



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Cláudia Mendonça Xavier

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

Botucatu-SP

2020



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Cláudia Mendonça Xavier

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina, Universidade Estadual  
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",  
Campus Botucatu para obtenção  
do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

Botucatu-SP

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Xavier, Cláudia Mendonça.

Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário /  
Cláudia Mendonça Xavier. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: José Vicente Tagliarini

Capes: 40102025

1. Hiperparatireoidismo. 2. Paratireoidectomia.  
3. Tratamento cirúrgico. 4. Hormônios e agentes  
reguladores de cálcio.

Palavras-chave: Adenoma de paratireoide;  
Hiperparatireoidismo primário; Metabolismo do cálcio;  
Paratireoidectomia .

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me permitiu a vida e toda essa caminhada.

Agradeço ao meu orientador Dr. José Vicente Tagliarini e à colaboradora Dra. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto pela paciência e pela ajuda na elaboração deste trabalho.

À minha família, minha mãe Cibele Mendonça Xavier, meus irmãos e meu companheiro de vida meu eterno agradecimento pelo apoio e amor incondicional que sempre me motivaram a realizar meus sonhos. Ao meu pai, por pensamentos e orações, gratidão por ter sido meu espelho como pessoa e como médico.

Aos meus amigos, colegas residentes e professores, obrigada pelos conhecimentos compartilhados e por todos os momentos vividos que me permitiram a formação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço nesta instituição.



## RESUMO

XAVIER, C.M. 2020. **Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário.** 2020. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2020.

**Introdução:** O hiperparatireoidismo primário é caracterizado pela elevação dos níveis de paratormônio (PTH) no sangue, que gera desequilíbrio na homeostase do cálcio devido a hiperfunção de uma ou mais glândulas paratireoides. Os principais órgãos acometidos são os rins e os ossos, no entanto, também pode afetar os sistemas cardiovascular e neurológico. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente os pacientes submetidos a paratireoidectomia para tratamento de hiperparatireoidismo primário no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de 1999 a 2019 e elaborar um protocolo para abordagem dos referidos casos. **Casística e Método:** Foram avaliados 47 pacientes submetidos a paratireoidectomia neste serviço e que fizeram o acompanhamento pré e pós-operatório em nosso ambulatório. Realizou-se um estudo coorte com avaliação dos dados epidemiológicos a partir de prontuários. **Resultados:** 38 (80,5%) eram do sexo feminino e a média das idades foi de 60 anos. Em relação aos sinais e sintomas apresentados, 25 pacientes (54,3%) apresentavam queixas renais, 19 (41,3%) tinham história de litíase renal. Vinte e seis pacientes (56,5%) relatavam sintomas ósseos e 32 (73,7%) tinham alteração na densitometria óssea. Treze pacientes (27,65%) não apresentavam qualquer sintoma. Dez pacientes (21,7%) tiveram ultrassonografia positiva e em 36 (81,8%) a cintilografia detectou a glândula doente. Trinta pacientes (66,7%) apresentaram adenoma, seguidos por hiperplasia (23,3%) e carcinoma (8,9%). A comparação entre os exames pré e pós-operatórios mostrou significância nos valores do cálcio, fósforo, albumina e PTH. Observamos, quando comparados com os resultado do anatomopatológico, que nos casos de carcinoma e hiperplasia houve significância para os valores do cálcio e PTH. **Conclusão:** A paratireoidectomia é um procedimento seguro para o tratamento do hiperparatireoidismo primário com elevadas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações. A normalização dos níveis de PTH, cálcio e fósforo, que possibilita a diminuição da agressão osteoarticular e renal, confirma a efetividade da cirurgia no tratamento do hiperparatireoidismo primário. A cintilografia de paratireoides permite identificar a glândula doente na maioria dos adenomas.

**Palavras-chave:** hiperparatireoidismo primário, hipercalcemia, paratireoidectomia

## ABSTRACT

XAVIER, C.M. 2020. **Surgical treatment of primary hyperparathyroidism.** 2020. Dissertation (Master) - Botucatu Medical School, Paulista State University "Julio de Mesquita Filho", Botucatu, 2020.

**Introduction:** Primary hyperparathyroidism is characterized by an increase in the levels of parathyroid hormone (PTH) in the blood, which generates an imbalance in calcium homeostasis due to the hyperfunction of one or more parathyroid glands. The main organs affected are the kidneys and the bones, however, can also affect the cardiovascular and neurological systems. **Objective:** A retrospectively assess patients was undergoing parathyroidectomy for the treatment of primary hyperparathyroidism at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of Botucatu, from 1999 to 2019, and to develop a protocol to address these cases. **Casuistry and Method:** 47 patients who underwent parathyroidectomy in this service and underwent pre and postoperative follow-up were evaluated. A cohort study was conducted with the evaluation of epidemiological data from medical records. **Results:** 38 (80.5%) were female and the average age was 60 years. When regarded the signs and symptoms presented, 25 patients (54.3%) had renal complaints, 19 (41.3%) had a history of renal lithiasis. Twenty-six patients (56.5%) reported bone symptoms and 32 (73.7%) had changes in bone densitometry. Thirteen patients (27.65%) had no symptoms. Ten patients (21.7%) had positive ultrasonography and in 36 (81.8%) scintigraphy detected the diseased gland. Thirty patients (66.7%) had adenoma, followed by hyperplasia (23.3%) and carcinoma (8.9%). The comparison between pre and postoperative exams showed significance in the values of calcium, phosphorus, albumin and PTH. We observed when compared with the results of the histopathological study that in the cases of carcinoma and hyperplasia, there was significance for the values of calcium and PTH. **Conclusion:** Parathyroidectomy is a safe procedure for the treatment of primary hyperparathyroidism with high success rates and low incidence of complications. The normalization of levels and PTH, calcium and phosphorus allow the reduction of osteoarticular and renal aggression confirm the effectiveness of surgery in the treatment of primary hyperparathyroidism. Parathyroid scintigraphy makes it possible to identify the diseased gland in most adenomas.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroidectomy

## **LISTA DE FIGURAS E TABELAS:**

Figura 1: Distribuição dos pacientes por sexo

Figura 2: Distribuição dos pacientes por idade

Figura 3: Manifestações clínicas e comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Figura 4: Distribuição dos casos segundo resultado anátomo-patológico

Algoritmo 1: Descrição dos pacientes excluídos da pesquisa

Tabela 1: Resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios segundo o resultado anátomo-patológico (Adenoma, Hiperplasia e Carcinoma)

Tabela 2 : Análise isolada dos exames pré e pós-operatórios

Tabela 3: Comparação entre o tamanho da glândula e os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes

Tabela 4 : Distribuição dos sinais e sintomas em portadores de Adenoma, Hiperplasia e Carcinoma

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS:

Alb: Albumina

AP: Anátomo Patológico

Ca: Cálcio

CMX: Cláudia Mendonça Xavier

CONEP: Comitê de Ética em Pesquisa

Cr: Creatinina

DMO: Densidade Mineral Óssea

HCFMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HHF: Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar

HPT: Hiperparatireoidismo

HPTP: Hiperparatireoidismo Primário

JVT: José Vicente Tagliarini

Mg: Magnésio

Mg/dl: miligrama por decilitro

nmol/L: nanomol por litro

OHD: Hidroxivitamina D

P: Fósforo

PTH: paratormônio

RNM: Ressonância magnética

SPECT: single photon emission computed tomography

TC: Tomografia computadorizada

Tn-99m : Cintilografia com tecnécio

USG: Ultrassonografia

## SUMÁRIO:

1.	INTRODUÇÃO.....	9
1.	Epidemiologia .....	10
2.	Fatores de Risco para o HPTP .....	11
3.	Sinais e Sintomas .....	12
4.	Variabilidade Clínica do HPTP .....	13
	1.4.1- Hiperparatireoidismo Primário Sintomático	
	1.4.2- Hiperparatireoidismo Primário Assintomático	
	1.4.3- Hiperparatireoidismo Primário Normocalcêmico	
1.5 -	Diagnóstico do HPTP .....	14
	1.5.1- Exames laboratoriais	
	1.5.2- Exames localizatórios (imagem)	
1.6-	Tratamento do HPTP .....	18
	1.6.1- Tratamento cirúrgico	
	1.6.1.1- Complicações pós-operatórias	
	1.6.2- Tratamento clínico	
2.	JUSTIFICATIVA .....	19
3.	OBJETIVO .....	20
4.	CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	21
	4.1- Casuística	
	4.2- Métodos	
	4.3- Análise estatística	
5.	RESULTADOS .....	24
6.	DISCUSSÃO .....	30
7.	CONCLUSÃO .....	41

REFERÊNCIAS

ANEXOS

## 1. INTRODUÇÃO:

Hiperparatireoidismo (HPT) é uma endocrinopatia caracterizada pela elevação dos níveis de paratormônio (PTH) no sangue, devido a uma hiperfunção de uma ou várias glândulas paratireoides<sup>1</sup>, o que resulta em desequilíbrio do metabolismo do cálcio. O HPT primário (HPTP) se deve a uma doença da própria paratireoide que leva à hipersecreção glandular. No HPT secundário, a hipersecreção é consequente a um distúrbio metabólico que leva ao estímulo das glândulas paratireoides, sendo a causa mais frequente a doença renal crônica. O HPT terciário se deve a produção excessiva do PTH consequente à autonomização da hiperplasia secundária <sup>1 e 8</sup>.

O adenoma de uma das glândulas paratireoides é a causa mais comum do HPTP <sup>1</sup> e corresponde a aproximadamente 80% dos casos. Outras etiologias, menos comuns são hiperplasia difusa e o carcinoma de paratireoide <sup>3</sup>. Na hiperplasia de paratireoide existe o aumento do número de células secretoras, que mantém sensibilidade normal ao cálcio. Por outro lado, nos adenomas de paratireoide a célula apresenta uma diminuição da sensibilidade à ação inibitória pelo cálcio. A hiperplasia das quatro glândulas paratireoides (doença multiglandular) ocorre em cerca de 5 a 15% dos casos de HPTP e está mais relacionada às desordens genéticas familiares <sup>6</sup>. A diferenciação histológica entre adenoma, hiperplasia e carcinoma é difícil principalmente nas biópsias de congelação. No diagnóstico do carcinoma é necessário identificar invasão vascular e de estruturas adjacentes. Muitas vezes apenas a presença de metástase possibilita o diagnóstico de malignidade. Em geral, a presença de células atípicas, inúmeras mitoses e núcleos aberrantes são aspectos encontrados no carcinoma <sup>8</sup>.

O paratormônio (PTH) é definido como um hormônio polipeptídico secretado pelas paratireoides, que se liga a receptores de membrana em células-alvo nos ossos, rins e intestino delgado promovendo a homeostase do cálcio. Atua estimulando a captação do cálcio para o meio extracelular, aumentando a concentração sérica deste íon e diminuindo a de fosfato. A secreção desse hormônio ocorre em resposta à hipocalcemia e é inibido pela hipercalcemia <sup>3</sup>.

A exposição à radiação solar converte o 7-hidrocolesterol presente na pele em pré-vitamina D3 que é transformada em vitamina D3 e incorporada ao sangue venoso. No sangue é incorporada à proteína transportadora de vitamina D e, no fígado, é convertida em 25-hidroxivitamina D. Nos rins é novamente hidroxilada gerando a forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D, que é regulada pelo PTH e pelos níveis séricos de cálcio e fósforo, e é responsável por estimular a reabsorção glomerular de cálcio. No intestino delgado a 1,25 dihidroxivitamina D interage com os receptores e aumenta a absorção de cálcio e fósforo. Nos ossos, essa interação promove a maturação de pré-osteoclastos a osteoclastos que, quando maduros, mobilizam cálcio e fósforo dos ossos <sup>2</sup>.

O HPTP leva a perda da massa óssea devido ao estímulo excessivo da reabsorção óssea. A ação do PTH na reabsorção óssea mantendo a homeostase do cálcio está bem documentada, no entanto, os mecanismos celulares e moleculares não estão totalmente compreendidos <sup>14</sup>.

O PTH age na ativação dos osteoblastos resultando na expressão de genes importantes para a degradação da matriz óssea, produção de fatores de crescimento e estimulação e recrutamento de osteoclastos. A osteoclastogênese envolve osteoblastos e células estromais, por meio de interações entre as células e entre osteoclastos progenitores. Ainda não está elucidado por completo, no entanto, admite-se clinicamente que as ações mediadas pelo PTH no osso aumentam o *turnover* ósseo por acoplamento das ações de osteoblastos e osteoclastos, estimulando tanto a formação quanto a reabsorção óssea. O predomínio de um ou outro processo depende da concentração e tempo de exposição ao PTH <sup>15</sup>.

