

Artigo de Revisão

PARATIREOIDECTOMIA E RISCO DE FRATURAS EM PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA*PARATHYROIDECTOMY AND RISK OF FRACTURES IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE*Amanda Giselly Aleixo de Melo¹**RESUMO**

INTRODUÇÃO: Os níveis elevados de paratormônio (PTH) no Hiperparatireoidismo Primário (HPTP) causam desmineralização óssea devido a um aumento do *turnover* ósseo. Como consequência, há uma redução na densidade mineral óssea, predispondo a fraturas patológicas. Apesar disso, não se sabe ao certo se o aumento da massa óssea após tratamento cirúrgico do HPTP implica em redução no risco de fraturas. **OBJETIVO:** Avaliar se a realização de Paratireoidectomia em pacientes com HPTP reduz o risco de fraturas ósseas. **MÉTODOS:** Revisão sistemática da literatura sobre Tratamento cirúrgico do HPTP e Fraturas ósseas entre o período de julho de 1995 a julho de 2011, utilizando-se as bases de dados eletrônicas PUBMED e COCHRANE. **RESULTADOS:** Observou-se uma redução de 31% na incidência de fraturas após paratireoidectomia comparado ao grupo submetido à observação, em decorrência de uma diminuição do risco de fraturas de fêmur de 50% e de fraturas de braço e quadril de 56%. Além disso, houve uma redução de 14% no risco de fraturas em 10 anos após cirurgia comparado ao grupo tratado conservadoramente, devido a uma redução em 10 anos de 8% na taxa de fraturas de quadril e de 3% na de fraturas de membros superiores. **CONCLUSÃO:** O tratamento cirúrgico do HPTP foi associado com uma importante redução no risco de fraturas em pacientes com HPTP.

Palavras-chave: Hiperparatireoidismo Primário; Paratireoidectomia; Fraturas ósseas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Elevated levels of parathyroid hormone (PTH) in Primary Hyperparathyroidism (PHPT) cause bone demineralization due to an increase in bone turnover. As a consequence, there is a reduction in bone mineral density, predisposing

to pathological fractures. Nevertheless, it is unclear whether the increased bone mass after surgical treatment of PHPT implies a reduction in the risk of fractures. **OBJECTIVE:** To evaluate whether parathyroidectomy in patients with PHPT reduces the risk of bone fractures. **METHODS:** A systematic review of the literature on the surgical treatment of PHPT and bone fractures between the period from July 1995 to July 2011, using the electronic databases PUBMED and COCHRANE. **RESULTS:** There was a 31% reduction in the incidence of fractures after parathyroidectomy compared with the group undergoing observation, due to a decreased risk of femur fractures of 50% and arm and hip fractures by 56%. In addition, there was a 14% reduction in fracture risk in 10 years after surgery compared to the group treated conservatively, due to a reduction in 10 years of 8% in the rate of hip fractures and 3% in upper limb fractures. **CONCLUSION:** Surgical treatment of PHPT was associated with a significant reduction in fracture risk in patients with PHPT.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism; Parathyroidectomy; Bone fractures.

INTRODUÇÃO

O Hiperparatireoidismo primário (HPTP) é caracterizado pela secreção excessiva de paratormônio (PTH) por uma ou mais das quatro glândulas paratireóides. Ocorre devido a um adenoma paratireoideo solitário em 80% dos casos e a um envolvimento poliglandular em 15 a 20%.¹ É uma doença endócrina que afeta 0,3% da população geral e 1-3% das mulheres na pós-menopausa.² Sua incidência aumentou de maneira significativa em vários países a partir de meados de 1970, quando se iniciou a dosagem sistemática do cálcio sérico.³

Os níveis elevados de PTH no HPTP causam desmineralização óssea devido a um aumento

1 - 1º Tenente Médica - Endocrinologista do Hospital de Aeronáutica de Recife (HARF).

Contato: Av. Senador Sérgio Guerra, nº 606. Piedade. Jaboatão dos Guararapes - PE. CEP: 54400-003.

