



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow
em Endocrinologia em Oncologia**

DANIELE ARAUJO DE AZEREDO COUTINHO

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
SUBMETIDOS À PARATIREOIDECTOMIA NO INCA (RJ, BRASIL) NO PERÍODO
DE JANEIRO 1998 ATÉ MAIO 2022**

**Rio de Janeiro
2023**

DANIELE ARAUJO DE AZEREDO COUTINHO

**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
SUBMETIDOS À PARATIREOIDECTOMIA NO INCA (RJ, BRASIL) NO PERÍODO
DE JANEIRO 1998 ATÉ MAIO 2022**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia.

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Fernanda Vaisman e Prof. Dr. Daniel Bulzico.

Revisão: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2023

C871a Coutinho, Daniele Araujo de Azeredo.

A avaliação dos pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia no INCA (RJ, Brasil) no período de Janeiro 1998 até maio 2022. / Daniele Araujo de Azeredo Coutinho. – Rio de Janeiro, 2023.

41 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer, 2023.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Fernanda Vaisman.

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Bulzico.

Revisão: Prof^a. Dr^a. Shirley Burburan.

1. Neoplasias das Paratireoides. 2. Hiperparatireoidismo Primário. 3. Hormônio Paratireóideo. 4. Neoplasia Endócrina Múltipla. I. Vaisman, Fernanda (Orient.). II. Bulzico, Daniel (Coorient.). III. Burburan, Shirley (Rev.). IV. Instituto Nacional de Câncer. V. Título.

CDD 616. 994 445

Catálogo na fonte
Núcleo de Sistema Integrado de Bibliotecas / INCA
Kátia Simões CRB7/5952

DANIELE ARAUJO DE AZEREDO COUTINHO

Avaliação dos pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia no INCA (RJ, Brasil) no período de janeiro 1998 até maio 2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia.

Aprovada em: 01 de março de 2023.

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Fernanda Vaisman.

Prof. Dr. Daniel Alves Bulzico.

Prof^a. Dr^a. Rossana Corbo Ramalho de Mello.

Rio de Janeiro

2023

Dedico este trabalho aos portadores do hiperparatireoidismo primário operados no INCA, responsáveis pela minha motivação em realizar este projeto, ao meu marido Alessandro pelo incentivo e acolhimento nesta trajetória profissional e à minha filha Letícia, sendo a luz e a alegria, me impulsionando a prosseguir.

AGRADECIMENTOS

A Deus, a Nossa Senhora da Conceição, a Nossa Senhora Aparecida, a São Miguel Arcanjo, a São Jorge e a Meishu-Sama, dedico minha eterna gratidão, por iluminar toda minha trajetória profissional e de vida com colaboradores, que foram instrumentos de luz, para a execução e concretização desta monografia.

Ao meu marido Alessandro, aos meus pais (Siramis e Januário), aos meus irmãos (Alda e Pedro Henrique) e aos meus sobrinhos (Pedro Vitor, Gabriel e Mariana) pelo incentivo, acolhimento único, pessoal e intransferível, que somente a família e o lar proporcionam.

À minha filha Letícia, sendo a luz, a paz e a alegria, me impulsionando a prosseguir, superando desafios e ressignificando cada momento.

À Marinha do Brasil, em especial, a Clínica de Endocrinologia do Hospital Naval Marcílio Dias, pela confiança, paz e harmonia, envolvida por uma atmosfera saudável, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho, em especial à CF (Md) Cynara Higuchi.

Ao Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA, em especial à Professora Doutora Rossana Corbo Ramalho de Mello, por anos me receber com sua sabedoria, paciência e expertise em Endocrinologia Oncológica. Além de nos honrar, com sua inteligência e gosto pelo ensino, assim de forma altruísta, junto com sua equipe diferenciada, permitir que nascesse o Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA, divulgando preciosos conhecimentos para todos os médicos que carecem e desejam conhecer mais desse universo grandioso da Endocrinologia em Oncologia.

À Professora Doutora Fernanda Vaisman, minha orientadora, pelo convívio diário com instruções valiosas, talento e missão de vida em ministrar e divulgar respectivamente ensinamentos e obras, sendo indispensável sua participação na minha formação e na confecção desse trabalho.

Ao Professor Doutor Daniel Alves Bulzico pelas orientações e ensinamentos preciosos e aos mestres Paulo Alonso G. Alves Jr., Fernanda Accioly de Andrade e Marise Barreto por transmitirem seus inúmeros saberes.

À Professora Doutora Débora Vieira Soares, do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Antônio Pedro e do Departamento de Medicina Clínica da

Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF), pelo incentivo, apoio e orientações.

À Dr^a. Shirley Burburan, MD. PhD. da Coordenação de Ensino e Pesquisa do INCA, pelas aulas e à toda sua equipe pelas orientações na confecção do trabalho acadêmico.

Aos meus antecessores fellows de Endocrinologia em Oncologia, pelo incentivo, orientações e exemplos de comprometimento em divulgar a Endocrinologia em Oncologia por todo o Brasil com suas experiências adquiridas e com a educação continuada no tema Endocrinologia em Oncologia, servindo e acolhendo os pacientes e familiares que tanto necessitam desse suporte.

Em especial, a minha dupla, de Fellow em Endocrinologia em Oncologia, Simone Basso Locatelli pela empatia, parceria e estímulo.

Aos residentes de Endocrinologia e Metabologia, das diversas Universidades do Rio de Janeiro e São Paulo, que rodaram no ambulatório trazendo jovialidade, entusiasmo e conhecimento, tornando nosso ambulatório mais leve e prazeroso.

Aos funcionários do Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA, pela recepção atenciosa e solícita, exemplos de dedicação e cuidado com os pacientes oncológicos.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico do INCA pela pelo cuidado em separar os prontuários, fonte de pesquisa para a coleta de dados e confecção dessa monografia.