### **1.1 EPIDEMIOLOGIA DO HPTP:**

A prevalência de HPTP é de 1 - 4 em 1000 indivíduos, ocorrendo mais frequente-mente nas mulheres (3 mulheres : 1 homem), com maior incidência na faixa etária de 50-60 anos de idade <sup>2</sup>. Foi comprovado que o aumento da incidência de HPTP nas últimas décadas se deve a inclusão das dosagens de cálcio em exames de

rotina <sup>4</sup>. Pacientes sintomáticos são predominantes nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, nos quais o rastreamento laboratorial não é rotina no sistema de saúde. Encontram-se maior número de pacientes assintomáticos nos países que realizam de forma rotineira a dosagem laboratorial de cálcio e de PTH <sup>17</sup>. Estima-se que a incidência de HPTP em Rochester, uma comunidade dos Estados Unidos da América, entre 1998 e 2010, foi de aproximadamente 50,4 por 100.000 pessoas por ano <sup>5</sup>. No entanto, a doença continua vastamente subdiagnosticada devido ao grande número de pacientes assintomáticos.

Existe maior incidência em mulheres acima dos 50 anos que se deve ao fato de na menopausa existir maior reabsorção óssea decorrente da diminuição dos níveis de estrogênio, o que pode mascarar a disfunção paratireoidiana <sup>6</sup>. A incidência em mulheres no período pré-menopausa e homens (em qualquer idade) é semelhante <sup>17</sup>. Estudos populacionais mostraram que a incidência do HPTP é maior em população negra, seguida de brancos, asiáticos, hispânicos e outras raças <sup>7</sup>.

-

## **1.2. FATORES DE RISCO PARA O HPTP:**

Fatores de risco ambientais e comportamentais foram associados ao HPTP e incluem: ingestão baixa de cálcio, diminuição da atividade física, aumento de peso, uso de furosemida e hipertensão arterial <sup>11</sup>. Radiações externas na região do pescoço, terapia com lítio e tiazídicos são fatores de risco clássicos <sup>12</sup>. Recentes estudos com diuréticos tiazídicos sugeriram que a hipercalcemia durante o uso da medicação pode mascarar o *status* do HPTP e provavelmente não é revertida quando seu uso é interrompido <sup>13</sup>. Em geral o HPTP é uma doença esporádica, sem história familiar e sem evidência de envolvimento de outras glândulas endócrinas. As formas genéticas constituem apenas cerca de 10% da população com hiperparatireoidismo e podem ser limitadas às paratireoides ou fazer parte de uma síndrome endócrina multiglandular <sup>10</sup>.

### 1.3. SINAIS E SINTOMAS DO HPTP:

A grande maioria dos pacientes com HPTP é assintomática, a doença é descoberta por meio de exames laboratoriais de rotina<sup>6</sup>. Nos pacientes sintomáticos, os sinais e sintomas podem decorrer tanto dos efeitos da hipercalcemia (com ação principal nos aparelhos geniturinário e digestivo), quanto da elevação sérica do PTH (ação principal nos ossos)<sup>9</sup>. Quando ocorre hipercalcemia maior que 14mg/dL, ou quando a calcemia aumenta rapidamente temos a chamada “crise calcêmica” que é caracterizada por: anorexia, náuseas, vômitos, fadiga intensa, constipação intestinal, confusão mental, arritmias, estupor e coma<sup>8</sup>.

O envolvimento renal pode mostrar: hipercalciúria, nefrolitíase, nefrocalcinose e diminuição da função renal. Já em relação aos sintomas ósseos, podem ser destacados: fraturas patológicas frequentes, deformidades esqueléticas e dor óssea<sup>21</sup>. A hipercalciúria secundária ao HPTP está associada a um risco aumentado de urolitíase, mas as razões para tal fato ainda não estão claramente compreendidas<sup>39</sup>.

As alterações esqueléticas mais frequentes encontradas nos exames radiológicos são: osteopenia, osteoporose, cistos ósseos, osteíte fibrosa cística, reabsorção superiosteal, osteólise da região distal da clavícula e lesão em “sal e pimenta” no crânio. Apesar de não serem mais evidentes nos pacientes com HPTP, ainda se fazem presentes principalmente nos países em que não considera o cálcio e PTH em exames laboratoriais de rotina<sup>22</sup>.

Alterações cardiovasculares têm sido também relacionadas ao HPTP, incluindo: hipertensão arterial, calcificações valvulares e hipertrofia de ventrículo esquerdo. Tais desordens podem levar a maior risco cardiovascular em pacientes hipercalcêmicos do que em normocalcêmicos<sup>31</sup>.

Existem ainda alguns sintomas neurológicos considerados alterações do HPTP não diagnosticado. Apesar de delírio, demência, apatia e depressão serem condições geriátricas comuns, esquece-se muitas vezes de investigar a possibilidade de HPTP e tais pacientes acabam por ser diagnosticados prematuramente (ou mesmo equivocadamente) como portadores de Doença de Alzheimer<sup>23</sup>.

## **1.4. VARIABILIDADE CLÍNICA DO HPTP:**

### **1.4.1: Hiperparatireoidismo Primário Sintomático:**

No período de 1930 e 1970, o HPTP era considerado uma doença sintomática com complicações esqueléticas e renais. Nesta forma são comuns as manifestações radiológicas do quadro ósseo (degranulação em “sal e pimenta” no crânio, osteólise distal de falanges e clavícula, tumor marrom) e as complicações renais (nefrocalcinose, nefrolitíase) <sup>20</sup>. Atualmente, essas alterações são mais encontradas em pacientes oriundos de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde exames laboratoriais não são rotina, e a doença acaba por ser notada já em estágio mais avançado <sup>6</sup>.

### **1.4.2: Hiperparatireoidismo Primário Assintomático:**

O HPTP assintomático foi assim denominado pois era descoberto por meio de exames laboratoriais em exames de rotina, ainda que o paciente não apresentasse manifestações clínicas aparentes. A partir de 1970 ocorreu aumento dessa forma da doença devido a frequente utilização da triagem de exames de rotina que incluíam principalmente a dosagem do cálcio sérico. Na maioria dos pacientes assintomáticos os perfis bioquímicos do sangue e da urina permanecem estáveis por anos, entretanto, o termo assintomático talvez precise de ajuste, uma vez que, mesmo que lentamente, esses pacientes desenvolvem sintomas, no início brandos e inespecíficos, mas que podem evoluir com alterações ósseas (osteopenia, osteoporose, fraturas patológicas) ou alterações renais <sup>20</sup>.

### **1.4.3: Hiperparatireoidismo Primário Normocalcêmico:**

O HPTP normocalcêmico é definido por aumento do PTH na presença de níveis normais do cálcio sérico total e desde que sejam excluídas outras causas secundárias de elevação de PTH<sup>6</sup>. Pode ser sintomático e assintomático e é típico de pacientes com baixa densidade mineral óssea<sup>9</sup>. A prevalência da forma normocalcêmica é estimada em 0,4 a 3% dos casos de HPTP<sup>36</sup>. As características clínicas e história natural dessa variante não se encontram bem estabelecidas. Altas taxas de acometimento esquelético e renal são encontradas nesses pacientes pois em geral os resultados bioquímicos são realizados após algum evento clínico, como fraturas ou nefrolitíase<sup>35</sup>.

## **1.5. DIAGNÓSTICO DO HPTP:**

### **1.5.1: Exames laboratoriais:**

O diagnóstico do HPTP é laboratorial, baseado no aumento da calcemia e dos níveis de PTH, e deve ser respaldado por exames confiáveis e exclusão dos diagnósticos diferenciais. Outras causas de hipercalcemia, geralmente, são associadas à supressão dos níveis de PTH. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) é uma exceção e associa-se a uma não supressão dos níveis de PTH.

A FHH é uma doença autossômica dominante caracterizada por hipercalcemia moderada e hipocalciúria relativa quando comparada ao cálcio sérico. Em geral é assintomática mas pode apresentar sintomas como fadiga, astenia e polidipsia. Pacientes portadores de FHH costumam apresentar a razão do *clearance* renal do cálcio sobre o *clearance* de creatinina inferior a 0,01 enquanto que em pacientes com hiperparatireoidismo primário essa razão é maior que 0,01<sup>9</sup>.

A vitamina D deve ser sempre investigada em pacientes com HPTP. O PTH estimula a conversão de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em sua forma ativa 1,25-

dihidroxitamina D (1,25OH<sub>2</sub>D). A deficiência da vitamina D resulta em aumento do PTH e sua reposição é recomendada quando índices são menores que 50nmol/L<sup>35</sup>.

São necessárias pelo menos duas medidas documentadas de PTH e cálcio em um período de 3 a 6 meses para definir o diagnóstico, devido variações fisiológicas na concentração plasmática do hormônio.<sup>9 e 35</sup>.

### **1.5.2: Exames de imagem:**

A localização da glândula deve ser realizada após confirmação do diagnóstico clínico-laboratorial, em geral, por meio de ultrassom ou cintilografia de paratireoides<sup>2</sup>. Os exames de imagem não são necessários para o diagnóstico, mas para auxiliar na localização da(s) glândula(s) acometida(s) e guiar a programação cirúrgica.

A ultrassonografia (USG) é um dos exames mais frequentes utilizados na localização da glândula. É operador dependente e mostra sensibilidade em 72 a 89% dos casos<sup>9-25</sup>. É capaz de identificar concomitantemente desordens da glândula tireoide, importante vantagem visto que a incidência dessa associação (desordens tireoidianas e paratireoidianas) é de cerca de 20 a 30%<sup>26</sup>.

A cintilografia com Tecnécio<sup>99m</sup> sestambi tem se mostrado superior aos outros métodos como USG, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, para localizar glândulas paratireoides hiperfuncionantes. A eficácia do exame pode chegar a 85%, principalmente quando se trata de adenomas<sup>24</sup>.

Sestambi SPECT (*single photon emission computed tomography*) oferece alta resolução de imagem. Possibilita mostrar as glândulas paratireoides em regiões mais profundas e sua relação com o tecido tireoidiano. Em comparação com a cintilografia isolada, o SPECT reduz risco de não identificar a doença multiglandular<sup>27</sup>.

A associação da mibi-SPECT-TC com fusão de imagens é superior a TC ou mibi-SPECT isoladas na localização pré-operatória da paratireoide hiperfuncionante<sup>27-28</sup>.

Quando não é possível localizar as glândulas acometidas pela doença nos exames de imagem, sugere-se a monitorização intraoperatória com PTH sequencial e exploração cirúrgica das quatro paratireoides <sup>9</sup>. Existe também a possibilidade da utilização de exames invasivos que permitem localizar as glândulas paratireoides e investigar possível etiologia, como a punção aspirativa com agulha fina das paratireoides, guiada por USG ou tomografia computadorizada, e a arteriografia seletiva. Não existe um protocolo aceito mundialmente a ser seguido quanto às indicações dos exames de imagem frente ao HPTP. O comportamento da doença em cada organismo pode mostrar necessidade de maiores ou menores investigações.

## **1.6. TRATAMENTO DO HPTP:**

### **1.6.1. Tratamento cirúrgico do HPTP:**

A cirurgia é o método de tratamento que oferece cura definitiva do HPTP e deve ser recomendada para os casos que apresentam critérios de indicação pré-estabelecidos <sup>31</sup>. A Conferência Nacional de Consensos de Institutos de Saúde (*National Institutes of Health Consensus Conference*) recomenda a indicação para os pacientes que apresentem os seguintes fatores <sup>6</sup>:

- aumento sérico do cálcio > 1mg/dL acima do limite
- história de episódio de hipercalcemia com risco de vida
- clearance de creatinina/cálcio 30% menor que nos indivíduos normais.
- aumento do cálcio urinário (em exame de urina de 24h, >400mg/dL) em relação aos indivíduos de mesma faixa etária
- nefrolitíase e nefrocalcinose
- idade < 50 anos

- osteíte fibrosa cística
- osteoporose (massa óssea reduzida >2SD)
- doença sintomática.

A abordagem tradicional é realizada com anestesia geral e intubação endotraqueal com exploração bilateral cervical de acordo com o estudo das imagens pré-operatórias <sup>31</sup>. A abordagem unilateral foi proposta em 1980 e se tornou estabelecida por mais de uma década. Pode ser realizada com anestesia geral ou local com incisão cervical que não ultrapassa 2,5cm (paratireoidectomia minimamente invasiva). Tal abordagem permite menor tempo cirúrgico, importante valor cosmético e taxas equivalentes de sucesso (90-95%) <sup>32</sup>. A dosagem intraoperatória de PTH pode ser realizada para reduzir o risco de falha cirúrgica, especialmente em pacientes com doença multiglandular <sup>33</sup>. As coletas são realizadas nos momentos: pré-incisão da pele, pré-retirada da glândula e 10 a 15min após excisão. Pelos critérios de Miami, uma redução de até 50% do PTH após 10min de excisão é considerado adequado <sup>31</sup>. Em raros casos com as quatro glândulas hiperfuncionantes, a paratireoidectomia subtotal pode ser realizada deixando metade de uma glândula com vascularização ou realizando paratireoidectomia total com implante de tecido glandular em musculatura do pescoço ou do braço. O implante no braço tem preferência por possibilitar a reabordagem da recidiva do HPT com menor morbidade <sup>9</sup>.