E-mail: amandaagam@fab.mil.br

do *turnover* ósseo, sendo mais pronunciada no osso cortical, visto que ele é mais vulnerável aos efeitos catabólicos do PTH do que o osso trabecular, ocorrendo assim maior comprometimento do esqueleto apendicular do que do axial.⁴⁻⁶

Como consequência da ação do PTH sobre o osso, há uma redução na densidade mineral óssea e comprometimento da qualidade óssea, predispondo a fraturas patológicas.⁷ Fraturas de quadril têm-se mostrado uma importante causa de redução na expectativa de vida, e apenas metade dos pacientes que sofrem este tipo de fratura retornarão ao seu nível prévio de funcionalidade e independência.⁸ Muitos desses pacientes apresentam uma faixa etária mais elevada, são portadores de doenças crônicas concomitantes e tem um perfil de risco multifatorial para osteoporose e fraturas ósseas.⁹

Vários estudos têm demonstrado um aumento na taxa de fraturas vertebrais e não vertebrais em pacientes com HPTP, porém poucos avaliam o risco de fraturas em pacientes submetidos à paratireoidectomia comparados àqueles que mantiveram tratamento conservador.¹⁰⁻¹³

Paratireoidectomia é a única opção disponível para a cura do HPTP. De acordo com as recomendações do 3º Workshop Internacional do NIH (National Institutes of Health) publicado em 2009, cirurgia está indicada se HPTP sintomático (presença de nefrolitíase ou osteíte fibrosa cística) ou assintomático associado a uma ou mais das seguintes situações: 1) Cálcio sérico > 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade; 2) Clearance de Creatinina < 60 ml/min/1,73 m²; 3) Escore T da densitometria óssea < - 2,5 na coluna lombar, quadril e/ou antebraço; 4) Idade < 50 anos; 5) Pacientes cujo acompanhamento médico não seja possível ou desejado.¹⁴

Após a cura cirúrgica do HPTP, ocorre um importante ganho de massa óssea, principalmente ao longo dos primeiros anos pós-cirurgia, em colo de fêmur, coluna lombar e antebraço, embora paradoxalmente o aumento da densidade mineral óssea (DMO) no rádio distal, rico em osso cortical, seja menos proeminente do que nos outros sítios, mais ricos em osso trabecular.^{4-6,15-22}

Além disso, um estudo longitudinal realizado com 20 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de HPTP, observou um aumento da DMO volumétrica, da área e espessura óssea corticais e do índice de força óssea 6 e 12 meses após paratireoidectomia comparado ao grupo controle, ou seja, há uma melhora também na qualidade óssea após cirurgia.²³

Metanálise recente sobre os efeitos esqueléticos de várias intervenções no HPTP evidenciou que em pacientes com HPTP leve submetidos a paratireoidectomia, houve um aumento da DMO no colo do fêmur, coluna lombar e antebraço.²⁴

Dados sobre o efeito do tratamento cirúrgico do HPTP no risco de fraturas são escassos na literatura. Não se sabe ao certo se o aumento da massa óssea, a redução do *turnover* ósseo e a melhora

da geometria óssea cortical após tratamento cirúrgico do HPTP ocasionam redução do risco de fraturas nesses pacientes.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão foi avaliar se a realização de paratireoidectomia em pacientes com HPTP reduz o risco de fraturas ósseas.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa na literatura e seleção dos estudos

A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed e Cochrane entre o período de julho de 1995 a julho de 2011, usando-se as palavras-chave selecionadas de acordo com o MeSH (Medical Subjects Heading Terms/PubMed): Hiperparatireoidismo primário (Hyperparathyroidism, Primary) e Fraturas ósseas (Fractures, Bone), além de Paratireoidectomia (Parathyroidectomy) e Fraturas ósseas (Fractures, Bone).

Foram selecionados estudos observacionais analíticos (coorte, caso-controle e transversal) e de intervenção (ensaios clínicos) apenas em inglês e envolvendo humanos.

Critérios de inclusão

Foram incluídos na análise estudos observacionais analíticos e ensaios clínicos envolvendo indivíduos de ambos os sexos, maiores que 12 anos de idade, submetidos à paratireoidectomia para tratamento de HPTP, e que avaliavam como desfecho primário ou secundário a ocorrência de fraturas ósseas após paratireoidectomia.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da análise artigos duplicados, relatos de caso, séries de casos, artigos de revisão, artigos publicados em outras línguas que não a inglesa e aqueles não relacionados ao objetivo desta revisão.

RESULTADOS

Foram identificados um total de 91 artigos publicados no PubMed e Cochrane no período de julho de 1995 a julho de 2011. Após exclusão de 14 artigos duplicados, restaram 77 publicações. Destas, foram excluídos após avaliação do título ou do resumo: 36 artigos de revisão, 26 relatos de caso e 11 artigos por não abordarem o tema desta revisão.