A todos que, direta e indiretamente, fizeram parte da minha evolução como pessoa humana e profissional médica.

“Não há educação sem amor. O amor implica luta contra o egoísmo. Quem não é capaz de amar os seres inacabados não pode educar”.

Paulo Freire

RESUMO

COUTINHO, Daniele Araujo de Azeredo. **Avaliação dos pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia no INCA (RJ, Brasil) no período de janeiro 1998 até maio 2022.** Trabalho de Conclusão de Curso (Aperfeiçoamento nos Moldes Fellow em Endocrinologia em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introdução: o hiperparatireoidismo primário (HPTP) é um distúrbio endócrino comum, tipicamente caracterizado por hipercalcemia e níveis elevados ou inapropriadamente normais do hormônio da paratireoide (HPT). O HPTP resulta da secreção autônoma e excessiva do HPT de uma ou mais glândulas paratireoides. O HPTP é benigno e causado por adenoma, na maioria dos casos. Os elementos essenciais para definir a natureza benigna ou maligna da paratireoide requerem informações clínicas juntamente com as peças cirúrgicas para avaliação patológica, além de elementos não essenciais como avaliação bioquímica pré-operatória e achados operatórios, auxiliando na definição dessa doença. **Objetivo:** descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HPTP operados no Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Método:** estudo epidemiológico observacional descritivo com desenho transversal retrospectivo de pacientes maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, submetidos à paratireoidectomia no INCA, cujas peças cirúrgicas e laudos histopatológicos estavam registradas pela Divisão de Patologia (DIPAT), além do registro bioquímico da elevação do HPT no pré-operatório, no período de janeiro de 1998 até maio 2022. **Resultados:** dos 28 prontuários avaliados, verificou-se que 78,6% dos pacientes eram do sexo feminino; relação mulher/homem de 3 a 4:1; a idade média foi de 55 anos; 75,0% tinham adenoma como principal causa de HPTP, seguido do carcinoma da paratireoide (CP) (14,3%); como fator etiológico da tumorigênese, 14,3% fazem parte da síndrome endócrina hereditária, incluindo neoplasia endócrina múltipla (NEM). 71,2% dos pacientes com HPTP são sintomáticos; 57,3% manifestação esquelética pré-operatória, sendo a dor óssea (28,8%), o sintoma mais frequente, 17,8% radiograficamente representado pelo tumor marrom; 53,5% manifestação renal pré-operatória, 42,8% radiograficamente representado por litíase renal. O principal fator de risco para carcinoma da paratireoide (CP) pré-operatório foi a avaliação bioquímica com dosagem sérica pré-operatório do cálcio, PTH e fósforo ($p < 0,05$). Finalizando, a média de seguimento foi de 31,1 meses, com a cura cirúrgica (92,8%) como principal desfecho clínico seguido de doença estrutural (7,2%). Durante todo o seguimento 17,8% evoluíram com óbito. **Conclusão:** evidenciou-se uma população de HPTP de maioria benigna, tipicamente por adenoma com manifestação sintomática, com hipercalcemia acentuada, onde CP foi a segunda causa mais prevalente do HPTP operado no INCA.

Palavras-chave: câncer da paratireoide, hiperparatireoidismo primário; paratormônio; neoplasia endócrina múltipla.

ABSTRACT

COUTINHO, Daniele Araujo de Azeredo. **Evaluation of patients with primary hyperparathyroidism who underwent parathyroidectomy at INCA (RJ, Brazil) from January 1998 to May 2022.** Final paper (Fellowship in Endocrinology- Oncology) – Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2023.

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder, typically characterized by hypercalcemia and elevated or inappropriately normal levels of parathyroid hormone (PTH). HPTP results from autonomous and excessive secretion of HPT from one or more parathyroid glands. HPTP is benign and caused by adenoma in most cases. The essential elements to define the benign or malignant nature of the parathyroid require clinical information together with the surgical specimens for pathological evaluation, in addition to non-essential elements such as preoperative biochemical evaluation and operative findings, helping to define this disease. **Objective:** to describe the clinical-epidemiological profile of patients with PHPT operated on at Brazilian National Cancer Institute (INCA). **Method:** descriptive observational epidemiological study with retrospective cross-sectional design of patients over 18 years of age, of both sexes, submitted to parathyroidectomy at INCA, whose surgical specimens and histopathological reports were registered by the Division of Pathology (DIPAT), in addition to the biochemical registry preoperative HPT elevation, from January 1998 to May 2022. **Results:** of the 28 medical records evaluated, it was found that 78.6% of the patients were female; female/male ratio from 3 to 4:1; the average age was 55 years; 75.0% had adenoma as the main cause of PHPT, followed by parathyroid carcinoma (PC) (14.3%); as an etiological factor of tumorigenesis, 14.3% are part of the hereditary endocrine syndrome, including multiple endocrine neoplasia (MEN). 71.2% of patients with PHPT are symptomatic; 57.3% preoperative skeletal manifestation, with bone pain (28.8%) being the most frequent symptom, 17.8% radiographically represented by the brown tumor; 53.5% preoperative renal manifestation, 42.8% radiographically represented by renal lithiasis. The main risk factor for preoperative parathyroid carcinoma (PC) was the biochemical evaluation with preoperative serum levels of calcium, PTH and phosphorus ($p < 0.05$). Finally, the mean follow-up was 31.1 months, with surgical cure (92.8%) as the main clinical outcome, followed by structural disease (7.2%). During the entire follow-up, 17.8% died. **Conclusion:** a benign majority of PHPT population was evidenced, typically due to adenoma with symptomatic manifestation, with severe hypercalcemia, where CP was the second most prevalent cause of PHPT operated at INCA.