#### **1.6.1.1. COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS:**

As principais causas de insucesso cirúrgico incluem: localização ectópica das glândulas anormais, ou incapacidade de cirurgião em identificá-las e doença multiglandular<sup>33</sup>. Independente do tipo de abordagem as complicações são semelhantes: lesão do nervo laríngeo recorrente, hematoma e hipocalcemia pós-operatória.

Os principais fatores de risco para a hipocalcemia pós-operatória são: exploração bilateral, cirurgia prévia do pescoço, tireoidectomia simultânea, peso



elevado do adenoma e nível aumentado do PTH pré-operatório <sup>32</sup>. O hiperparatireoidismo normocalcêmico após a cirurgia não é incomum e se deve a uma combinação de fatores que incluem a deficiência de vitamina D, *turnover* ósseo e resistência periférica do PTH <sup>31</sup>. A recidiva do HPTP com hipercalcemia se deve a excisão incompleta de tecido paratireoideano anormal.

Os insucessos terapêuticos podem ser reduzidos se utilizadas técnicas de localização pré-operatória, biópsia de congelação que permite identificação do tecido paratireoideano e a dosagem seriada intra-operatória de PTH <sup>35</sup>

### 1.6.2. Tratamento clínico do HPTP:

Para os pacientes que não se enquadram nos critérios de indicação cirúrgica, bem como nos casos sem condições clínicas de serem operados, um protocolo de monitorização da doença inclui testes anuais de cálcio sérico, PTH, cálcio urinário e, quando clinicamente indicados, exames de imagem renal e ósseo.

Ainda não foi comprovada a real eficácia do tratamento clínico no manejo do HPTP, e faltam estudos de seguimento a longo prazo para avaliar as complicações oferecidas por essa escolha de tratamento e se existe possibilidade de impedir a progressão da doença. No entanto, apesar de não ser capaz de possibilitar a cura do HPTP, algumas drogas podem auxiliar no controle dos sintomas. Os bifosfonados, por exemplo, diminuem a reabsorção óssea por inibir a apoptose de osteoclastos <sup>35</sup>, sendo indicados em pacientes com osteoporose <sup>37</sup>. Além disso, o tratamento com estrogênio também pode diminuir a reabsorção óssea no HPTP <sup>38</sup>. Cinacalcet atua nos receptores sensíveis do cálcio e geralmente é eficaz na redução do cálcio iônico. O efeito sobre a concentração de PTH é pouco pronunciada, e se trata de um medicamento aprovado para tratamento de pacientes com HPTP com hipercalcemia grave <sup>35</sup>. Terapia combinada com cinacalcet e bifosfonados pode ser considerada em pacientes que não serão submetidos à cirurgia. A complementação de vitamina D é um tratamento farmacológico raramente indicado, com exceção de algumas situações agudas.

## 2. JUSTIFICATIVA:

Grande número de publicações tem demonstrado a modificação da apresentação clínica do HPTP ao longo dos anos. Pacientes sintomáticos que apresentam litíase renal, dores ósseas, fadiga e alterações psíquicas, ainda são encontrados com frequência, entretanto, a maioria é identificada em exames bioquímicos rotineiros através da hipercalcemia. Alguns autores relatam um grande número de pacientes sintomáticos, mas com sintomas inespecíficos que incluem depressão, fadiga, dores ósseas e anorexia. Dessa forma, existem controvérsias a respeito da apresentação clínica do HPTP, o que pode contribuir para um dilema terapêutico: cerca de 60 a 80% dos pacientes identificados com HPTP são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos?

Existem, também, evidências de que o HPTP assintomático com longa evolução pode contribuir na gênese da doença arterial coronariana e da hipertensão. Outra controvérsia seria no âmbito da terapêutica, e leva ao questionamento sobre a indicação cirúrgica desses pacientes.

Outro tópico importante de discussão é sobre se o tratamento clínico seria capaz de impedir a progressão da doença. Ainda não existem estudos a longo prazo que demonstrem a eficácia do tratamento clínico ou se o acompanhamento dos pacientes sem nenhum tratamento possa ser uma opção segura.

Quanto aos exames de imagem, quando estes não permitem a localização da glândula paratireoide doente, persiste a dúvida sobre qual conduta tomar: deve-se submeter o paciente a uma cervicotomia com exploração cervical bilateral, ainda que exista risco de lesar estruturas nobres do pescoço, ou de não encontrar a glândula tratando-se de caso de glândula ectópica.

Devido as controvérsias encontradas na literatura relacionadas ao diagnóstico, tipos de tratamento e acompanhamento dos pacientes com HPTP, justificamos a realização deste estudo.

### 3. OBJETIVOS:

Os objetivos deste estudo foram:

- avaliar, retrospectivamente, os pacientes submetidos a paratireoidectomia para tratamento do hiperparatireoidismo primário no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu no período de 1999 a 2019;
- elaborar um protocolo para abordagem dos referidos casos (ANEXO V).

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODOS:**

### **4.1 CASUÍSTICA:**

Inicialmente, este projeto de pesquisa foi submetido à plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) / UNESP (CAAE 89880918.1.0000.5411; Anexo I).

Foi realizado levantamento bibliográfico, para embasar o estudo, por meio de busca nos sites de pesquisa (SciELO, Pubmed e Google Scholar) a partir das palavras chaves: hiperparatireoidismo primário e paratireoidectomia total e parcial.

Posteriormente, foram incluídos todos os pacientes portadores de HPTP que foram submetidos a cirurgia de paratireoidectomia (parcial ou total) e que foram acompanhados no pré e pós-operatórios nos ambulatórios de Endocrinologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). Foram excluídos aqueles que não obedeceram aos critérios de inclusão referidos acima.

Os locais de estudo foram: Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Departamento de Gestão de Atividades Acadêmicas e Programa de Pós-graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

### **4.2 MÉTODOS:**

Trata-se de um estudo de coorte realizado por meio de coleta de dados tanto de prontuários eletrônicos pelo sistema MV, como de prontuários tradicionais em papel. Pacientes submetidos a cirurgia, exames e atendimentos previamente ao ano de 2012, tiveram seus prontuários analisados exclusivamente no DGA (departamento

de gestões de atividades acadêmicas), mediante requisição na seção de arquivos e dados médicos do HCFMB. Pacientes que tinham todos os dados necessários a pesquisa registrados em seu prontuário após o ano de 2012, foram analisados por meio do acesso ao prontuário eletrônico pelo sistema MV. Os dados coletados foram registrados em planilha do programa Excel 2013 e submetidos à análise estatística.

Durante o período de coleta de dados ( de 2017 a 2019) foram selecionados os prontuários médicos dos pacientes que obedeciam aos critérios de inclusão e foram coletados uma série de dados (Anexo II). Sucintamente, foram analisados os seguintes dados:

- Sexo (feminino/masculino)
- Queixas pré-operatórias (sintomas renais – disúria, oligúria / sintomas ósseos – dores músculo-esqueléticas, fraqueza, câimbras)
- Presença de sinais como litíase renal (presença de cálculos no sistema urinário), osteoporose ou osteopenia (de acordo com os critérios da OMS, utiliza-se o T-score (a média de BMD de adultos jovens normais menos a BMD do paciente, dividido pelo desvio padrão da média de adultos jovens normais) para o diagnóstico da osteoporose: valores até -1.0 desvios padrão da média são considerados normais, valores entre -1.0 e -2.4 d.p. revelam osteopenia, enquanto que valores maiores ou iguais a -2.5 d.p. diagnosticam osteoporose).
- Presença de sintomas cardiovasculares (cansaço, dor no peito, arritmias)
- USG e cintilografia positivas (se detectaram as paratireoides acometidas)
- Resultado de anátomopatológico (adenoma, hiperplasia ou carcinoma)
- Exames laboratoriais pré e pós-operatórios – 2 amostras colhidas no período de 3 a 6 meses confirmam diagnóstico. No presente estudo, foram descritas uma amostra antes e uma amostra após a cirurgia (respeitando o período de 3 a 6 meses pré e pós-operatórios). O método de dosagem foi realizado por meio de amostras de sangue venoso, colhidas em jejum, em tubo à vácuo e enviadas ao laboratório de análises clínicas do HCFMB. Os exames bioquímicos foram realizados pelo método de química seca, sem equipamento de automação em bioquímica (Sistema Químico Vitros 950;

marca Johnson & Johnson; ROCHESTER, NY, EUA). Para o PTH, por ter meia vida curta, exige refrigeração, centrifugação e congelamento rápidos para evitar falsos resultados e como métodos foram utilizados imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para determinação quantitativa do hormônio intacto em soro (Sistema Architect; marca Abbott; EUA). Foram considerados os valores aproximados de referência:

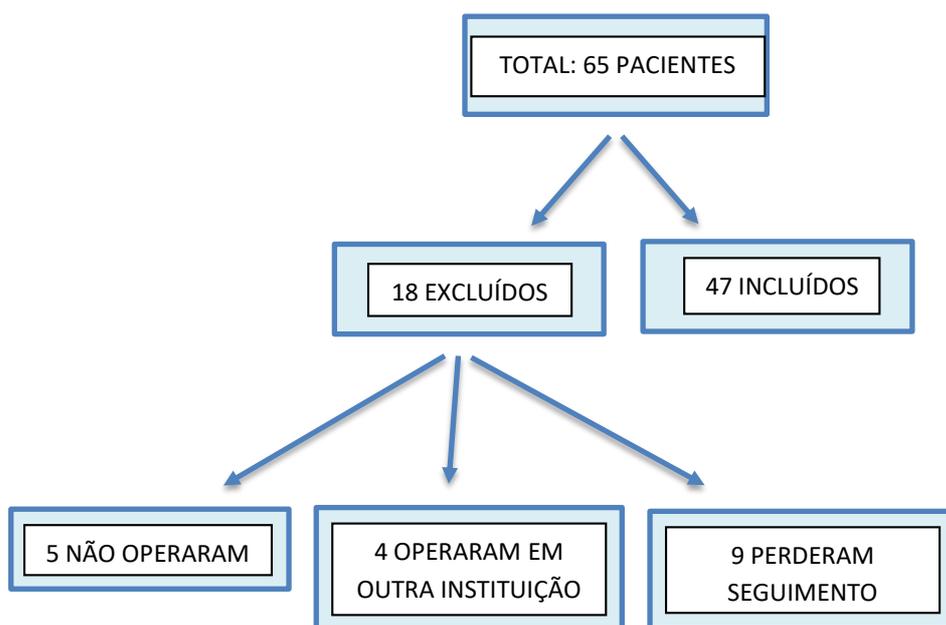
- Cálcio 8,4 – 10,2 mg/dL
- Fósforo 2,5 - 4,5 mg/dL
- Magnésio 1,58 – 2,55 mg/dL
- PTH 11 – 67 pg/mL
- Albumina 3,5 – 5,5 g/dL
- Ureia 15 – 45 mg/dL
- Creatinina 0,3 – 1,2 mg/dL

#### **4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

Os dados coletados foram registrados em planilha do programa Excel 2013 e submetidos à análise estatística. Foi realizada uma estatística descritiva dos dados com frequência e porcentagem para as variáveis qualitativas e média, mediana, desvio padrão e valores de mínimo e de máximo para as variáveis quantitativas. Para verificar a associação do desfecho e as variáveis explanatórias categorizadas foi realizado um teste Qui quadrado ou Exato de Fisher quando necessário. Para as variáveis explanatórias quantitativas, foi realizado, inicialmente, um teste de Normalidade para verificar a distribuição dos dados. Desse modo, para comparar os desfechos e as variáveis explanatórias foi realizado o teste t de Student para as variáveis que apresentaram uma distribuição simétrica e para as variáveis que apresentaram uma distribuição assimétrica, ajustou-se um Modelo Linear Generalizado com distribuição gama. Para comparar os momentos pré e pós quanto às variáveis (exames laboratoriais pré e pós-operatórios), foi realizado o teste t de Student pareado. Considerou-se  $p < 0,05$  como significativo. O programa utilizado para realizar as análises foi o SAS, versão 9.4.