Apenas 4 estudos preencheram os critérios de inclusão para serem analisados, sendo todos estudos de coorte retrospectiva.²⁵⁻²⁸

Vestergaard et al, conduziram um estudo de coorte retrospectiva com a finalidade de avaliar o risco de fraturas em pacientes com HPTP antes e após cirurgia para tratamento desta patologia. Foram avaliados prontuários médicos, obtidos a partir de um registro nacional de pacientes que contém informações dos diagnósticos de todos os pacientes internados ou ambulatoriais pela Classificação Internacional de Doenças (CID), de 674 pacientes

com diagnóstico de HPTP submetidos à paratireoidectomia entre o período de janeiro de 1979 a dezembro de 1997 em 3 hospitais universitários da Dinamarca, para comparação da frequência de diagnósticos de fraturas entre os casos e 2021 controles pareados para idade e sexo e que residiam na Dinamarca durante este mesmo período.²⁵

A idade dos pacientes variou de 13 a 89 anos (média de idade de 61 anos), a maioria era mulher (n=501) com uma média de idade maior que a dos homens (59.4 anos x 54.8 anos, respectivamente). Cerca de 97% dos casos realizaram cirurgia com menos de 1 ano do diagnóstico e a maioria apresentava adenoma (n=606) comparado a hiperplasia (n=68) no exame histopatológico das paratireoides.²⁵

Antes da cirurgia, os casos tinham um aumento do risco de fraturas de vértebras (RR 3.5, IC 95% 1.3-9.7 pré-cirurgia x RR 0.8, IC 95% 0.2-2.7 pós-cirurgia, P=0.065), terço distal dos membros inferiores (RR 2.3, IC 95% 1.2-4.3) e antebraço, principalmente num período maior que 1 ano antes da cirurgia. Após a cirurgia, houve uma redução significativa no risco relativo de fraturas do antebraço (RR 1.9, IC 95% 1.1-3.3 pré-cirurgia x RR 0.7, IC 95% 0.4-1.4 pós-cirurgia, P=0,029) e do número total de fraturas (RR 1.8, IC 95% 1.3-2.3 pré-cirurgia x RR 1.0, IC 95% 0.8-1.3 pós-cirurgia, P=0,006) e não houve aumento no risco de fraturas comparado aos controles.

Dentro do primeiro ano após paratireoidectomia, houve paradoxalmente um aumento na taxa de fraturas, mas que desapareceu após esse período (RR 2.0 para fraturas < 1 ano x RR 0.8 para fraturas de 1-9 anos após cirurgia, P=0,003), embora no período maior que 10 anos após cirurgia esse risco aumentou novamente (RR 1.7 para fraturas > 10 anos x 0.8 para fraturas de 1-9 anos após cirurgia, P=0,002), principalmente devido a um aumento no número de fraturas de rádio distal (RR 2.9, IC 95% 1.3-6.7). Dentre os fatores de risco associados ao aumento de fraturas após cirurgia estavam: idade mais elevada (RR 1.03, IC 95% 1.02-1.05), sexo feminino (RR 0.37, IC 95% 0.21-0.64 para o sexo masculino), e história de, ao menos, uma fratura antes da cirurgia (RR 2.16, IC 95% 1.34-3.48), todos com significância estatística (P<0,05).²⁵

Também Vestergaard & Mosekilde, utilizando-se da mesma base de dados do Sistema Nacional de Saúde da Dinamarca, buscaram todos os pacientes com HPTP, a partir do CID, registrados no período de 1980 a 1999 (n=3213), e avaliaram a ocorrência de fraturas entre aqueles submetidos a paratireoidectomia (n=1934) comparado aos que não realizaram cirurgia (n=1279) em um estudo de coorte retrospectiva de base populacional.²⁶

A média de idade dos pacientes foi 60.9 ± 16.3 anos, a maioria era do sexo feminino (n=2420) e o tempo médio de seguimento após o diagnóstico de HPTP foi 6,1 anos. O tempo médio do diagnóstico para a realização da cirurgia foi de 31 dias. Aqueles que realizaram paratireoidectomia eram mais jovens (58.3 x 64.2 anos, P<0.01), apre-

sentavam uma redução de massa óssea em coluna lombar ligeiramente maior do que os tratados conservadoramente e cálcio sérico mais elevado (11.82 x 10.98 mg/dl, P<0.01).²⁶