Keywords: parathyroid cancer; primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; multiple endocrine neoplasia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do estudo para coleta de dados.....	11
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais da coorte inteira.....	14
Tabela 2 – Fatores de risco clínico-laboratoriais pré-operatórios para carcinoma (CP).....	15

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH) ₂ D	1,25-di-hidroxivitamina D
25OHD	25-hidroxivitamina D
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CP	Carcinoma da Paratireoide
DIPAT	Divisão de Patologia
DMO	Densidade Mineral Óssea
HHF	Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar
HPT	Hiperparatireoidismo
HPTP	Hiperparatireoidismo primário
HPTPN	Hiperparatireoidismo primário normocalcêmico
HPTPS	Hiperparatireoidismo primário sintomático
ICCR	International Collaboration on Cancer Reporting
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NEM	Neoplasia Endócrina Múltipla
PTH	Hormônio da paratireoide
SAM	Serviço de Arquivo Médico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1	Hiperparatireoidismo primário sintomático (HPTPS).....	3
2.2	Hiperparatireoidismo primário assintomático	3
2.3	Hiperparatireoidismo normocalcêmico (HPTN).....	5
2.4	Manifestações não clássicas do HPTP	5
2.5	Diagnóstico.....	5
2.6	Epidemiologia.....	6
2.7	Etiologia e Fatores de Risco	6
3	METODOLOGIA	8
3.1	Desenho do estudo e características gerais	8
3.2	Critérios de inclusão.....	8
3.3	Critérios de exclusão	8
3.4	Variáveis estudadas	9
3.5	Definições para o estudo.....	11
3.6	Análise estatística	12
3.7	Comitê de ética e pesquisa	12
4	RESULTADOS	13
4.1	Coorte inteira.....	13
5	DISCUSSÃO.....	16
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
	REFERÊNCIAS	24
	Apêndice — Ficha de Coleta de dados	26

1 INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é uma condição endócrina e sua incidência está aumentando globalmente (SHAWKY *et al.*, 2020). É um distúrbio relativamente comum do metabolismo ósseo e mineral causado pela secreção excessiva do hormônio da paratireoide (PTH) (BAGUL *et al.*, 2014). Geralmente, a secreção autônoma de PTH é atribuída a um adenoma solitário, menos frequentemente à doença multiglandular da paratireoide devido a adenomas duplos ou hiperplasia, e muito raramente é causado por carcinoma de paratireoide (CP) (SHARIQ *et al.*, 2020).

O HPTP, a causa mais comum de hipercalcemia, é mais frequentemente identificado em mulheres na pós-menopausa. Nos últimos 40 anos evoluiu em sua apresentação clínica para incluir três fenótipos clínicos distintos, como: hiperparatireoidismo primário sintomático, hiperparatireoidismo primário assintomático, hiperparatireoidismo normocalcêmico (HPTN) (BILEZIKIAN, 2018). O HPTP está associado ao aumento das morbidades (risco de fraturas, doenças cardiovasculares, doenças renais e câncer) e aumento da mortalidade (PRETORIUS *et al.*, 2022).

Atualmente, a maioria dos pacientes diagnosticados com HPTP são identificados em um estágio “assintomático”, embora a distinção da doença sintomática não seja clara, pois esses pacientes ainda podem relatar queixas inespecíficas, como fadiga, fraqueza e disfunção cognitiva. Além disso, pacientes com presumível HPTP assintomáticos apresentam cálculos renais silenciosos, função renal prejudicada, densidade mineral óssea reduzida (DMO) e hipercalciúria (SHARIQ *et al.*, 2020).

Ao contrário de outras doenças endócrinas, o HPTP é tratado quase exclusivamente por cirurgia (YU, QingAn *et al.*, 2019; SHAWKY. *et al.*, 2020). Este procedimento é indicado para os pacientes sintomáticos assim como para os assintomáticos, devido à reconhecida associação com danos esqueléticos e renais evidentes em órgãos-alvo (SHAWKY *et al.*, 2020). A paratireoidectomia continua sendo o único tratamento curativo e está associada a taxas de cura de mais de 95% em pacientes com HPTP (BAGUL *et al.*, 2014; WALKER; SILVERBERG, 2018).

A maioria HPTP é benigno e muito raramente maligno (SHARIQ *et al.*, 2020). O diagnóstico da neoplasia benigna, assim como da neoplasia maligna da paratireoide

ocorre através da avaliação histopatológica da peça cirúrgica, respectivamente com a confirmação de hiperplasia e CP (PERRIER *et al.*, 2019). Desta forma, as informações clínicas associadas à avaliação bioquímica pré-operatória e achados operatórios, como peça cirúrgica para avaliação patológica, auxiliam na definição dessa doença (PERRIER *et al.*, 2019). Quanto ao exame de imagem, a ultrassonografia cervical pré-operatória pode mostrar características suspeitas da neoplasia maligna da paratireoide como infiltração, calcificação, estrutura cística heterogênea, bordas irregulares ou sinais de invasão local (PERRIER *et al.*, 2019). Importante salientar que a imagem da paratireoide não tem papel no diagnóstico de HPTP. Os estudos de imagem ajudam o cirurgião da paratireoide a identificar a posição anatômica da (s) glândula (s) anormal (is) ao planejar a paratireoidectomia (WALKER; SILVERBERG, 2018; DUARTE *et al.*, 2005).

O CP é o câncer endócrino menos comum em todo o mundo; no entanto, há relatos de maior incidência de CP no mundo nas últimas décadas (LEE *et al.*, 2007; PERRIER *et al.*, 2019). Como os detalhes da patologia são fundamentais para o estadiamento e tratamentos adequados dessa doença rara, foi reconhecida a necessidade de uma nomenclatura global pela International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) para facilitar a harmonização dos relatórios de patologia em todo o mundo (PERRIER *et al.*, 2019). O conjunto de dados ICCR para neoplasia de paratireoide é um modelo que inclui relatórios para carcinoma de paratireoide e neoplasias de paratireoide atípicas. Esta iniciativa de coleta universal de dados também permitirá a fusão de dados em tipos de doenças raras para aumentar a compreensão dos resultados clínicos, patológicos e biológicos (PERRIER *et al.*, 2019).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO SINTOMÁTICO (HPTPS)

O hiperparatireoidismo primário clássico pertence a um distúrbio multissistêmico sintomático identificado por manifestações esqueléticas, renais, gastrointestinais, neurológicas e psiquiátricas, assim como aumento da mortalidade (WALKER; SILVERBERG, 2018; MOREIRA *et al.*, 2006).