## 5. RESULTADOS:

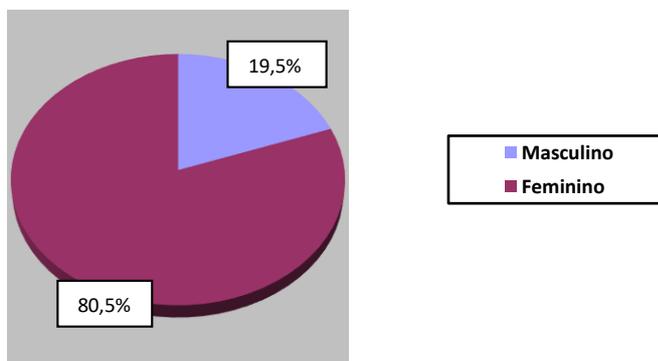
De um total de 65 pacientes acompanhados no Ambulatório de Distúrbios do Cálcio diagnosticados com hiperparatireoidismo primário, apenas 47 puderam ser incluídos na pesquisa. Os excluídos foram submetidos a cirurgias em outras instituições, não operaram ou perderam seguimento (Algoritmo 1).



Algoritmo 1: Distribuição por sexo dos pacientes excluídos da pesquisa

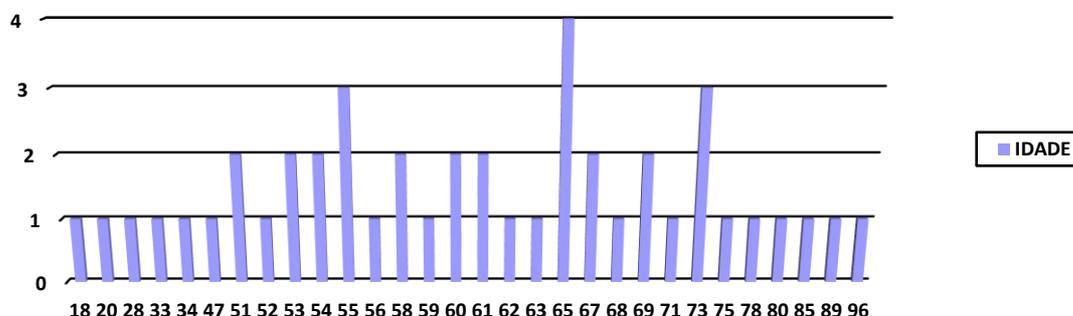
A maioria foi do sexo feminino, 38 pessoas, compreendendo 80,5% dos pacientes (Figura 1).

Figura 1: Distribuição dos pacientes por sexo



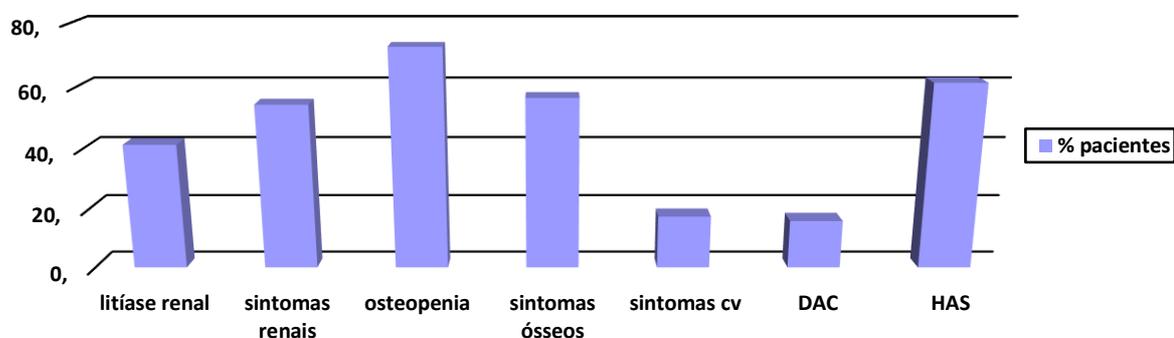
A média da idade foi de 60 anos, sendo o paciente mais novo de 18 anos e o mais idoso de 96 anos (Figura 2).

Figura 2: Distribuição dos pacientes por idade



Em relação aos sintomas, vinte e cinco pacientes (54,3%) apresentavam queixas renais (disúria, cólica nefrética, oligúria) e 19 (41,3%) tinham história de litíase renal. Vinte e seis pacientes (56,52%) relatavam sintomas ósseos (dores nos membros – óssea ou muscular – fraqueza muscular) e 32 (73,7%) tinham alterações na densitometria óssea com resultados sugestivos de osteopenia ou de osteoporose. Quanto aos sintomas cardiovasculares, apenas 8 pacientes (17,4%) referiam dor no peito, arritmias ou cansaço a médios e pequenos esforços. Sete pacientes (15,9%) tinham doença arterial crônica e 27 (61,3%) tinham hipertensão arterial sistêmica (Figura 3). Treze pacientes (27,65%) não relataram qualquer sintoma e descobriram a doença por meio de exames laboratoriais. A maioria se queixava de dores musculares, fraqueza e sintomas inespecíficos ou apresentavam sinais sugestivos da doença – osteopenia, osteoporose ou nefrolitíase – e foram considerados “sintomáticos”.

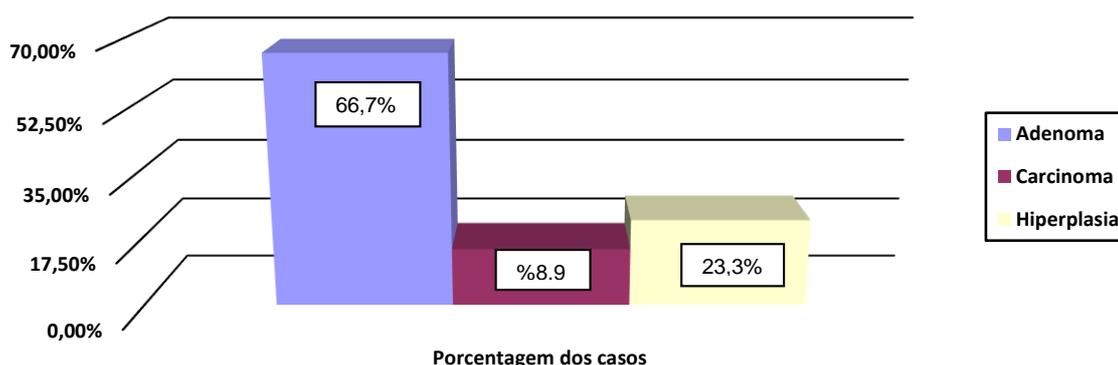
Figura 3: Manifestações clínicas e comorbidades apresentadas pelos pacientes.



Nos exames de imagem, dez pacientes (21,7%) tiveram USG de paratireoides com localização de lesão. Por outro lado, a cintilografia detectou a glândula doente em 36 pacientes (81,8%). O número de glândulas retiradas na cirurgia foi de apenas 1 (aquela localizada pelo exame de imagem) na maioria dos casos (31 pacientes, 67,4%). Nos demais pacientes, houve a necessidade de retirar mais glândulas pela dúvida diagnóstica durante a exploração cirúrgica. Apenas três pacientes (6,52%) necessitaram de autoimplante.

Nos resultados anátomopatológicos, 30 casos (66,7%) apresentaram adenoma, 10 (23,3%) hiperplasia e quatro (8,9%) carcinoma de paratireoide (Figura 4).

Figura 4: Distribuição dos casos segundo resultado anátomopatológico



Após a cirurgia, quatro pacientes (8,9%) evoluíram com fome óssea e 8 pacientes (17,78%) mantiveram PTH em níveis elevados. Em relação às complicações, dois pacientes (4,3%) apresentaram paralisia de pregas vocais imediatamente após a cirurgia. Nenhum apresentou hematoma da ferida operatória e cinco casos (10,6%) tiveram que ser submetidos a nova abordagem cirúrgica. Não ocorreram óbitos durante as cirurgias de paratireoidectomia. Apenas um paciente evoluiu para óbito no pós-operatório tardio por complicações das doenças de base.

Na análise dos exames laboratoriais pré-operatórios em conjunto com os resultados anátomopatológicos, podemos observar que nos casos de AP: Carcinoma de paratireoide o valor do cálcio (média Ca: 13,32), do PTH (média PTH:1385,5) e da creatinina (média Cr: 2,08) foram consideravelmente mais altos em comparação com outros resultados de AP (com valores de 'p' respectivamente iguais a 0,03, 0,01 e >0,001), sendo, então, considerados estatisticamente significantes. Nos casos de

Hiperplasia apenas o cálcio e o PTH se mostraram significativos. Já os casos de adenoma tal comparação não mostrou valores significativos (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios segundo o resultado anátomo-patológico (Adenoma, Hiperplasia e Carcinoma).

EXAMES PRÉ-OPERATÓRIOS	ADENOMA (MÉDIA / DP)	VALOR DE P	HIPERPLASIA (MÉDIA / DP)	VALOR DE P	CARCINOMA (MÉDIA / DP)	VALOR DE P
<b>CÁLCIO</b>	11,84 ± 1,93	0,3715	10,68 ± 0,78	<b>0,0272</b>	13,32 ± 1,71	<b>0,0363</b>
<b>FÓSFORO</b>	2,93 ± 0,73	0,1399	3,14 ± 0,58	0,7139	3,5 ± 1,16	0,3192
<b>MAGNÉSIO</b>	2,01 ± 0,3	0,9322	2,01 ± 0,27	0,9322	2,03 ± 0,39	0,9518
<b>PTH</b>	424 ± 689,05	0,7515	137,4 ± 86,59	<b>0,0173</b>	1385,5 ± 726,7	<b>0,0106</b>
<b>CREATININA</b>	2,81 ± 9,04	0,0553	0,82 ± 0,41	0,1526	2,08 ± 0,75	<b>&lt;0,001</b>

A análise isolada dos exames laboratoriais mostrou significância nos valores do cálcio ( $p < 0,001$ ), fósforo ( $p: 0,0028$ ), PTH ( $p: 0,013$ ) e albumina ( $p: 0,0206$ ) quando comparados os valores pré e pós operatórios, conforme o esperado para o tratamento após a retirada cirúrgica da glândula doente (Tabela 2).

Tabela 2 : Análise isolada dos exames pré e pós-operatórios

EXAMES	CÁLCIO (MG/DL)		FÓSFORO (MG/DL)		MAGNÉSIO (MG/DL)		ALBUMINA (G/DL)		PTH (PG/DL)	
	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS	PRÉ	PÓS
<b>MÉDIA</b>	11,6	9,51	3,06	3,56	2,01	1,95	3,99	3,78	436,9	63,48
<b>DP</b>	1,79	1,09	0,74	0,75	0,28	0,29	0,52	0,66	666,0	72,5
<b>MÍNIMO</b>	9,38	7,56	1,4	1,5	1,4	1,4	2,4	2,1	48	3000
<b>MÁXIMO</b>	18,5	12,9	4,4	5,0	2,4	2,5	4,9	4,8	1,2	452
<b>P</b>	<b>p: &lt;0,0001</b>		<b>p: 0,0028</b>		p: 0,1256		<b>p: 0,0206</b>		<b>p: 0,013</b>	

A comparação do tamanho da glândula na análise anatomopatológica não mostrou significância estatística quando relacionada aos sintomas apresentados pelos pacientes. Na análise isolada do tamanho da glândula, observamos que apenas 14,71% apresentavam tamanho maior que 5cm, estando a maioria na faixa de 2cm ou menos (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação entre o tamanho da glândula e os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes

SINAIS E SINTOMAS	PACIENTES COM GLÂNDULA DE TAMANHO >OU= 2CM	VALOR DE P	PACIENTES COM GLANDULA TAMANHO > 5CM	VALOR DE P
SINTOMAS RENAIIS	10	0,492	3	0,732
SINTOMAS ÓSSEOS	10	0,100	4	0,2975
SINTOMAS CARDIOVASCULARES	3	0,628	2	0,0838
LITÍASE RENAL	7	0,724	2	0,9299
OSTEOPOROSE / OSTEOPENIA	10	0,445	3	0,645
TOTAL	40	-	14	-

A análise univariada dos sintomas apresentados pelos pacientes em relação ao resultado do anátomopatológico mostrou que apenas no caso de carcinoma houve significância dos sintomas renais (p:0,02) – Tabela 4. Já os outros sintomas se mostraram independentes do resultado anatomopatológico.

Não foi possível relacionar o início das queixas com o resultado anatomopatológico ou com o tamanho da glândula uma vez que grande parte dos pacientes descobriram a doença por achados em exame laboratorial, e não apresentavam quaisquer queixas.