Os pacientes tratados cirurgicamente apresentaram uma menor taxa de fraturas comparados aqueles tratados de modo conservador (RR 0.69, IC 95% 0.56-0.84, P<0.05), devido a uma redução na ocorrência de fraturas de braço (RR 0.44, IC 95% 0.27-0.72, P<0.05), fêmur (RR 0.5, IC 95% 0.37-0.68, P<0.05) e quadril (RR 0.44, IC 95% 0.32-0.62, P<0.05). O NNT em 6.1 anos foi de 37 para fraturas de quadril, 88 para fraturas de braço e de 88 para qualquer fratura.²⁶

O risco de fraturas apresentou uma tendência de aumento com a idade (RR ≥ 50 anos: 1.9, IC 95% 1.46-2.48, P<0.05), foi maior em mulheres (RR 1.66, IC 95% 1.26-2.17, P<0.05) e naqueles com fraturas prévias ao diagnóstico de HPTP (RR 2.76, IC 95% 2.14-3.55, P<0.05).²⁶

Um estudo realizado no Sul da Califórnia por VanderWalde et al, avaliou retrospectivamente o risco de fraturas após cirurgia versus tratamento conservador em pacientes com diagnóstico de HPTP (n=1569) registrados em uma base de dados de 12 hospitais regionais entre 1º de janeiro de 1995 e 31 de dezembro de 2000, os quais foram seguidos até 31 de maio de 2004. Os pacientes que foram hospitalizados em virtude de fraturas, pelo menos 1 dia após o diagnóstico de HPTP até a data de conclusão do estudo, foram identificados a partir do registro dos CID de fraturas neste banco de dados.²⁷

A maioria dos pacientes era do sexo feminino (n=1218) com faixa etária de 50 anos ou mais (n=1317). Apenas 17 pacientes tinham história prévia de fraturas. Cerca de 28,8% (n=452) haviam se submetido à paratireoidectomia, sendo a maioria do sexo masculino (P<0.001), mais jovens (P=0.02) e com níveis de PTH (140.52 ± 97.92 pg/ml) e cálcio séricos mais elevados (11.33 ± 0.56 mg/dl) do que aqueles cujo tratamento foi conservador. O tempo médio de seguimento foi de 6,5 anos.²⁷

Durante o período do estudo, ocorreram 215 fraturas no total, sendo 56 fraturas de quadril, 23 de coluna vertebral, 9 fraturas pélvicas, 82 de membros inferiores e 45 de membros superiores. A sobrevida livre de fraturas em 10 anos foi de 73% em pacientes tratados com cirurgia comparado com 59% nos pacientes submetidos a tratamento conservador (RR 0.53, IC 95% 0.38-0.73, P<0.001). Paratireoidectomia foi associada com uma redução em 10 anos de 8% na taxa de fraturas de quadril (P=0.001) e de 3% na taxa de fraturas de membros superiores (P=0.02).

Não houve diminuição no risco de fraturas de fraturas de coluna, bacia e de membros inferiores. Idade maior que 50 anos (RR 2.06, IC 95%, 1.30-3.26, P=0.002) e sexo feminino (RR 1.51, IC 95% 1.04-2.20, P=0.03) foram associados com aumento no risco de fraturas, porém os níveis de cálcio e PTH não estiveram associados com aumento de risco. Após análise multivariada, paratireoidect-

tomia (RR 0.68, IC 95% 0.47-0.98, $P=0.04$) foi independentemente associada com redução no risco de fraturas, enquanto que apenas o sexo feminino (RR 1.82, IC 95% 1.19-2.80, $P=0.006$) permaneceu independentemente associado com um aumento na taxa de fraturas.²⁷

Os mesmos autores VanderWalde e colaboradores, utilizando-se dos dados previamente coletados e acima citados, associados a informações sobre a densidade mineral óssea do fêmur registrados nos prontuários dos pacientes com HPTP, conduziram um estudo subsequente com a finalidade de avaliar a influência da DMO e paratireoidectomia sobre o risco de fraturas, parâmetro que não havia sido avaliado no estudo prévio.²⁸

Dos 1569 pacientes com HPTP registrados na base de dados dos hospitais do Sul da Califórnia no período de 1995 a 2000, apenas 533 possuíam registros sobre o T-score do fêmur. A maioria era mulher ($n=461$), com idade superior a 50 anos ($n=472$), com médias de PTH e cálcio séricos de 116 pg/ml e 11.1 mg/dl respectivamente.