As características do HPTPS destacam hipercalcemia acentuada (11,5 – 16,8 mg/dl), osteíte fibrosa cística, uma situação esquelética com sintomas clínicos, como dor óssea e fraturas (principalmente vertebrais) e descrições radiológicas que incluem lesões calota craniana com aspecto “sal e pimenta”, afinamento distal das clavículas, reabsorção óssea das falanges, desmineralização, fibrose, tumor marrom e cistos ósseos (BANDEIRA, Francisco *et al.*, 2014). Dentre os sinais e sintomas clinicamente comuns estão nefrolitíase, nefrocalcinose, poliúria e polidipsia, tal como insuficiência renal; outras identificações do HPTPS estão anorexia, constipação, úlcera péptica e pancreatite, acrescidos da fraqueza muscular proximal devido atrofia das fibras musculares do tipo 2 e distúrbios mentais, bem como fadiga ou prostração (WALKER; SILVERBERG, 2018).

2.2 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO ASSINTOMÁTICO

O hiperparatireoidismo primário assintomático emergiu como a forma clínica predominante após ampla triagem bioquímica. Hoje, a grande maioria (>80%) dos pacientes com HPTP nos EUA e na Europa Ocidental são “assintomáticos”, identificando aqueles que não apresentam as manifestações esqueléticas e renais características do HPTP clássico (WALKER; SILVERBERG, 2018). Pacientes com essa forma assintomática da doença apresentam manifestações de HPTP, ao longo dos anos, ora com queixas clínicas, ora com achados característicos nos órgãos-alvo no processo hiperparatireoidiano (BILEZIKIAN *et al.*, 2014). Assim, a história natural do PHTP sugere que, embora indivíduos assintomáticos sejam geralmente estáveis, eles podem não ser estáveis indefinidamente. Pode ocorrer progressão, de modo que em 15 anos de acompanhamento prospectivo, até um terço dos indivíduos demonstrará características mais evidentes da doença (por exemplo, cálculos renais, piora da hipercalcemia, DMO reduzida) (BILEZIKIAN *et al.*, 2014).

Em relação ao perfil bioquímico, a hipercalcemia é evidenciada no exame

laboratorial de rotina, de forma acidental. Os níveis séricos de cálcio estão levemente elevados, muitas vezes dentro de 1 mg/dl do limite superior da normalidade. Os níveis de PTH estão dentro de duas vezes o limite superior do normal. O fosfato sérico geralmente está na metade inferior da faixa normal e, com menos frequência, francamente baixo devido aos efeitos fosfatúricos do PTH. Forma de armazenamento da vitamina D, 25-hidroxivitamina D (25OHD), é frequentemente insuficiente (20 – 29 ng/ml) ou deficiente (<20 ng/ml), enquanto a vitamina D ativada (1,25-dihidroxivitamina D; 1,25(OH)₂D está próximo do limite superior do normal e às vezes francamente elevado. De fato, a deficiência de vitamina D tem sido relatada como mais comum em pacientes com HPTP do que na população em geral. Assim, a deficiência de vitamina D, particularmente quando acentuada e prolongada, pode ser um fator de risco para HPTP bioquimicamente mais grave (WALKER; SILVERBERG, 2018).

Os principais órgãos-alvo do PTH são os ossos e os rins. Assim, as manifestações esqueléticas se apresentam como doença óssea subclínica no HPTP, embora osteíte fibrosa cística seja rara (MADEIRA *et al.*, 2005). Estima que diagnóstico de osteoporose pode ter levado ao rastreamento de HPTP. Os fatores de risco para osteoporose no HPTP, assim como na população em geral, implicam os fatores de risco tradicionais como idade avançada, níveis mais baixos de densidade mineral óssea (DMO) e vitamina D, além de níveis mais altos de marcadores de remodelação óssea e de PTH. O HPTP tem como características fraturas clinicamente silenciosas, como as fraturas vertebrais (INSOGNA, 2018). Logo, no caso de HPTP assintomático é recomendado triagem para fraturas vertebrais e paratireoidectomia (BILEZIKIAN *et al.*, 2014; WALKER; SILVERBERG, 2018).

Em relação às manifestações renais mais frequentes do HPTP estão hipercalcúria e a nefrolitíase. A nefrolitíase sintomática está presente em cerca de 10 a 20% dos pacientes enquanto a prevalência é muito maior no caso da triagem para nefrolitíase assintomática (BILEZIKIAN, 2018). A nefrolitíase tem como fatores de risco a idade mais jovem e o sexo masculino. A piora da função renal está associada aos fatores de risco tradicionais, como idade, hipertensão, uso de medicação anti-hipertensiva e glicemia de jejum, assim, nem a gravidade do HPTP, nem o histórico de nefrolitíase foram fatores de risco para redução da taxa de filtração glomerular (WALKER; SILVERBERG, 2018).

2.3 HIPERPARATIREOIDISMO NORMOCALCÊMICO (HPTN)

Hiperparatireoidismo primário normocalcêmico (HPTN), por definição, é usado para aqueles pacientes com níveis normais de cálcio corrigido pela albumina sérica e valores de cálcio ionizado com um nível elevado de PTH nos quais todas as causas conhecidas de hiperparatireoidismo secundário foram excluídas, como: deficiência de vitamina D, má absorção, doença renal ou hipercalcúria (BILEZIKIAN *et al.*, 2014; WALKER; SILVERBERG, 2018).