Tabela 4 : Distribuição dos sinais e sintomas em portadores de Adenoma, Hiperplasia e Carcinoma

	Adenoma N(%)	p	Hiperplasia N(%)	p	Carcinoma N(%)	p
<b>Sintomas renais</b>		<b>0,5262</b>		<b>0,8007</b>		<b>0,0297</b>
Não	15 (50)		5 (50)		0(0)	
Sim	15 (50)		5 (50)		4(100)	
<b>Litíase Renal</b>		<b>0,5186</b>		<b>0,9726</b>		<b>0,0649</b>
Não	19 (63,3)		6 (60)		1 (25)	
Sim	11 (36,7)		4 (40)		3 (75)	
<b>Sintomas ósseos</b>		<b>0,3961</b>		<b>0,1844</b>		<b>0,6061</b>
Não	12 (40)		6 (60)		2 (50)	
Sim	18 (60)		4 (40)		2 (50)	
<b>Osteoporose / Osteopenia</b>		<b>0,9462</b>		<b>0,599</b>		<b>1</b>
Não	8 (27,6)		2 (22,2)		1 (25)	
Sim	21 (72,4)		7 (77,8)		3 (75)	
<b>Sintomas cardiovasculares</b>		<b>0,168</b>		<b>0,5392</b>		<b>0,4323</b>
Não	23 (76,7)		9 (90)		4(100)	
Sim	7 (23,3)		1 (10)		0 (0)	

## **7. DISCUSSÃO:**

O HPTP é a terceira endocrinopatia mais frequente - após o diabetes e as doenças tireoideanas - e a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais e a segunda mais comum quando comparadas todas as causas de hipercalcemia – atrás apenas dos casos de hipercalcemia por neoplasias <sup>46</sup>.

Estudos epidemiológicos de HPTP são escassos e limitados a pequenos grupos de pacientes. Nos Estados Unidos um estudo realizado em Ronchester entre os anos de 1995 a 2010, mostrou uma incidência ajustada de 65,5 / 100.000 habitantes para mulheres, e 24,7 / 100.000 habitantes para homens <sup>7</sup>. Estudos mais recentes realizados na Escócia, nos Estados Unidos e na Dinamarca mostraram aumento da incidência nos últimos anos <sup>47 e 48</sup>. A prevalência de HPTP é de 1 a 7 casos / 1000 adultos e a incidência estimada entre 1998 e 2010 foi de aproximadamente de 50 / 100.000 indivíduos por ano. Entretanto, a doença permanece subestimada devido a grande proporção de pacientes assintomáticos <sup>5 e 7</sup>.

Informações sobre a prevalência e manifestações clínicas na América latina são conflitante. Um estudo realizado em Recife descreve que a metade dos pacientes com HPTP eram assintomáticos e outro estudo latino-americano descreve litíase renal em 44% dos pacientes <sup>60 e 61</sup>.

### **Caracterização da amostra**

O HPTP pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais prevalente em mulheres no período pós-menopausa (quando ocorre um aumento reabsorção óssea, a qual permite evidenciar a doença da paratireoide), com uma relação aproximada de 3 a 4 mulheres para 1 homem <sup>17 e 40</sup>. Nosso estudo incluiu 47 pacientes que foram submetidos a paratireoidectomia no nosso serviço (HCFMB) num período de 20 anos. Destes, 38 pacientes (80,5%) eram do sexo feminino – o que corresponde a relação de 4,2 mulheres para cada homem – em concordância com o que diz a literatura. .

Dos pacientes excluídos da pesquisa, quatro foram acompanhados com tratamento clínico por apresentarem comorbidades ou idade avançada que não permitiam o tratamento cirúrgico e um paciente recusou o procedimento. Três pacientes solicitaram encaminhamento para serem submetidos à cirurgia em outras

instituições, porém, continuaram acompanhamento ambulatorial no nosso serviço. Nove pacientes também deixaram de ser incluídos porque perderam seguimento ou não foram encontrados dados suficientes nos prontuários.

A triagem laboratorial em alguns países passou a incluir a dosagem da calcemia como exame de rotina. A dosagem rotineira do cálcio e investigação do HPTP em pacientes ambulatoriais tornou-se rotina nos países desenvolvidos desde 1970, entretanto, essa prática no Brasil começou a ser utilizada a partir da década de noventa <sup>49</sup>. Desde então a incidência de HPTP aumentou significativamente <sup>3</sup>. Pacientes submetidos a tais exames estão geralmente acima dos 50 anos de idade e, principalmente nas mulheres, somados aos efeitos da menopausa, os sinais da doença tendem a aumentar, como a osteopenia e osteoporose. A realização da rotina de dosagem do cálcio e PTH em pacientes ambulatoriais em nosso serviço começou em 1998, permitindo uma maior possibilidade do diagnóstico do HPT.

A média das idades no estudo foi de 60 anos – compatível com o que defende outros autores sobre a maior incidência de HPTP estar na faixa etária de 50 a 65 anos <sup>7</sup>. Os mais novos tinham 18 e 34 anos e eram da mesma família e portadores da síndrome MEN-1 (Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1). Moulin *et al* <sup>41</sup> descrevem o Hiperparatireoidismo Familiar Isolado (HFI) como uma desordem autossômica dominante rara caracterizada por HPTP em vários membros da mesma família, na ausência de outras manifestações clínicas endocrinológicas e/ou lesões tumorais. Em famílias com HFI a triagem genética para as mutações no gene MEN-1 e CaSR é sugerida quando os indivíduos apresentam hipercalcemia leve, envolvimento multiglandular da paratireoide em idade relativamente jovem (antes da terceira década de vida). Hoff & Hauache <sup>42</sup> definem a síndrome NEM-1 como uma associação de tumores de paratireoides, ilhotas pancreáticas e hipófise, na qual o HPTP é geralmente a primeira manifestação da síndrome, estando presente em 90-97% dos casos. Nos casos ilustrados na pesquisa, os irmãos eram portadores de MEN-1 e descobriram o HPTP por exames laboratoriais de rotina. O anatomopatológico nos dois casos mostraram hiperplasia de paratireoides, que é a causa mais comum de HPTP nesta síndrome.

A paciente mais idosa tinha 96 anos e foi optado pela cirurgia em caráter de urgência por ser admitida no hospital em uma crise calcêmica. Estes resultados são compatíveis com os de outros autores que descrevem uma maior incidência entre 50 e 65 anos, embora podendo ocorrer em qualquer idade <sup>7</sup>. Neste estudo encontramos um predomínio do sexo feminino com 38 indivíduos (80,5%) e nove do sexo masculino (19,5%). O predomínio descrito em mulheres de 2:1 a 3:1 pode ser mais evidenciada após a menopausa quando ocorre um aumento reabsorção óssea, a qual permite evidenciar a doença da paratireoide <sup>7</sup>. Estudo nacional realizado em um hospital público em Pernambuco estimou a prevalência de 1,3% em mulheres menopausadas atendidas em ambulatório <sup>57</sup>, o que nos mostra que a incidência do HPTP em nosso meio é maior que o esperado. A dosagem rotineira do cálcio e investigação do HPTP em pacientes ambulatoriais tornou-se rotina nos países desenvolvidos desde 1970, entretanto, essa prática no Brasil começou a ser utilizada a partir da década de noventa <sup>49 e 57</sup>. A realização de rotina da dosagem do cálcio e PTH em pacientes ambulatoriais neste hospital começou em 1998, permitindo a partir daí uma maior possibilidade do diagnóstico do HPTP.

Embora a literatura descreva uma grande proporção de pacientes assintomáticos, nessa amostra a maioria dos pacientes apresentavam sintomas. Encontramos em vinte e cinco pacientes (54,3%) queixas renais não específicas (disúria, cólica nefrética, oligúria) e em 19 (41,3%) antecedentes de litíase renal. A litíase renal é a complicação mais frequente nos pacientes com HPTP afetando 15 a 20% dos casos nos países desenvolvidos. A maior proporção de litíase na casuística pode ser explicada porque a maioria dos casos são diagnosticado tardiamente possibilitado o aparecimento da nefrolitíase <sup>6</sup>. A precipitação de oxalato de cálcio ou de fosfato de cálcio que formam os cálculos pode ocorrer devido a urina alcalina, desidratação e aumento do calcitriol sérico presente nos pacientes com HPTP. Nosso estudo mostrou uma incidência alta de nefrolitíase, o dobro da encontrada por Machado et al <sup>6</sup>, o qual a considera como a complicação mais comum da doença, acometendo cerca de 15 a 20% dos pacientes com HPTP. A alta incidência de nefrolitíase no nosso serviço pode refletir uma falta de exames de triagem realizados na região ou a demora nos encaminhamentos que acabam por atrasar o diagnóstico da doença. Treze pacientes (27,65%) não relataram na primeira avaliação nenhum

sintoma. O HPTP foi diagnosticado por meio de triagem de exames laboratoriais. A maioria (34 pacientes) se queixava de dores musculares, fraqueza e sintomas inespecíficos ou apresentava sinais sugestivos da doença – osteopenia, osteoporose ou nefrolitíase – considerados, então, “sintomáticos”.

Sintomas inespecíficos como fraqueza em membros inferiores e fadiga são valorizados quando associados a outros sintomas relacionados ao sistema osteoarticular. Observamos em vinte e seis pacientes (56,52%) sintomas ósseos (dores óssea ou muscular e fraqueza muscular). A osteoporose é uma manifestação comum do HPTP em pacientes sintomáticos. Os níveis aumentados de PTH aumentam o *turnover* ósseo com reabsorção do osso cortical. Dois pacientes desta casuística foram admitidos com fratura patológica do colo do fêmur. Mudanças na estrutura óssea podem aumentar a possibilidade de fraturas traumática e nos casos mais avançados causar fratura patológica<sup>50</sup>. Quanto aos pacientes que realmente mostraram alterações no exame de densitometria óssea (DMO), sugerindo osteoporose ou osteopenia durante a investigação pré-operatória, tivemos 32 pacientes (73,7%). A Organização Mundial da Saúde define a osteopenia a partir de um exame de absorciometria de dupla energia por raio-x com um escore T entre -1,0 e -2,5 desvios padrão (DP), enquanto a osteoporose ocorre quando a DMO é menor que 2,5 DP (escore T de -2,5 DP).

Estudos epidemiológicos mostram que a maioria dos indivíduos portadores de HPTP tem um risco aumentado de fraturas vertebrais e em outros ossos nos pacientes sem tratamento por um período de até 10 anos antes da fratura, devido as mudanças na estrutura óssea<sup>50</sup>. O risco de fratura nos pacientes com HPTP está aumentado em 2 a 3 vezes, principalmente em vértebras pelve e antebraço<sup>51</sup>. Machado et al<sup>6</sup> descreve a osteoporose como a apresentação mais comum no HPTP, principalmente em sua forma sintomática. Os altos níveis de PTH alteram o *turnover* ósseo, o que causa a reabsorção com perda da cortical óssea. Tais alterações na microarquitetura na estrutura óssea resultam em maior propensão a fraturas traumáticas e patológicas. A coexistência frequente de deficiência de vitamina D nesses pacientes também podem contribuir para uma DMO diminuída. Shinjo et al.<sup>43</sup> mostrou, em um estudo com 21 pacientes ambulatoriais portadores

de HPTP, que 66,6% apresentavam osteoporose e 23,8% osteopenia. Nosso estudo considerou as duas afecções (osteopenia e osteoporose) como “alterações na DMO” e a incidência (73,3%) foi próxima ao valor do estudo deste autor, confirmando relatos da literatura sobre a osteoporose ser um afecção tão comum no HPTP <sup>6</sup>.

As anormalidades cardiovasculares costumavam ser vistas regularmente quando HPTP era descoberto tardiamente (forma sintomática) e hoje já não são tão prevalentes, segundo Bilezikian *et al* <sup>9 e 10</sup>. No entanto, a avaliação mais específica e cuidadosa dos pacientes HPTP, mesmo sem sintomas cardiovasculares clássicos, pode mostrar calcificação valvar, disfunção endotelial e hipertrofia de ventrículo esquerdo. No nosso estudo, 8 pacientes (17,4%) apresentavam queixa de dor no peito, arritmias ou cansaço a médios esforços. A literatura associa níveis de cálcio > 11,2mg/dl com risco aumentado de mortalidade por eventos cardiovasculares. Nessa casuística a média dos valores do cálcio foi de 11,84 para adenoma, 10,68 para hiperplasia e 13,3 para carcinoma valores superiores na maioria dos casos a 11,2mg/dl. Podemos inferir que a maioria dos paciente deve apresentar lesões cardiovasculares relacionadas ao HPTP não detectadas <sup>52</sup>. Por outro lado Yu *et al*. observou que o risco cardiovascular está mais associado com aumento dos níveis de PTH que ao nível do cálcio sérico <sup>53</sup>.

Sete pacientes (15,9%) eram portadores de doença arterial crônica e 27 (61,3%) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica crônica. Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial <sup>44</sup> é frequente a incidência de hipertensão arterial sistêmica em pacientes portadores de HPTP, com prevalência de 10 até 70%. As causas que levam esse aumento da pressão arterial na doença é multifatorial e envolve desde o acometimento renal até alterações cardiovasculares. Evidências mostram que existe uma melhora das doenças cardiovasculares em todos os pacientes após a realização da cirurgia e redução dos níveis de cálcio sérico <sup>53</sup>.

