10,2 mg/dL) e urinário, bem como de fósforo sérico (VR: 2,5-4,5 mg/mL) por técnica enzimática colorimétrica automatizada; 3. cálcio iônico (VR: 4,4-5,3); 4. fosfatase alcalina (VR: 35-104 U/L) por método cinético automatizado; 5. A 25 hidroxivitamina D/25OHD sérica (VR: 12-80 nanog/mL) por radioimunoensaio (*DiaSorin, Minnesota, USA*).

As pacientes com níveis elevados de cálcio ou PTH foram submetidas à avaliação detalhada de HPT e exclusão de outras causas de hipercalcemia, por intermédio de: eletroforese de proteínas, mamografia, avaliação ginecológica, ultrassom abdominal e de vias urinárias, ultrassom cervical, cintilografia óssea, cintilografia de paratireoides; estudo radiológico da coluna lombar, do quadril e do pulmão. A cintilografia de paratireoides usou o método da dupla-fase do *SESTAMIBI-99mTc*.

RESULTADOS

A idade média foi de 73 ± 8 anos e 70% dos pacientes eram femininos e duas apresentaram níveis elevados de cálcio e PTH e baixos de vitamina D. Essas pacientes realizaram avaliação detalhada de HPT. A frequência dos tipos de demência é mostrada na Tabela 1.

Entre os pacientes com possíveis causas reversíveis/secundárias de demência, foram identificados: HPT (2), hipotireoidismo (2), alcoolismo (2), SIDA (1) e uso de drogas exógenas (1).

Tabela 1 - Frequência dos tipos de demência

Tipo de demência	Amostra (n)	Porcentagem (%)
Alzheimer	32	53,33
Possível Alzheimer	2	3,33
Vascular	10	16,66
Frontotemporal	1	1,66
Mista	6	10
Reversíveis/secundárias	8	13,33

Os pacientes com possível diagnóstico de HPT e hipotireoidismo (Tab. 2) eram femininos e os demais masculinos. Destacam-se casos de uso de drogas exógenas, como o *crack*.

Tabela 2 - Sumário dos resultados das pacientes com possível diagnóstico de hiperparatireoidismo e hipotireoidismo

Paciente	Idade (anos)	Cálcio (mg/dl)	PTH (pg/mL)	25 OHD (nanog/mL)
A	78	12,4	227	14
B	75	13,2	302	10

A ressonância magnética das pacientes foi normal. Essas pacientes foram submetidas à avaliação detalhada de hipercalcemia e doenças associadas, o que evidenciou nelas:

- eletroforese de proteínas, avaliação ginecológica e mamografia, telerradiografia de tórax, função tireoidiana, todos normais;
- densitometria óssea: osteoporose nos sítios de coluna e colo de fêmur;
- radiografia de coluna lombar e quadril: baixa densidade mineral com redução da altura dos corpos vertebrais;
- ultrassom abdominal e de vias urinárias: litíase renal;
- cintilografia óssea de corpo inteiro: sem indícios de metástases ósseas;
- cintilografia de região cervical para avaliação das paratireoides, *Sestamibi-99mTc*: nódulos hiper-captantes, com imagens realizadas em dois tempos (15 minutos e 2 horas após a administração do radiofármaco), mostraram áreas com hiper-captação focal do radiofármaco;
- ultrassom cervical: foi evidenciada em uma das pacientes formação nodular única (nódulo hiperecogênico) em lobo esquerdo, medindo 3,0 x 2,5 x 2,0 cm; e na outra, formação nodular única (nódulo hiperecogênico) em lobo direito, medindo 3,0 x 3,0 x 2,5 cm.

Concluiu-se tratar-se de HPTP em ambas as pacientes, com alterações da função cognitiva, além da osteoporose com fraturas.

DISCUSSÃO

O HPT foi identificado em duas pacientes, entre 60, avaliadas em serviço especializado na abordagem de demência. O diagnóstico diferencial deve ser feito com a hipercalcemia do câncer (o PTH geralmente é normal e o PTH-rP, elevado), hipercalcemia hipocalciúrica familiar (defeito do receptor do cálcio nas paratireoides e rins; em que o PTH é normal e geralmente há história familiar), e o uso de medicações (os tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio e o lítio causa aumento no PTH sérico e no volume das paratireoides e deve também reduzir a excreção renal de cálcio).