Embora as manifestações clínicas do HPTN sejam consideradas mais brandas do que as do HPTP hipercalcêmico, a maioria das séries de casos sugere altas taxas de manifestações esqueléticas como osteoporose, fraturas, além de manifestações renais, como cálculos renais (WALKER; SILVERBERG, 2018).

Essa diferença provavelmente se deve ao viés de seleção, pois o HPTN é frequentemente diagnosticado após um evento clínico, como fratura ou nefrolitíase. Assim, o termo HPTN pode descrever mais de uma história natural, com alguns pacientes mantendo o padrão bioquímico de HPTN por muitos anos e talvez até indefinidamente, assim como tornarem-se hipercalcêmicos (WALKER; SILVERBERG, 2018).

2.4 MANIFESTAÇÕES NÃO CLÁSSICAS DO HPTP

Os sistemas neuromuscular, cardiovascular, reumatológico e gastrointestinal são alvos adicionais do HPTP. Quando a doença era tipicamente sintomática, todos esses sistemas foram descritos como manifestações comuns da doença. No entanto, agora eles não são apreciados como um problema clínico, exceto no PHPT “clássico” ou em configurações especializadas (BILEZIKIAN, 2018).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial do hiperparatireoidismo primário tem como um dos seus principais pilares, a medição do PTH circulante. O HPTP é devido à secreção anormal e ou regulação incompleta do PTH de uma ou mais das quatro glândulas paratireoides (ZHU; STURGEON; YEH, 2020). No entanto, no HPTP, os níveis de PTH séricos podem estar francamente aumentados ou na faixa normal para um estado hipercalcêmico. Assim, um valor de PTH ‘normal’ em alguém com hipercalcemia claramente não é um valor fisiológico normal, pois a hipercalcemia

confirmada é um indicador importante de HPTP (FRASER, W. D., 2009). De fato, em indivíduos sem HPTP que se tornam hipercalcêmicos, o PTH deve ser completamente suprimido e indetectável por imunoensaio (BILEZIKIAN *et al.*, 2016).

2.6 EPIDEMIOLOGIA

O HPTP predomina entre as mulheres, geralmente na pós-menopausa, com uma relação mulher/homem de 3 a 4:1. A prevalência varia por país e raça. Nos Estados Unidos, por exemplo, a prevalência de HPTP tem sido de 0,86% (BILEZIKIAN, 2018), com uma predileção racial que parece favorecer os negros (BILEZIKIAN *et al.*, 2016). Outro determinante da epidemiologia dessa doença é a extensão em que a triagem bioquímica de rotina é usada em um país. Desta forma, na América Latina, a doença também sofreu uma mudança na incidência à medida que o rastreamento se tornou rotina (BILEZIKIAN, 2018).

Na América Latina, 47% dos pacientes apresentavam doença assintomática. No Brasil, 81,8% dos pacientes eram assintomáticos no momento da apresentação do HPTP. No entanto, cálculos renais e osteíte fibrosa cística estavam presentes em 18,2% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. A média de idade foi de 61,1 anos (± 16 anos) (BILEZIKIAN *et al.*, 2016).

2.7 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A maioria dos pacientes com HPTP tem tecido paratireoidiano adenomatoso único (80%) ou hiperplásico múltiplo (15% a 20%). A doença multiglandular também pode se manifestar como dois e, muito raramente, três adenomas. O CP é raro, representando, 1% de todos os casos de HPTP. A suspeita de CP deve ser aumentada quando os pacientes, que são tipicamente mais jovens em cerca de uma década, apresentam níveis séricos de cálcio e PTH muito mais elevados. Invariavelmente, o envolvimento renal e esquelético será prontamente aparente. O CP é potencialmente fatal, devido à hipercalcemia grave (PERRIER *et al.*, 2019).

Na maioria das vezes, o HPTP é uma doença esporádica, sem história familiar e sem evidência de envolvimento de outras glândulas endócrinas. Formas genéticas de HPTP, constituindo não mais que 10% da população hiperparatireoidiana, podem ser limitadas às glândulas paratireoides ou fazer parte de uma síndrome endócrina hereditária, incluindo neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) e MEN2A, MEN4,

hiperparatireoidismo hereditário – síndrome do tumor da mandíbula, hiperparatireoidismo familiar isolado, hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) e hiperparatireoidismo neonatal grave. As mutações germinativas, que têm sido associadas a formas hereditárias de HPTP, são numerosas. Pelo menos seis mutações somáticas também foram descritas (BILEZIKIAN *et al.*, 2016).

Fatores de risco ambientais e modificáveis associados ao HPTP destacam a baixa ingestão crônica de cálcio, diminuição da atividade física, aumento do peso corporal, hipertensão e terapia com furosemida (BILEZIKIAN *et al.*, 2016)

Já os fatores de risco clássicos incluem radiação externa do pescoço, além da terapia com lítio e diuréticos tiazídicos (BILEZIKIAN *et al.*, 2016).

Desta forma, este estudo tem como **objetivo primário** descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HPTP operados no Instituto Nacional de Câncer (INCA). O estudo tem como **objetivos secundários** analisar as características clínico patológicas dos pacientes com HPTP submetidos à paratireoidectomia e analisar as diferenças nas apresentações clínicas entre pacientes com as diferentes etiologias de HPTP.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO E CARACTERÍSTICAS GERAIS

Estudo observacional, retrospectivo, descritivo e unicêntrico realizado no Setor de Endocrinologia Oncológica do INCA, através da análise e revisão dos prontuários de pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia nesta Unidade Hospitalar. O estudo descritivo é representado pelo registro das informações para posterior análise, podendo-se fazer uso de dados primários e secundários, sem intervenção direta do pesquisador. A principal característica de um estudo descritivo é a ausência de um grupo de comparação (SOARES; SIQUEIRA, 2002).