As paratireoides estão geralmente localizadas nos quatro pólos da glândula tireoide, entretanto, as glândulas podem estar localizadas em outros sítios, o que pode dificultar muito o procedimento cirúrgico. Desta forma, a utilização de exames de imagem pré-operatórios é fundamental para o sucesso do procedimento. Os

métodos mais empregados são a ultrassonografia e a cintilografia de paratireoide. Na rotina ambulatorial solicitamos primeiro a USG e depois a cintilografia. Na maioria dos casos o exame não possibilitou identificar a paratireoide doente. A literatura <sup>6 e 45</sup> relata sensibilidade entre 76-87% com um valor preditivo de 93-97% e uma acurácia diagnóstica de 88%. Os resultados encontrados nesse serviço médico estão bem distantes destes números, embora todos os pacientes foram encaminhados para a realização do exame. Atribuímos o número baixo de acertos a falta de um radiologista especializado em ultrassonografia de paratireoides. A sensibilidade do método é examinador dependente <sup>53</sup>. Nosso estudo mostrou uma superioridade importante da cintilografia sobre a ultrassonografia (USG) de paratireoides: dez pacientes (21,7%) tiveram USG positiva, enquanto em 36 pacientes (81,8%) a cintilografia detectou a glândula acometida. Fava *et al* <sup>45</sup>, relatam que a ultrassonografia é uma das principais modalidades de imagem, uma vez que se trata de um exame de baixo custo e fácil acesso. No entanto, é operador dependente e necessita de um conhecimento profundo da anatomia cervical. Seu estudo, mostrou que a USG apresentou uma sensibilidade de 63%, especificidade de 98%, valor preditivo positivo de 90% e valor preditivo negativo de 89%. Machado *et al* <sup>6</sup> acrescenta que tal exame também é importante no auxílio da detecção de doenças tireoidianas que podem estar associadas aos casos de hiperparatireoidismo em cerca de 20 a 30%.

A cintilografia, realizada com TC<sup>99</sup>-sestambi, por sua vez, se mostra superior a USG, no entanto é um exame com maior custo e menos acessível. Fava *et al* <sup>45</sup> mostrou em seu estudo, uma sensibilidade de 86%, especificidade de 99%, valor preditivo positivo de 96% e valor preditivo negativo de 95% com esse método. Machado *et al* <sup>6</sup> defende que tal exame sozinho fornece poucos detalhes anatômicos e muitas vezes deve ser associado a USG, Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância magnética (RNM). Os autores concordam que a cintilografia é o melhor exame, por apresentar melhor sensibilidade e especificidade para localização de adenoma de paratireoides, em concordância com os dados obtidos em nossa pesquisa. Nesta casuística, a cintilografia possibilitou a detecção da glândula doente em 36 pacientes (81,8%). A cintilografia de paratireoide com TC<sup>99</sup>-sestambi é muito sensível (90%) e tem uma acurácia alta (97,2%) em HPTP com excelentes

resultados <sup>45</sup>. Entretanto, as condições que possibilitam um exame positivo são adenomas de paratireoide maiores que 1,8cm e níveis de cálcio maiores que 1,49mmol/l. A positividade da casuística está próxima a da literatura, o que possibilitou encontrar a glândula a ser removida na cirurgia após sua localização no exame de imagem em 31 pacientes (67,4%). Nos casos onde a cintilografia não encontrou a paratireoide aumentada, foi realizada a exploração cirúrgica bilateral buscando encontrar a glândula doente. Em alguns casos onde o exame de imagem estava negativo, ocorreu a necessidade de retirar mais de uma glândula por dúvida diagnóstica durante a exploração cirúrgica. Nos últimos dois anos após a utilização de um Spect-CT, observou-se uma melhora na qualidade do exame por este possibilitar associação da cintilografia a uma tomografia computadorizada o que aumenta a sensibilidade do exame. A realização de um tomografia computadorizada com emissão de fótons (SPECT) isolada ou em combinação com uma tomografia computadorizada (CT) com uso de baixa dose, aumenta a possibilidade de localizar a lesão da paratireoide. Esta combinação é superior ao uso das técnicas isoladas. Adenomas muito pequenos são a causa mais frequente de falso negativo na cintilografia. O volume médio de glândula normal detectada relatado pela literatura é de 3,5cm<sup>3</sup>, enquanto o volume médio de glândulas não identificadas é de 1,4cm<sup>3</sup>. A sensibilidade do diagnóstico também depende da vascularização do adenoma, da sua perfusão e da densidade celular. A junção do SPECT com CT é realizada de forma rotineira nos países desenvolvidos com sensibilidade de 79% e valor positivo preditivo de 91% <sup>52</sup>.

Pacientes com HPTP sintomáticos como assintomáticos que apresentam critérios clínicos de indicação cirúrgica devem ser aconselhados a serem submetidos a paratireoidectomia (Ptx). Na presença de uma contra-indicação por comorbidades com risco cirúrgico elevado, deve ser discutido com o paciente sobre optar ou não pelo procedimento. Os índices de sucesso são superiores a 95% com baixo índice de complicações (<1-3%) <sup>30</sup>. Nessa casuística observamos que dois pacientes (4,3%) apresentaram paralisia transitória de pregas vocais logo após a cirurgia e nenhum evoluiu com hematoma de ferida operatória. Segundo Kunstman & Udelsman <sup>55</sup> as complicações pós-operatórias são semelhantes nos diferentes tipos de abordagem (exploração bilateral e cirurgia seletiva, aberta ou minimamente

invasiva) e as mais comuns incluem: lesão do nervo laríngeo recorrente, hematoma e hipocalcemia pós-operatória. Em centros experientes, as lesões do nervo laríngeo recorrente registraram-se em 0,99% e 0,77%, e a hipocalcemia em 0,49% e 0,10% dos pacientes submetidos a exploração bilateral e exploração seletiva respectivamente (achados estatisticamente não significativos) <sup>33</sup>.

A paratireoidectomia total é mais preconizada no tratamento de HPT secundário ou terciário. A paratireoidectomia total com auto-implante é também realizada em casos de HPT com doença multiglandular. Em nossa pesquisa apenas três pacientes com hiperplasia (6,52%) necessitaram de auto-implante. Gonçalves *et al.* <sup>8</sup> acompanharam 304 pacientes com doença multiglandular que foram submetidos a cirurgia conservadora com remoção apenas das glândulas aumentadas sem realizar biópsia das outras e observaram poucas recidivas. Destacaram em seu trabalho que em cerca de 5% dos casos de HPT foi necessário nova cirurgia e 95% se curaram no primeiro procedimento cirúrgico. Nessa casuística observamos que quatro pacientes (8,9%) evoluíram com fome óssea após a cirurgia e oito pacientes (17,78%) mantiveram PTH em níveis elevados. Desses, apenas cinco pacientes (10,6%) necessitaram de nova abordagem cirúrgica devido a recidiva do HPT, o que nos mostra um índice de sucesso da primeira abordagem de 89,4%, que está compatível com a literatura sobre o tema <sup>8</sup>. Três pacientes do nosso estudo permaneceram em tratamento clínico com bom controle da doença, não sendo necessária a reabordagem.

Pacientes com HPT sintomáticos como assintomáticos que apresentam critérios clínicos de indicação cirúrgica devem ser aconselhados a serem submetidos a paratireoidectomia (PTx). Na presença de uma contra-indicação por comorbidades com risco cirúrgico elevado, deve ser discutido com o paciente sobre optar ou não pelo procedimento. Os índices de sucesso são superiores a 95% com baixo índice de complicações (<1-3%) <sup>30</sup>.

Em nossa pesquisa, dois pacientes (4,3%) apresentaram paralisia transitória de pregas vocais após a cirurgia. Não tivemos casos de paralisia definitiva nessa amostra, embora a incidência na literatura seja baixa <sup>33</sup>. Alguns pacientes podem

evoluir com PTH um pouco elevado devido a deficiência de vitamina D <sup>2</sup>. A hipocalcemia pós-operatória permanente é pouco frequente e tem como fatores de risco: exploração bilateral, cirurgia prévia do pescoço, tireoidectomia simultânea, peso do adenoma e nível de PTH pré-operatório elevado. Um decréscimo superior a 85% no nível do PTH está associado a um maior risco de hipocalcemia pós-operatória <sup>56</sup>.

Encontramos nos exames anatomopatológicos: adenoma de paratireoide em 30 pacientes (66,7%), hiperplasia glandular em 10 (23,3%) e em quatro (8,9%) carcinoma de paratireoide. A doença mais comum que causa HPTP é o adenoma, e segundo dados da literatura um adenoma representa 80% dos casos <sup>3</sup>, nessa casuística tivemos 66,7%. O adenoma é tumor benigno constituído de uma proliferação encapsuladas de funcionamento autônomo constituído de células principais ou oncócíticas. Nessa casuística encontramos uma proporção maior de hiperplasia de 23,3%, superior as descrições da literatura. A hiperplasia de paratireoide é definida como proliferação benigna uniforme de células do parênquima de todas paratireoides. Acomete as quatro glândulas paratireoide (doença multiglandular) em cerca de 5 a 15% dos casos de HPTP e está mais relacionada às desordens genéticas <sup>6</sup>. Encontramos também, em nosso estudo, uma proporção maior de carcinomas (8,9%) em relação ao que é descrito na literatura. Autores defendem que se trata se uma afecção rara e é representada na maior parte das casuísticas como um diagnóstico raro em cerca de 1% dos casos de HPTP <sup>53</sup>. O diagnóstico de carcinoma de paratireoide é difícil e deve ser realizado por patologista experiente nas patologias da tireoide e paratireoide. O hospital é terciário e dispõe de médicos patologistas especializados nas doença da paratireoide o que possibilita uma maior concentração e maior detecção de patologias raras como o carcinoma da paratireoide. No diagnóstico do carcinoma é fundamental identificar invasão vascular e de estruturas adjacentes. Muitas vezes apenas a presença de metástase possibilita o diagnóstico de malignidade. Em geral, a presença de células atípicas, inúmeras mitoses e núcleos aberrantes são aspectos encontrados no carcinoma <sup>8</sup>.

## Análise univariada

Observamos na análise dos resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios em casos carcinoma de paratireoide que existe significância estatística quando comparado a grupo dos adenomas e das hiperplasias. A média dos valores do cálcio 13,32mg/dl, do PTH de 1385,5 e da creatinina de 2,08mg/dl foram consideravelmente mais altos com valores de p em comparação com outros resultados ( $p= 0,03$ ,  $p=0,01$  e  $p<0,001$ ). Estes resultados são compatíveis com valores descritos literatura. Embora o carcinoma represente em muitas séries de casos 1% dos HPT, está descrito que se apresenta com hipercalcemia grave e níveis de PTH maior que 500 pg/ml. É frequente o relato da diminuição da função renal nesse casos devido a importante hipercalcemia <sup>6</sup>. Nos casos de hiperplasia e adenoma tais valores não tiveram relações significantes. Isso se deve ao fato de que nos casos de carcinoma de paratireoide os valores de Ca e PTH são representativamente maiores no pré-operatório e a creatinina geralmente está relacionada a um aumento da creatinina por disfunções renais associadas. Bilezikian <sup>10</sup> descreve que a apresentação típica do carcinoma de paratireoide é um pouco diferente da apresentada pelo paciente portador de doença leve: cálcio sérico com valores muito altos (geralmente maiores que 14mg/dL), e PTH extremamente elevado (cerca de 20 vezes o valor normal).

Na comparação dos exames pré e pós-operatórios isolados obtivemos significância nos valores do Ca, PTH, Alb e P. Esse fato era o esperado e mostra que a cirurgia é a uma modalidade de tratamento curativo e após a retirada da glândula doente os valores devem retornar a normalidade. Marocci & Cetani <sup>20</sup> consideram sucesso cirúrgico quando existe normalização imediata dos níveis séricos de PTH e dos níveis séricos de cálcio e Ca urinário e aumento gradual dos índices de densidade mineral óssea (mais de 10%).

Comparamos o tamanho da glândula no anatomopatológico com os sintomas na possibilidade de relacionar glândula doente com dimensões maiores com sintomas mais exacerbados. No entanto, essa relação não mostrou

significância, o que nos sugere que os sintomas são independentes ao tamanho da glândula. Cerca de 14,71% dos pacientes apresentavam tamanho maior que 5cm, estando a maioria na faixa de 2cm ou menos.