A etiologia mais comum de HPTP é o adenoma de uma das quatro glândulas, correspondendo aproximadamente a 85% dos casos. Menos frequentemente, há aumento de duas glândulas ou mesmo a hiperplasia difusa, sendo raro o carcinoma de paratireoide. Todos os pacientes com HPTP são candidatos potenciais à cirurgia e o paciente estará curado após sua identificação e sua retirada. A indicação de tratamento cirúrgico baseou-se em: 1. sintomatologia; 2. osteoporose na DMO, ou seja, T-score abaixo de -2,5 DP em um dos seguintes sítios esqueléticos: coluna lombar, colo do fêmur ou radiodistal; e/ou 3. cálcio sanguíneo 1 mg/dL acima do valor referencial.¹⁵ Confirmado o diagnóstico, optou-se pelo tratamento cirúrgico, com retirada dos adenomas.

A cirurgia recomendada é denominada de convencional, compreendendo a exploração cervical bilateral, sob anestesia geral, com identificação de todas as glândulas. Essa sistemática permite índice de sucesso de 95%, dependendo da experiência da equipe cirúrgica. Entretanto, mesmo os cirurgiões mais experientes podem ter dificuldade em localizar uma glândula paratireoide, principalmente diante de operação cervical anterior. Na reoperação, o tecido cicatricial distorce os planos anatômicos, o que aumenta o risco de complicações pós-operatórias. Deve-se enfatizar que são comuns as variações de topografia das glândulas da paratireoide e também a presença das glândulas supranumerárias.

No sentido de abreviar o ato cirúrgico e diminuir o risco de complicações, alguns cirurgiões realizam cirurgias mais direcionadas, explorando um dos lados

do pescoço. O achado de uma paratireoide normal e outra aumentada determina a ressecção desta última e o término da cirurgia. Entretanto, não se pode excluir a possibilidade de outro adenoma no lado não explorado do pescoço. O desenvolvimento da técnica de avaliação cintilográfica com ^{99m}Tc-Sestamibi (MIBI) permitiu grande avanço na localização do possível adenoma da paratireoide. A sensibilidade desse exame é superior a 90%. Esse método diagnóstico possibilitou as opções de tratamento direcionado dos adenomas de paratireoide. Ainda que a cintilografia com MIBI mostrasse eficácia em grande número de casos, a impossibilidade de excluir a hiperplasia torna questionável o emprego desse método para a opção de tratamento direcionado em uma paratireoide.

O conhecimento da fisiologia do PTH, cuja meia-vida na circulação é de poucos minutos, permitiu sugerir o controle bioquímico do tratamento durante o ato cirúrgico. O desenvolvimento de ensaios rápidos, seguros e confiáveis para a determinação de PTH intacto propiciou a monitorização do sucesso cirúrgico. Baseia-se na curva de decaimento do PTH após a retirada do tecido hiperfuncionante. Essa evolução possibilitou a utilização da dosagem do PTH intraoperatório (PTH-IO). Optou-se nas duas pacientes pela técnica minimamente invasiva, com monitorização do PTH-IO.

A partir da interpretação da evolução dos níveis de PTH logo após a excisão de adenoma de paratireoide, tem-se demonstrado a efetividade desse método para determinar o sucesso da operação. Considera-se que 10 minutos após a excisão de uma glândula hiperfuncionante, a observação da redução de 50% do valor basal do PTH-IO associa-se ao sucesso metabólico em mais de 98% dos casos. Essa taxa de sucesso é equivalente à obtida pela cirurgia convencional.

A localização de um possível adenoma com o MIBI, associada à monitorização do PTH-IO intacto, permitiu a abordagem cirúrgica unilateral das glândulas paratireóideas, com incisões menores, associadas à anestesia local e/ou regional, com sedação e alta no mesmo dia e cirurgia minimamente invasiva. O cirurgião faz a remoção da glândula da paratireoide hiperfuncionante sem necessidade de identificar as outras paratireoides normais. As vantagens desses métodos são a brevidade da operação, menos morbidade, possibilitando a cirurgia em pacientes com complicações cardiopulmonares, pós-operatório rápido e simples e menos sequelas cicatriciais, o que viabiliza a realização de reintervenções sem aumento do risco.

A dosagem do PTH-IO informa ao cirurgião durante o ato cirúrgico se o tecido hiperfuncionante foi retirado, principalmente nas cirurgias de revisão. Pode-se dizer que a cintilografia com ^{99m}Tc-Sestamibi indica ao cirurgião por onde iniciar sua exploração e o PTH-IO orienta quando terminar a cirurgia.