Avaliando-se a massa óssea, observou-se que 186 pacientes (35%) apresentavam DMO normal (T-score ≥ -1.0), 232 (43%) tinham osteopenia (T-score ≤ -1.0 e ≥ -2.5) e 115 (22%) tinham osteoporose (T-score ≥ -2.5).²⁸

Paratireoidectomia foi realizada em 159 pacientes (30%), tendo o restante sido submetido a tratamento conservador. Os pacientes submetidos à cirurgia apresentavam níveis de cálcio e PTH séricos um pouco mais elevados ($P=0.001$) e menos osteoporose (14% x 25%, $P=0.018$) comparado ao grupo cujo tratamento foi a observação. O tempo médio de seguimento foi de 7.4 anos.²⁸

No total, 59 pacientes apresentaram fraturas, sendo 14 de quadril, 12 de coluna vertebral, 6 de bacia e 33 de membros superiores. A sobrevida livre de fraturas em 10 anos foi de 92% em pacientes com T-score ≥ -1.0 comparada com 85% em pacientes com osteopenia e 72% naqueles com osteoporose.

Além disso, nos pacientes submetidos a paratireoidectomia, a sobrevida livre de fraturas em 10 anos foi de 94% comparada com 81% no grupo de observação (RR 0.35, IC 95% 0.17-0.74, $P=0.006$). O tratamento cirúrgico do HPTP aumentou a sobrevida livre de fraturas em 10 anos em 9,1% ($P=0.99$) nos pacientes com osso normal e 12% naqueles com osteopenia ($P=0.92$) e osteoporose ($P=0.02$).²⁸

Osteoporose foi associada de maneira significativa com um aumento no risco de fraturas (RR 3.67, IC 95% 1.79-7.51, $P=0.0004$), enquanto o sexo, idade, níveis de cálcio e PTH séricos não foram, mesmo após análise multivariada.

A análise multivariada também mostrou que paratireoidectomia foi independentemente associada com uma diminuição no risco de fraturas (RR 0.41, IC 95% 0.18-0.93, $P=0.03$), assim como osteoporose permaneceu independentemente associada com uma elevação na taxa de fraturas (RR 2.29, IC 95% 1.07-4.88, $P=0.03$).²⁸

DISCUSSÃO

A presente revisão demonstrou, após análise dos 4 estudos de coorte identificados após pesquisa na literatura, que a paratireoidectomia foi associada com uma redução importante no risco de fraturas em pacientes com HPTP.

Os dois estudos conduzidos por Vestergaard et al na Dinamarca, observaram uma redução de 31% na incidência de fraturas após paratireoidectomia comparado ao grupo submetido à observação, em decorrência de uma diminuição do risco de fraturas de fêmur de 50% e de fraturas de braço e quadril de 56%. Além disso, comparando-se os pacientes com HPTP com um grupo controle, os autores também observaram uma redução no risco de fraturas de 20% entre 1 e 9 anos após paratireoidectomia, com uma redução de 30% na taxa de fraturas do antebraço.

Em ambos os estudos, o risco de fraturas foi maior com o aumento da idade, em mulheres e naqueles que apresentavam fraturas prévias ao diagnóstico de HPTP. Dentre as limitações desses estudos estão: subdiagnóstico de fraturas vertebrais assintomáticas e viés de seleção, por serem estudos não randomizados de base populacional, tendo sido o viés de informação minimizado, já que a base de dados utilizada continha informações de pacientes hospitalizados e tratados ambulatorialmente.

Nos dois estudos realizados por VanderWalde LH e colaboradores no Sul da Califórnia, observou-se uma redução de 14% no risco de fraturas em 10 anos após cirurgia comparado ao grupo tratado conservadoramente, devido a uma redução em 10 anos de 8% na taxa de fraturas de quadril e de 3% na de fraturas de membros superiores, independente da idade e dos níveis de cálcio ou PTH séricos, embora não tenha havido redução na ocorrência de fraturas de coluna, bacia e membros inferiores.

Além disso, correlacionado-se com a massa óssea pré-cirurgia, paratireoidectomia diminuiu o risco de fraturas em 10 anos em 9% para pacientes com DMO normal e em 12% para aqueles com osteopenia ou osteoporose. Como limitações destes estudos, apenas os pacientes internados em decorrência de fraturas foram incluídos na análise, não tendo sido consideradas as fraturas cujo tratamento foi realizado ambulatorialmente e as fraturas vertebrais subclínicas, além do que apenas um terço dos registros médicos continham informações sobre a DMO dos pacientes com diagnóstico de HPTP.