A análise univariada dos sintomas apresentados pelos pacientes em relação ao resultado do anátomopatológico mostrou que apenas nos casos de carcinoma houve significância estatística nos dos sintomas renais ( $p:0,02$ ). Pacientes com carcinoma da paratireoide geralmente apresentam hipercalcemia severa acima 14-15mg/dl e ou manifestações sistêmicas relacionadas ao nível muito elevado do PTH que causam nefrolitíase, insuficiência renal e doença óssea importante. Desta forma, a significância estatística entre os sintomas renais e carcinoma encontrada nesta casuística é compatível com os relatos da literatura <sup>6, 58 e 59</sup>.

Neste estudo avaliamos a casuística de pacientes portadores de HPTP que foram submetidos a tratamento cirúrgico e acompanhados em um hospital público onde observamos que a maioria era sintomática. O HPTP é uma doença que leva a uma redução da expectativa de vida dos pacientes. Esperamos contribuir para um melhor diagnóstico, acompanhamento e tratamento cirúrgico dos novos pacientes. Os dados encontrados podem servir também de argumento para uma melhoria na indicação dos exames complementares e possibilitar um aumento da positividade dos mesmos. A localização da glândula doente, mais frequentemente nos casos de adenoma, permite uma significativa redução na morbidade da cirurgia. A paratireoidectomia é o tratamento mais aceito para o HPTP e seu objetivo é sempre alcançar um resultado satisfatório e sem complicações. A elaboração do "Protocolo para seguimento ambulatorial de pacientes com HPTP" a ser implantado no HCFMB permitirá maior organização dos dados para uma melhora no tratamento destes pacientes.

## 8. CONCLUSÃO:

A paratireoidectomia é um procedimento seguro para o tratamento do hiperparatireoidismo primário com elevadas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações.

A normalização dos níveis de PTH, cálcio e fósforo possibilitam a diminuição da agressão osteoarticular e renal confirmam a efetividade da cirurgia no tratamento do hiperparatireoidismo primário.

A cintilografia de paratireoides permite identificar a glândula doente na maioria dos adenomas.

## REFERÊNCIAS:

1. Heath H, David A. Primary Hyperparathyroidism: Clinical Presentation and Factors Influencing Clinical Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 18(3), 631 – 646.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266-81.
3. Silverberg S.J., Bilezikian JP. Clinical presentation of the hyperparathyroidism in the United States. In: Marcus R, Levine MA, Eds. *The Hyperparathyroid*. New York, USA. Academic Press, 2001, 349-93.
4. Heath, H, Hodgson, SF, & Kennedy, MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*. 1980 Jan 24;302(4):189-93.
5. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1–7.
6. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North AM*. 2019. Aug; 99 (4): 649-666.
7. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122–1129.
8. Gonçalves MDC, Rodrigues ASS. Cirurgia do hiperparatireoidismo. *Ver Col BrasCir* 2002;29:166-76.
9. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism, *J Clin Endocrinol. Metab*. 2018. Nov; 103(11): 3993-4004.
10. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, & Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2018; 391(10116): 168–178.
11. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Wang M, Taylor EM. Physical Activity and the Risk of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. Abr; 101(4): 1590-1597.
12. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A Prospective Study of Hyperparathyroidism in Individuals Exposed to Radiation in Childhood. *JAMA*. 1990;264(5):581–584.
13. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton L J, Wermers RA. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. Mar; 101(3): 1166–1173.
14. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increase bone formation of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*. 1999;[104\(4\)](#):439-446.
15. Gracitelli MEC, Vidoris AAC, Luba R, Lazaretti-Castro M. Paratormônio e osteoporose: encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002. Jun; 46(3): 215-220.
16. Fraser WV, Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009, 374: 145-58.
17. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci CJ, Bandeira, F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016. May; 19(2): 16033.

18. Goltzman D in The Parathyroids. Basic and Clinical concepts (eds. Bilezikian, JP et al). Academic Press, 2015. 139-152.
19. Carpinteri R, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33(7): 16-21.
20. Marcocci, C & Cetani, F. Primary hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2011; 365(25): 2389-2397.
21. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):553–561.
22. Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2017;58(2):380–385.
23. Malaschi M, Ponzetto M, Romin R, Cerrato P, Gengemi D, Neuropsychologic symptoms of primary hyperparathyroidism in the elderly. Report of a clinical case. *Minerva Endocrinol.* 1994. 19 (4): 169-74.
24. Cunha PA, Vilela JR, Carvalho CM, Barbosa VE, Nascimento PD, Purisch SP, Victor C. Avaliação da cintilografia com tecnécio 99-sestambi como método de localização no hiperparatiroidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1998. 42(5):374-9.
25. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with <sup>99m</sup>technetium sestamibi scintigraphy. *Clinical Endocrinology*, 2002; 57: 241-249.
26. Bentrem D J, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is Preoperative Investigation of the Thyroid Justified in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Hyperparathyroidism? *Thyroid.* 2002; 12(12): 1109–1112.
27. Pappu S, Donovan P, Cheng D, Udelsman R. Sestamibi Scans Are Not All Created Equally. *Arch Surg.* 2005;140(4):383–386.
28. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R., Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. Mar; 98(3): 902-912.
29. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395, 73
30. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, Tonelli F. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Oct. 99(10): 3595-3606.
31. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery* 2011; 29:451-8.
32. Seybt MW, Terris DJ. Minimally Invasive Thyroid and Parathyroid Surgery: Where Are We Now and Where Are We Going? *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2010; 43(2), 375–380.
33. Estevinho AC, Taveira-Gomes A. Tratamento cirúrgico do hiperparatiroidismo primário não familiar. *Rev. Port. Cir.* 2014. Set; 30: 27-38.
34. Kassem M, Zhang X, Brask S, Erlksen EF, Mosekilde L, Kruse TA. Familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 1994; 41: 415-420.

35. Nilsson I. Primary Hyperparathyroidism - Should Surgery be Performed on all Patients? Current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med.* 2019. Feb; 285(2):149-164.
36. Vignali E, Cetani F, Chiavistelli S, Meola A, Saponaro F, Centoni R, Marcocci C. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy. *Endocrine connections.* 2015; 4(3): 172–178.
37. Hauser M, Siegrist M, Keller I, Hofstetter W. Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates – A transcriptome analysis. *Bone.* 2018;112, 107–119.
38. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Oct; 99(10): 3607–3618.
39. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott- Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013; 95:523–28.
40. Bandeira F, Caldas G, Griz L. Projeto Diretrizes AMB – Hiperparatireoidismo Primário. *Socied Bras Endocrinol Metabol.* 2006.
41. Moulin et al. Hiperparatireoidismo Primário Familiar Isolado – Análise e descrição de uma família com seis casos índices. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(9).
42. Hoff AO & Hauache OM. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das doenças associadas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 49(5).
43. Shinjo SK, Pereira RMR, Borssato AGF, Kochen JAL. Manifestações musculoesqueléticas no hiperparatireoidismo primário. *Rev Bras Reumatol.* 2009; 49(6):703-11.
44. Diretriz Brasileira de Hipertensão VI. Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária. *J Bras Nefrol.* 2010; 32(1):44-53.
45. Fava AS, Reis TG, Ribas MH, Nascimento CP, Lehn CN. Análise da efetividade de três métodos – ressonância magnética, ultrassonografia e cintilografia com 99m-TC-MIBI - na localização pré-operatória da paratireoide em pacientes com hiperparatireoidismo primário. *Rev Bras Cir Cabeça e Pescoço.* 2010; 39(2):96-98.
46. Sudhaker R. Epidemiology of the parathyroid disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018; 32:773-780.
47. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 714:485–93.
48. Abood A, Vestergaard P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J* 2013; 60(2):A4567.
49. Hauache OM, Amarante ECJ, Mendoza B et al. Análise clínica, laboratorial e achados cirúrgicos de 28 casos de hiperparatireoidismo primário. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1995; 39:157-16.
50. Mazzuoli GF, D’Erasmus E, Pisani D. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis. *Aging* 1998; 10(3):225-3.

51. Khosla S, Melton J. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17(2):103–107.
52. Khan AA et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 28:1-1.
53. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79:27-34.
54. Zanolico KA, Yeh MW. Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017;46;87–104.
55. Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Advances in Surgery*. 2012;46:171-89.
56. Crea N, Pata G, Casella C, Cappelli C, Salerni B. Predictive factors for postoperative severe hypocalcaemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *The American Surgeon*. 2012 Mar;78(3):352-8.
57. Bandeira F, Griz L, Caldas G, Macedo G, Bandeira C. Characteristics of primary hyperparathyroidism in one Institution in Northeast Brazil. *Bone* 1998;5(suppl):380.
58. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2006;18:16–22.
59. Lee YS, Hong SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Chang HS, et al. Parathyroid carcinoma: a 16-year experience in a single institution. *Endocr J* 2010;57:493–7.
60. Bandeira et al. Primary Hyperparathyroidism in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50/4:657-663.
61. Spivacow FR, Martinez C, Polonsky A. Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution. *Medicina* 2010; 70: 408–14.

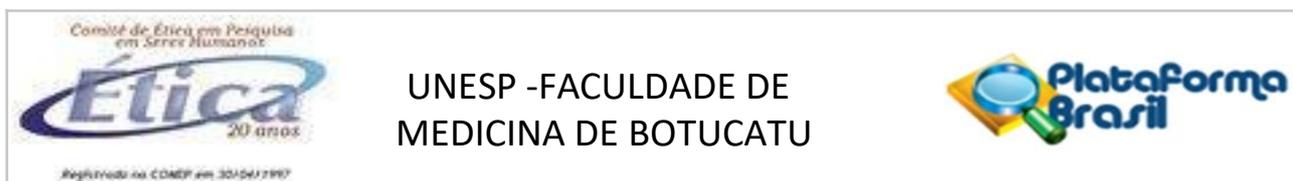


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



## ANEXOS

## ANEXO I: Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tratamento Cirúrgico do Hiperparatireoidismo Secundário na Doença Renal Crônica.

**Pesquisador:** CLAUDIA MENDONCA

**XAVIER Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 89880918.1.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia e de CCP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.698.165

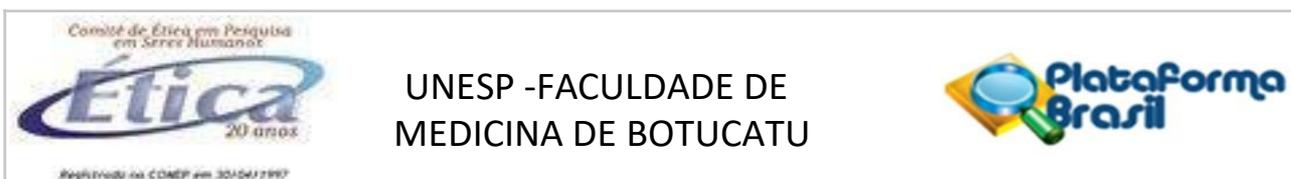
#### Apresentação do Projeto:

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é caracterizado por aumento da produção de paratormônio e hipercalcemia, decorrente do acometimento de glândula paratireoide. O tratamento definitivo do HPTP é cirúrgico. Os benefícios incluem melhora na função vascular e cardíaca e redução da recorrência da litíase renal. Por outro lado, existe controvérsia em quando indicar a cirurgia e se pacientes acima de setenta anos se beneficiam da cirurgia. Desta forma, devido a grande controvérsia na indicação, resultados e recidivas, resolvemos avaliar os pacientes submetidos a cirurgia para tratamento do HPTP.

Serão coletados dados dos prontuários de 50 pacientes que foram submetidos à Paratireoidectomia para tratamento de hiperparatireoidismo primário no Hospital de Clínicas de Botucatu – Faculdade de Medicina de Botucatu. Serão coletados dados das

variáveis: idade, sexo, sintomas, dados do exame físico, resultados de exames laboratoriais e de imagem, exame histopatológico e evolução clínica dos indivíduos. Os dados a serem coletados serão os parâmetros para a indicação cirúrgica ou tratamento clínico (níveis de cálcio, fosforo, PTH, proteínas totais e frações, hemograma), as complicações da cirurgia (infecção, seroma, sangramento, hematoma e paralisia de laringe e

hipoparatiroidismo), complicações cardio-vasculares e melhora dos sintomas clínicos (dor, fadiga e inapetência), necessidade de re-operação para tratamento de complicações e o tempo de



permanência hospitalar. Serão excluídos pacientes com histórico prévio de radioterapia ou cirurgia para tratamento de neoplasias das vias aerodigestórias superiores e pacientes com antecedentes de cirurgia de paratireóides.

### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

O objetivo do presente estudo é avaliar retrospectivamente os pacientes submetidos à paratireoidectomia no Hospital de Clínicas de Botucatu no período de 1998 a 2018, para tratamento de hiperparatiroidismo primário (HPTP); analisando indicações, exploração clínica pré-operatória, resultados, complicações, evolução clínico-laboratorial e recorrência da doença.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Como se trata de um projeto retrospectivo de análise de prontuários, não haverá riscos.