A população de pacientes estudada estava na lista da Divisão de Patologia (DIPAT) quando digitada a palavra “Paratireoide” no período de janeiro 1998 até maio 2022. Para a identificação dos pacientes elegíveis foi analisado cada laudo histológico da peça cirúrgica, resultado da paratireoidectomia. Analisando, assim, o histórico do paciente nos prontuários eletrônicos (via intranet) e nos prontuários físicos que estavam no Arquivo Médico e em atendimento no Setor de Endocrinologia Oncológica do INCA.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Neste estudo foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, submetidos à paratireoidectomia no INCA, cujas peças cirúrgicas e laudos histopatológicos estavam identificados na Divisão de Patologia (DIPAT), além de apresentarem registros da elevação bioquímica de PTH no pré-operatório, no período de janeiro 1998 até maio 2022.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os pacientes excluídos tinham como material, a peça cirúrgica registrada na DIPAT com a identificação “Paratireoide”. A peça cirúrgica, após avaliação do Patologista, tinha como conclusão os laudos de câncer da tireoide, cisto branquial, linfadenite reativa, linfonodos, paratireoide livre de neoplasia, parótidas, tecido fibroso, tecido fibroadiposo, músculo esquelético e linfoide, timo ectópico, tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica. Além de excluir pacientes nos quais a elevação de

PTH não se deve a hiperfunção da glândula paratireoide (hiperparatireoidismo secundário, hiperparatireoidismo terciário ou pseudohiperparatireoidismo).

3.4 VARIÁVEIS ESTUDADAS

Como fonte para a coleta de dados para caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HPTP foram realizadas consultas nos prontuários eletrônicos e nos prontuários físicos, em seguida esses dados eram armazenados em planilha no Microsoft Excel. Todos os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico (SAM). A coleta dos dados foi realizada pela própria pesquisadora. Os dados utilizados contêm informações sociodemográficas, bioquímicas e o histórico dos pacientes.

Quanto às características clínicas dos pacientes, as variáveis estudadas foram idade ao diagnóstico, sexo, histologia do HPTP, história familiar de HPTP, sintomas clínicos, tamanho do tumor.

Em relação aos parâmetros bioquímicos foram avaliados os valores pré-operatórios séricos do cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide e creatinina.

Os exames laboratoriais eram feitos nas Unidades de Patologia Clínica do INCA, nas quais os pacientes realizavam seguimento médico e trazidos pelo paciente para a consulta médica, muitas vezes, no Serviço de Endocrinologia em Oncologia do INCA.

A dosagem pré-operatória do cálcio sérico foi obtida usando método Ocresolftaleina. Os valores de referência adotados variam de 8,4 a 10,2 mg/dl.

Para a dosagem pré-operatória do fósforo sérico, o método foi Molibidato UV. Os valores de referência para crianças variam de 3,0 a 7,0 mg/dL e os valores de referência para adultos variam de 2,7 a 4,5 mg/dL.

O ensaio utilizado para dosagem pré-operatória do PTH circulante foi o de eletroquimioluminescência. Os valores de referência adotados variam de 15 a 65 pg/ml.

Na dosagem pré-operatória da creatinina sérica foi usado o método Jaffé Modificado. Os valores de referência variam de 0,3 a 1,3 mg/dl.

A variável pré-operatória do fósforo sérico foi codificada para hipofosfatemia, considerando valores abaixo de 2,7 mg/dL para adultos; a variável pré-operatória do cálcio sérico foi codificado para hipercalcemia, considerando valores acima de 10,2

mg/dL e a variável pré-operatória do PTH circulante foi considerado elevado, quando valores estavam acima do limite superior da normalidade (maior que 65 pg/ml).

A classificação histológica utilizada no estudo foi de acordo com a etiologia do HPTP, em três grupos principais: adenoma, hiperplasia de células principais e carcinoma da paratireoide.

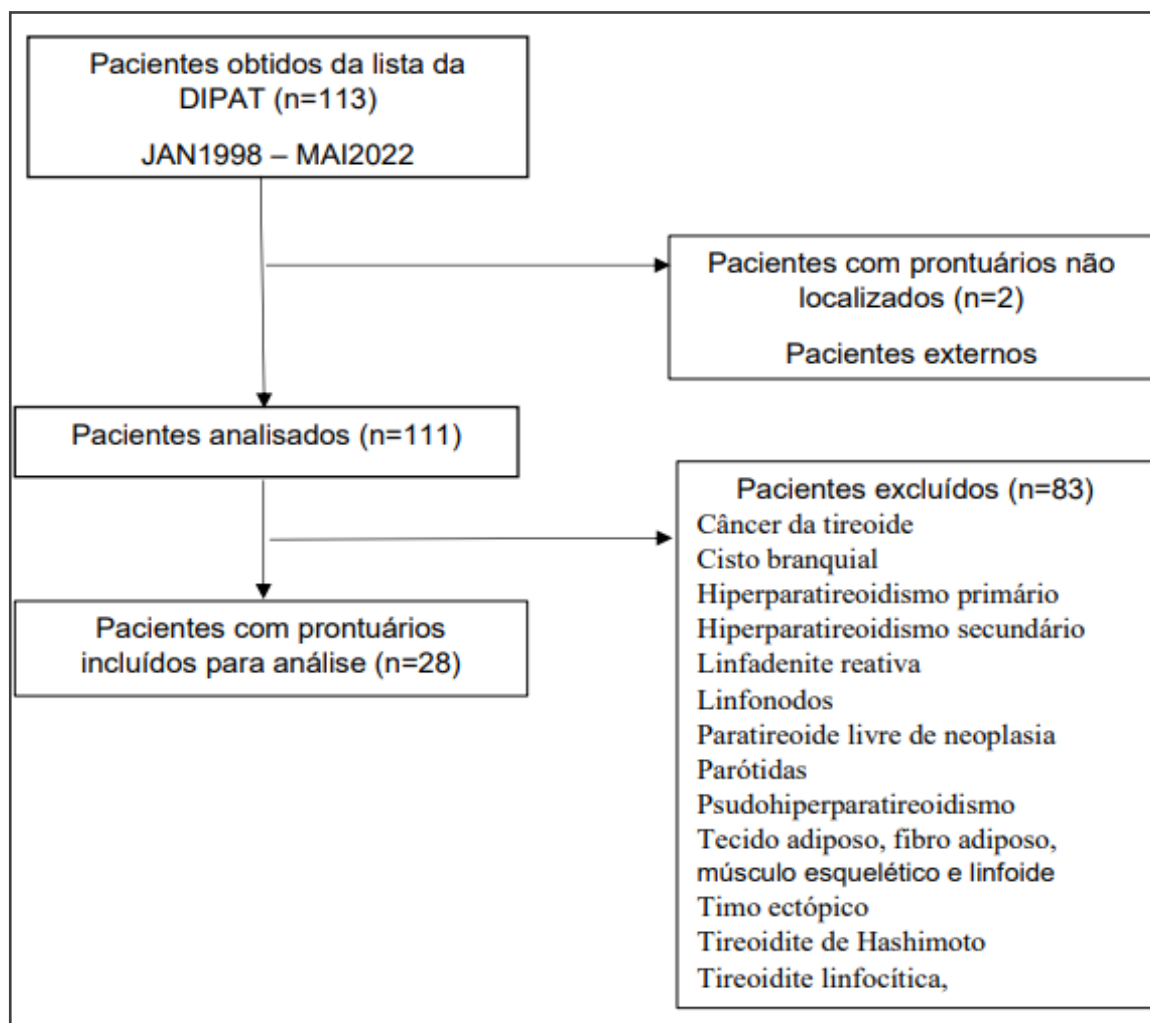
E por fim, foram avaliadas as variáveis, os desfechos clínicos, como a cura após a primeira cirurgia, cura após a abordagem cirúrgica subsequente, doença estrutural e óbito.