O provável sub-diagnóstico de fraturas vertebrais pode ter influenciado nos resultados com relação à incidência destas fraturas após paratireoidectomia, ou seja, provavelmente em decorrência deste fato não foi observada redução no risco de fraturas vertebrais nos estudos acima citados.

Por serem estudos de coorte retrospectiva baseados em dados de populações específicas (Sul da Califórnia e Dinamarca), tais resultados podem não ser universalmente aplicáveis. Além disso, esse tipo de estudo está sujeito a viés de sele-

ção da amostra com consequente omissão de alguns pacientes, e viés de informação, uma vez que como os dados foram obtidos a partir de prontuários, as informações podem estar incompletas. Porém, tais estudos foram extremamente importantes, visto que foram os primeiros a demonstrar a importância da paratireoidectomia na redução do risco de fraturas, com consequente redução da morbimortalidade nos pacientes com HPTP.

Portanto, faz-se necessária a realização de estudos de coorte prospectivos, randomizados e multicêntricos comparando paratireoidectomia com tratamento conservador e avaliando-se como desfecho a ocorrência de fraturas, para corroborar a hipótese de diminuição da taxa de fraturas após tratamento cirúrgico do HPTP e torná-la aplicável universalmente.

CONCLUSÃO

A redução de fraturas, com consequente diminuição da morbimortalidade, é um importante objetivo a ser alcançado com o tratamento do HPTP. Logo, a paratireoidectomia é uma modalidade terapêutica extremamente atrativa para pacientes portadores desta patologia, por ser uma cirurgia bastante segura, com taxa de complicações < 1% quando realizada por cirurgiões experientes, e bastante efetiva por ocasionar ganho significativo de massa óssea e, de acordo com a presente revisão, diminuição da incidência de fraturas.

REFERÊNCIAS

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005; 257:6-17.
2. Mihai R, Wass JA, Sadler GP. Asymptomatic hyperparathyroidism - need for multicentre studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68:155-64.
3. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:333-4.
4. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3462-70.
5. Nordenstrom E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of Bone Mineral Density in 126 Patients after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004; 28:502-7.
6. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen, Helckendorff L, et al. Primary Hyperparathyroidism: Short-Term Changes in Bone Remodeling and Bone Mineral Density Following Parathyroidectomy. *Bone.* 1999; 25:237-44.
7. Verlaan L, Van Der Wal B, De Maat GJ, Walenkamp G, Nollen-Lopez L, Van Ooij A. Primary hyperparathyroidism and pathological fractures: A review. *Acta Orthop Belg.* 2007; 73:300-5.
8. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:364-70.
9. Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial Risk Profile for Bone Fractures in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002; 26:1463-7.
10. Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, Crombie HD, Raisz LG. Fracture incidence in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1995; 118:109-14.
11. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Nationwide Follow-up Study of 1201 Patients. *World J Surg.* 2003; 27:343-9.
12. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, Leese GP. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 73:30-4.
13. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2306-12.
14. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:335-9.
15. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5415-22.
16. Hagstro E, Lundgren E, Mallmin H, Rastad J, Hellman P. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2006; 259:191-8.
17. Almqvist EG, Becker C, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Early parathyroidectomy increases bone mineral density in patients with mild primary hyperparathyroidism: A prospective and randomized study. *Surgery.* 2004; 136:1281-8.
18. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Mori S, Hosoi T, Horiuchi T. Remarkable increase in lumbar spine bone mineral density and amelioration in biochemical markers of bone turnover after parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism: a 5-year follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25:226-31.
19. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3114-21.

20. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of Bone Mass Change after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1901-7.
21. Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60:335-42.
22. Rao DS, Wallace EA, Antonelli RF, Talpos GB, Ansari MR, Jacobsen G, et al. Forearm bone density in primary hyperparathyroidism: long-term follow-up with and without parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58:348-54.
23. Kaji H, Yamauchi M, Nomura R, Sugimoto T. Improved Peripheral Cortical Bone Geometry after Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3045-50.
24. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1653-62.
25. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000; 321:598-602.
26. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med.* 2004; 255:108-14.
27. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, Haigh PI. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2006; 141:885-91.
28. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of Bone Mineral Density and Parathyroidectomy on Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009;33:406-11. 1. Bae SS, Aro-novich S. Trauma to the Pediatric Temporomandibular Joint. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2018; 30(1):47-60.