Benefícios:

Analisar as indicações, exploração clínica pré-operatória, resultados, complicações, evolução clinicolaboratorial e recorrência da doença.

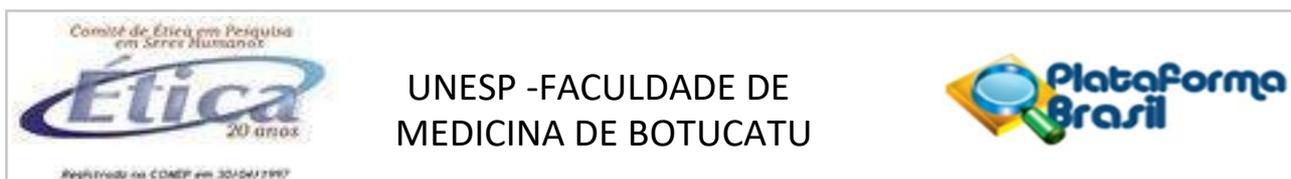
### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta título adequado, objetivos claros, metodologia bem descrita, critérios de inclusão e de exclusão, avaliação de riscos e benefícios. A pesquisa é relevante, e contribuirá com resultados quanto à indicação, resultados e recidivas da cirurgia para tratamento do HPTP.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: preenchida corretamente;
- Documento de Anuência Institucional da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB): anexado;
- Informações básicas do projeto e projeto completo: adequados e completos;
- TCLE: solicitada dispensa do TCLE, pois o estudo será retrospectivo e realizado por meio da análise de prontuários médicos de pacientes submetidos a paratireoidectomia no Hospital das Clínicas de Botucatu entre os anos de 1998 a 2018, dentre esses pacientes alguns não frequentam mais o Hospital, pois já finalizaram o tratamento.
- Cronograma de execução: programado para iniciar a coleta de dados em 1º de agosto de 2018.



Página 02 de

### Recomendações:

Após a realização do projeto de pesquisa, enviar o Relatório Final de Atividades via Plataforma Brasil.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 04 de junho de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu –  
**UNESP Este parecer foi elaborado baseado nos documentos  
abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1132935.pdf	16/05/2018 14:25:06		Aceito

Outros	anu_instuicao.pdf	16/05/2018 14:24:38	CLAUDIA MENDONCA	Aceito
Folha de Rosto	fol_ros.pdf	16/05/2018 14:23:21	CLAUDIA MENDONCA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_claudia.pdf	10/05/2018 09:23:04	CLAUDIA MENDONCA XAVIER	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 07 de Junho de 2018

---

**Assinado por: SILVANA ANDREA MOLINA LIMA (Coordenador)**

<b>Endereço:</b>	Chácara Butignolli , s/n		
<b>Bairro:</b>	Rubião Junior	<b>CEP:</b>	18.618-970
<b>UF:</b>	SP	<b>Município:</b>	BOTUCATU
<b>Telefone:</b>	(14)3880-1609	<b>E-mail:</b>	cep@fmb.unesp.br

ANEXO II: Retificação do título

**MUDANÇA DE TÍTULO**

**PROJETO DE PESQUISA COM OBJETIVO ACADÊMICO**

- Pós Doutorado
- Tese Doutorado
- Dissertação de Mestrado
- Trabalho Científico
- Outros

Especificar: \_\_\_\_\_

**Aluno:** Cláudia Mendonça Xavier

**Orientador:** Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

**Data da emissão da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética:** 07/06/2018

**Título Inicial:** Tratamento Cirúrgico do Hiperparatireoidismo Secundário na Doença Renal Crônica.

**Título Final (alterado):** Tratamento Cirúrgico do Hiperparatireoidismo Primário.

Declaro que após emissão da aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética, não houve alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico.

Botucatu, 07 de novembro de 2018.

*Cláudia Mendonça Xavier*  
Assinatura do Aluno

*José Vicente Tagliarini*  
Assinatura do Orientador

### ANEXO III: Dados coletados na planilha EXCEL

- Nome
- Número do Registro
- Ano da 1ª consulta
- Ano da última consulta
- Sexo
- Data de Nascimento
- Data da cirurgia
- Idade atual e idade na cirurgia
- Queixas pré-operatórias
- Sintomas renais (litíase)
- Sintomas ósseos (osteopenia/osteoporose)
- Sintomas cardiovasculares ( cansaço, dor no peito)
- Se possui ultrassom (tireoide / paratireoide)
- Se US paratireoide identificou a paratireoide acometida
- Se possui cintilografia (paratireoide)
- Se cintilografia identificou a paratireoide acometida
- Tipo de cirurgia
- Nº de glândulas removidas na cirurgia
- Se foi realizado autoimplante de paratireoide
- Exames laboratoriais pré e pós-operatórios ( Ca ur, Ca, P, Mg, PTH, Alb, Ur e Cr).
- Resultado do Anatomo-patológico
- Tamanho da glândula no AP
- Sintomas pós-operatórios
- Comorbidades (HAS, DAC, DRC)
- Complicações pós-operatórias ( fome óssea, hipocalcemia, hematoma, paralisia de pregas vocais, necessidade de reabordagem).

ANEXO IV: Tabelas descritivas dos dados da pesquisa

PACIENTE	SEXO	IDADE	LITÍASE RENAL	OSTEOPOROS E / OSTEOPENIA	ANATOMATOLÓGICO	COMPLICAÇÕES	US +	CINTILOGRAFI A +
1	F	80	Não	Sim	Adenoma	manteve HPT	Não	Sim
2	M	71	Não	Não	Adenoma	não	Não	Sim
3	F	68	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
4	F	80	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
5	F	53	Sim	Não	Adenoma	não	Não	Não
6	F	59	Não	Sim	Adenoma	manteve HPT	Não	Sim
7	F	36	Sim	Não	Adenoma	paralisia de PPVV	Sim	Sim
8	F	55	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Não
9	F	80	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
10	F	79	Não	Não	Adenoma	não	Sim	Sim
11	F	71	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
12	F	81	Não	Sim	Adenoma	não	Sim	Sim
13	M	70	Sim	Sim	Adenoma	manteve HPT	Não	Sim
14	F	34	Não	Não	Adenoma	não	Não	Sim
15	M	49	Sim	Sim	Adenoma	manteve HPT	Não	Sim
16	M	70	Sim	Sim	Hiperplasia	manteve HPT	Não	Não
17	F	92	Sim	Não	Adenoma	não	Sim	Não
18	M	60	Sim	Sim	Adenoma	hipocalcemia	Sim	Sim
19	F	86	Não	Não	Adenoma	hipocalcemia	Sim	Sim
20	F	86	Não	Sim	Adenoma	hipocalcemia	Não	Sim
21	F	71	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
22	M	56	Não	Não	Adenoma	não	Não	Não
23	M	94	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
24	F	59	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Não
25	F	69	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
26	F	70	Não	Sim	Adenoma	hipocalcemia	Não	Sim
27	M	89	Não	Sim	Hiperplasia	manteve HPT	Não	Sim
28	F	74	Não	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
29	F	65	Sim	Sim	Carcinoma	não	Não	Sim
30	F	54	Não	Não	Adenoma	paralisia de PPVV	Sim	Sim
31	F	72	Não	Sim	Hiperplasia	não	Não	Não
32	F	83	Não	Sim	Hiperplasia	não	Não	Sim
33	F	81	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
34	M	22	Sim	Não	Hiperplasia	hipocalcemia	Não	Sim
35	F	67	Não	Sim	Hiperplasia	não	Não	Sim
36	F	77	Não	Não	Adenoma	não	Não	Sim

37	F	71	Sim	Sim	Hiperplasia	hipocalcemia	Não	Não
38	F	60	Sim	Sim	Hiperplasia	não	Sim	Sim
39	F	96	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
40	F	64	Sim	Sim	Adenoma	manteve HPT	Não	Sim
41	F	71	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Não
42	F	78	Sim	Sim	Adenoma	não	Não	Sim
43	F	61	Não	Não	Hiperplasia	hipocalcemia	Sim	Sim
44	F	60	Sim	Sim	Carcinoma	hipocalcemia	Sim	Sim
45	F	55	Não	Não	Carcinoma	hipocalcemia	Não	Sim
46	F	65	Sim	Sim	Carcinoma	não	Não	Não
47	F	37	Não	Não	Hiperplasia	não	Não	Sim

The MEANS Procedure

Variable	Label	Mean	Std Dev	N	Median	Minimum	Maximum
idade	idade	68.23	19.12	47	71.42	0.83	104.30
Ca_ur_pre	Ca_ur_pre	284.98	120.19	25	296.40	15.00	494.00
Ca_Pre	Ca_Pre	11.60	1.72	44	11.00	9.70	19.10
Ca_pre_corrigido	Ca_pre_corrigido	11.67	1.79	44	11.15	9.38	18.54
Ca_Pos	Ca_Pos	9.19	0.90	44	8.95	7.50	11.70
Ca_pos_corrigido	Ca_pos_corrigido	9.51	1.09	44	9.37	7.56	12.90
P_Pre	P_Pre	3.06	0.74	43	3.00	1.40	4.40
P_pos	P_pos	3.56	0.75	43	3.50	1.50	5.00
Mg_Pre	Mg_Pre	2.01	0.28	42	2.10	1.40	2.40
Mg_pos	Mg_pos	1.95	0.29	43	2.00	1.30	2.50
ALB_pre	ALB_pre	3.99	0.52	43	4.00	2.40	4.90
ALBpos	ALBpos	3.78	0.66	42	4.00	2.10	4.80
PTHpre	PTHpre	436.97	666.08	44	173.00	48.00	3000.00
PTHpos	PTHpos	63.48	72.49	43	46.10	1.20	452.00
Ureia_pre_Ptx	Ureia_pre_Ptx	38.68	15.14	41	35.00	11.00	76.00
Creatinina_pre_Ptx	Creatinina_pre_Ptx	2.20	7.20	41	0.80	0.40	47.00
ano1consulta	ano1consulta	2009.76	5.58	45	2011.00	1997.00	2018.00
Ano_ultconsulta	Ano_ultconsulta	2016.00	4.45	41	2018.00	2003.00	2019.00

## ANEXO V: Protocolo para seguimento ambulatorial de pacientes com HPTP

Nome: \_\_\_\_\_

Número do Registro do Hospital: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Cidade onde reside: \_\_\_\_\_

Idade atual: \_\_\_\_\_

Data da primeira consulta: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Data da última consula: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Diagnóstico de HPTP:  Sintomas  Exames laboratoriais

Sintomas:  Dores ósseas / musculares  Fraqueza em membros  Cãimbra  Parestesia  
 Cólica renal  Oligúria  Poliúria  Disúria  
 Sintomas inespecíficos: adinamia, dores difusas, desânimo  
 Outros: \_\_\_\_\_

Sinais:  Osteopenia  Osteoporose  Fraturas patológicas  Aterações radiológicas  
 Nefrolitíase  Nódulos tireoideanos  Arritmias cardíacas  Dor torácica  
 Outros: \_\_\_\_\_

Comorbidades :  HAS (hipertensão arterial sistêmica)  DAC (doença arterial coronariana)  
 Hipotireoidismo  Hipertireoidismo  DRC (doença renal crônica)  
 Outros: \_\_\_\_\_

Exames de imagem: ▪ US Paratireoide:  Sim  Não Resultado: \_\_\_\_\_  
 ▪ Cintilografia de Paratireoide:  Sim  Não Resultado: \_\_\_\_\_  
 ▪ TC ou RNM cervical:  Sim  Não Resultado: \_\_\_\_\_  
 ▪ Rx fêmur / bacia:  Sim  Não Resultado: \_\_\_\_\_

Cirurgia (PTX):  Parcial  Total  Com autoimplante  Com hemi ou tireoidectomia total  
 Data da cirurgia: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Anatomopatológico: ▪ Resultado:  Adenoma  Hiperplasia  Carcinoma  
 ▪ Número de glândulas:  1  2  3  4  
 ▪ Peso / Tamanho das glândulas: \_\_\_\_\_

Exames laboratoriais: ▪ Pré-operatórios (3 dosagens)

	DATA:	DATA:	DATA:
Cálcio urinário			
Cálcio sérico corrigido			
Fósforo			
Magnésio			
PTH			
Albumina			
T4L			
TSH			
Creatinina			
Ureia			

Exames laboratoriais: ▪ Pós-operatórios

	DATA:	DATA:	DATA:
Cálcio urinário			
Cálcio sérico corrigido			
Fósforo			
Magnésio			
PTH			
Albumina			
T4L			
TSH			
Creatinina			
Ureia			

Complicações pós-operatórias:  Hipocalcemia  Fome óssea  Manteve hipercalcemia  
 Manteve PTH elevado  Paralisia de pregas vocais  
 Hematoma da ferida operatória  Infecção da ferida operatória

Reabordagem cirúrgica:  Sim  Não Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_