O total da população catalogada para o estudo de coleta de dados listados na DIPAT, no período de janeiro 1998 até maio 2022, correspondeu 113 pacientes. O número de pacientes, cujos prontuários não foram localizados pelo SAM, foram 02, pois seus respectivos laudos histopatológicos correspondiam a pacientes externos. Assim, no intervalo de junho de 2022 a novembro de 2022 foram analisados 111 prontuários de pacientes que tinham suas respectivas peças cirúrgicas laudadas na DIPAT. Após avaliação em prontuários eletrônicos e em prontuários físicos (levantados pelo SAM e em atendimento no ambulatório do Serviço de Endocrinologia em Oncologia do INCA) foram excluídos 83 pacientes do estudo, pois a conclusão histopatológica não caracterizava produto da paratireoidectomia, somado o fato de alguns pacientes avaliados terem nos prontuários através de registros no perfil bioquímico, elevada concentração pré-operatória do PTH circulante, sem correlação com a hiperfunção da glândula paratireoide, ou seja, sem a definição de hiperparatireoidismo primário. Portanto, 28 pacientes tiveram seus respectivos prontuários incluídos para análise do estudo de coleta de dados.

As causas que motivaram a exclusão dos pacientes em relação aos laudos histopatológicos listados na DIPAT serão elucidadas a seguir, de forma mais detalhada. Os pacientes excluídos tinham como material a peça cirúrgica, registrada na DIPAT com a identificação "Paratireoide". A peça cirúrgica, após avaliação do Patologista, tinha como conclusão os seguintes laudos: câncer da tireoide (carcinoma papilífero, cisto adenocarcinoma papilífero, carcinoma medular), tireoidite linfocítica, tireoidite de Hashimoto, tecido tireoidiano benigno, tecido tireoidiano livre de neoplasia, fragmento de tireoide sem particularidades; linfonodos livres de neoplasias, linfonodo reacional, fragmentos de linfonodo livre de neoplasia, carcinoma metastático para linfonodo; paratireoide de aspecto histológico habitual, tecido para tireoidiano livre de neoplasia; além de, linfadenite reativa, tecido linfoide sem particularidades,

tecido adiposo vascularizado e livre de neoplasia, tecido fibroadiposo sem particularidades histológicas e livre de neoplasia, tecido fibro conjuntivo, tecido muscular esquelético, timo ectópico, tecido tímico preservado e cisto branquial (primeiro arco branquial) em parótida.

Figura 1 – Fluxograma do estudo para a coleta de dados



Fluxograma de seleção dos 28 pacientes, cujos prontuários foram analisados, no intervalo de junho de 2022 a novembro de 2022, no Serviço de Endocrinologia em Oncologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Fonte: Dados obtidos dos prontuários físicos e dos prontuários eletrônicos dos pacientes, dos quais peças cirúrgicas estavam incluídas na Divisão de Patologia.

3.5 DEFINIÇÕES PARA O ESTUDO

Em relação aos desfechos clínicos foi considerada cura após a primeira cirurgia àqueles pacientes em que a cirurgia foi bem-sucedida, evoluindo com a normalização do cálcio sérico ajustado após a paratireoidectomia. Pacientes com elevação do cálcio

sérico ajustado dentro de um ano da cirurgia foram definidos como HPTP persistente. Já o HPTP recorrente foi definido como o início da hipercalcemia mais de um ano após a paratireoidectomia. Assim, a definição de cura, após abordagem cirúrgica subsequente, seria classificada como aqueles pacientes em que a segunda cirurgia foi bem-sucedida, normalizando o cálcio sérico ajustado após a segunda paratireoidectomia.

A doença estrutural foi definida pela presença de metástase no exame de imagem ou histopatológico.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As estatísticas descritivas foram utilizadas para reportar as características da população.

Mediana, com mínimo e máximo, foram utilizados para expressar variáveis contínuas. Porcentagens e frequências foram utilizadas para variáveis categóricas. Comparações categóricas foram analisadas através do teste de Qui-Quadrado e variáveis contínuas foram comparadas através do teste da mediana e teste de Kruskal-Wallis. Valores de p menores do que 0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Análises foram executadas através do programa SPSS para Windows (versão 20.0; SPSS, Inc, Chicago, IL).