Antes do procedimento, as pacientes realizaram avaliação neuropsicométrica, pelo CAMDEX-R, e após três meses da cirurgia. Pacientes com HPT apresentam escores piores na memória imediata e na lista de palavras. Ambas melhoram após a cirurgia.

Sinais ou sintomas inespecíficos como fadiga, ansiedade, além de depressão ou, ainda, alterações neurológicas e cognitivas podem ocorrer na HPT. Particularmente, em relação à depressão, esse sintoma pode ocorrer em 10% dos casos. Ambas as pacientes apresentavam sintomas depressivos, com queixa de fadiga, ansiedade, alterações do sono, fraqueza e taquicardia.

O Miniexame de Estado Mental (MEEM) e o *Cambridge Cognitive Examination* na versão revisada (CAMCOG-R) são instrumentos úteis para a avaliação cognitiva de idosos. Para o MEEM, o ponto de corte mais frequentemente utilizado foram 18/19 (sensibilidade =73,5%; especificidade =73,9%) e 24/25 (sensibilidade =75%; especificidade =69,7%), segundo a ausência ou presença de instrução escolar formal prévia (nove anos), respectivamente.¹⁵ No estudo de confiabilidade e validade da versão brasileira do CAMCOG-R, o melhor ponto de corte para a população total foi 60/61, com 88% de sensibilidade e 84% de especificidade.¹⁶ O melhor ponto de corte foi 79/80, com 92% de sensibilidade e 96% de especificidade.¹⁸ O escore do MEEM foi de 11 em ambas as pacientes e do CAMCOG-R foi de 65 para a paciente A e de 63 para a paciente B. O diagnóstico ou a associação de hiperparatireoidismo secundário foi afastado no presente estudo, pois todas as pacientes apresentavam níveis elevados de cálcio sérico e houve normalização do PTH sérico após a cirurgia de retirada da(s) paratireoide(s).

Os resultados, depois de seis meses da cirurgia, foram: redução significativa do PTH; anatomopatológico de ambas as pacientes evidenciou adenoma de paratireoide; houve aumento do MEEM de 11 para 16 na paciente A e de 11 para 15 na paciente B. O escore do CAMCOG-R elevou-se para 82 em ambas as pacientes. A melhora dos escores após o tratamento sugere que a HPT é causa de demência reversível.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo evidenciaram que o HPT deve ser considerado na avaliação da demência em idosos, pela sua prevalência na população e potencial de reversibilidade. O conhecimento precoce dessa enfermidade pode minimizar suas complicações clínicas como a osteoporose. No entanto, faz-se necessária a realização de estudos com amostras representativas.

REFERÊNCIAS

1. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind, M, Lanska, DJ. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*. 1995; 45:211-8.
2. Hachinski V1, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, *et al*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37 :2220-41.
3. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, *et al*; for the World Federation of Neurology Dementia Research Group. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7:812-26.
4. Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health: is this the way towards successful cognitive ageing and preventing cognitive decline? *Postgrad Med J*. 2006; 82:101-5.
5. Chui H. Subcortical Ischemic Vascular Dementia (SIVD). *Neurol Clin*. 2007; 25:717-42.
6. Engelhardt E, Moreira DM, Alves G, Lacks J, Alves CE, Paula E, *et al*. Demência vascular: os grandes subtipos clínico-patológicos isquêmicos. *Rev Bras Neurol*. 2006; 42:5-15.
7. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al*; on behalf of the INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376;112-23.
8. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008; 20:162-77.
9. Shimizu MM, Raicher I, Takahashi DY, Caramelli P, Nitrini R. Disclosure of the diagnosis of Alzheimer's disease: caregivers' opinions in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66:625-30.
10. Engelhardt E. Demência vascular. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL, editores. *Demência e transtornos cognitivos no idoso*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.177-95.
11. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, *et al*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006; 37:2220-41.

12. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, *et al.* Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology*. 2001; 56:1143-1
13. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Critérios diagnósticos e exames complementares recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63:713-9.
14. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011; 7:1-9.
15. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S. 1989 Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*. 1989 Jan; 105(1):72-8.
16. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct; 88(10):4641-8.
17. Paradela EMP. Adaptação transcultural para o português do Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG-R) e desempenho do teste em idosos ambulatoriais [tese]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
18. Neri M, Roth M, De Vreese LP, Rubichi S, Finelli C, Bolzani R, *et al.* The validity of informant reports in assessing the severity of dementia: evidence from the CAMDEX interview. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998; 9:56-62.