3.7 COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

O presente estudo está em concordância com a Resolução 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e por se tratar de estudo retrospectivo, foi solicitada a isenção do termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Anexo II. Esse estudo está contemplado no projeto sob o título “Caracterização do Perfil dos Pacientes Atendidos pelo Serviço de Endocrinologia Oncológica no INCA”, aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do INCA em 24/08/2009, sob o número 73/09.

4 RESULTADOS

4.1 COORTE INTEIRA

Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo de coleta de dados. As características gerais da coorte inteira dos portadores de HPPT estão descritos na tabela 1 e os fatores de risco clínico-laboratoriais para carcinoma pré-operatório estão descritos na tabela 2.

Neste estudo (tabela 1), a média de idade dos pacientes com HPTP ao diagnóstico foi de 55 anos (intervalo de 19 – 79), sendo 78,6% do sexo feminino com uma relação mulher/homem de 22:6 (78,6%: 22,4%), ou seja, uma relação mulher/homem de 3 a 4:1. A causa mais frequente de HPTP foi o adenoma, presente em 21 pacientes (75,0%), seguido do carcinoma de paratireoide em 04 pacientes (14,3%) e hiperplasia de células principais em 02 pacientes (7,1%), além de 01 paciente (3,6%) com paratireoide normal. Em relação aos fatores etiológicos da tumorigênese, as síndromes endócrinas hereditárias, incluindo neoplasia endócrina múltipla (NEM) estão presentes em 04 pacientes (14,3%), além de frequência semelhante em relação a história familiar com destaque em 04 pacientes (14,3%). Como sintoma clínico mais frequente estava a dor óssea em 08 pacientes (28,8%), seguidos de náusea em 05 pacientes (17,8%), além da massa cervical em 02 pacientes (7,1%).

No pré-operatório do HPTP, acerca da alteração radiológica mais frequente destaca-se litíase renal em 12 pacientes (42,8%), seguidos do tumor marrom em 05 pacientes (17,8%) somado as fraturas em 03 pacientes (10,7%).

Neste estudo, em relação ao perfil bioquímico pré-operatório do HPTP, a função renal alterada esteve presente em 03 pacientes (10,7%), além do registro da mediana do cálcio sérico de 11,5 mg/dl com mínimo e máximo (10,68 – 18,6), fósforo sérico de 2,2 mg/dL com mínimo e máximo (1,4 – 2,9) e PTH circulante de 227 pg/ml com mínimo e máximo (111 – 4.450). Assim, as manifestações esqueléticas e renais estão presentes em 57,3% e 53,5% respectivamente.

Finalizando, a média do seguimento do HPTP foi de 31,1 meses, com mínimo e máximo (1,5 – 249,9), resultando nos desfechos clínicos, com a maioria evoluindo para cura após a primeira cirurgia em 23 pacientes (82,1%), seguida de cura após abordagem cirúrgica subsequente em 03 pacientes (10,7%) e tendo 02 pacientes

(7,2%) com doença estrutural. Durante todo o seguimento, 05 pacientes (17,8%) evoluíram para o óbito.

Tabela 1 – Características gerais da coorte inteira

Tabela 1: Características gerais	N= 28	%
Idade (anos) (mediana (mín-máx) [n])	55 (19-79)	-
Sexo F:M [n (%)]	22:6	78,6:21,4
Histologia [n (%)]		
Adenoma	21	75,0
Hiperplasia de células principais	2	7,1
Carcinoma	4	14,3
Paratireoide normal	1	3,6
História familiar de HPTP [n (%)]	4	14,3
Neoplasia endócrina múltipla	4	14,3
Sintomas e Sinais clínicos pré op. [n (%)]		
nenhum	8	28,8
náuseas	5	17,8
dor óssea	8	28,8
massa cervical	2	7,1
perda de altura	0	0
litíase renal	12	42,8
tumor marrom	5	17,8
função renal pré op. alterada	3	10,7
Fraturas [n (%)]	3	10,7
Cálcio sérico pré op. (mg/dl) (mediana (mín-máx)	11,5 (10,68-18,6)	-
Fósforo sérico pré op. (mg/dL) (mediana (mín-máx)	2,2 (1,4-2,9)	-
Creatinina sérica pré op. (mg/dL) (mediana (mín-máx)	0,76 (0,5-4,7)	-
PTH pré op. (pg/mL) (mediana (mín-máx)	227 (111-4450)	-
Volume glandular pré op. (cm ³)	2,125 (0,23-7,3)	-
Fome óssea pós op. [n (%)]	4	14,3
Seguimento (meses) mediana (mín-máx) [n]	31,1 (1,5-249,9)	-
Desfechos clínicos [n (%)]		
Cura após 1ª cirurgia	23	82,1
Cura após abordagem cirúrgica subsequente	3	10,7
Doença estrutural	2	7,2
Óbito	5	17,8

HPTP: hiperparatireoidismo primário.

As características gerais, da coorte inteira (tabela 1), estão detalhadas na tabela 2 quando avaliados os fatores de risco clínico-laboratoriais pré-operatórios para o diagnóstico de neoplasia maligna da paratireoide.

Neste estudo, os fatores de risco clínico laboratoriais com significância estatística ($p < 0,05$) para CP estão os marcadores bioquímicos pré-operatórios, como cálcio, PTH e fósforo. (tabela 2).

Tabela 2 – Fatores de risco clínico-laboratoriais pré-operatórios para carcinoma (CP)

	Adenoma n = 23 (*)	Carcinoma n = 4	p- valor
Idade ao diagnóstico (anos) (mín-máx) [n]	56 (19 - 79)	51 (33 - 68)	0.7
Sexo F	19	2	0.2
Tamanho do tumor (cm) (mín-máx) [n]	2,5 (1 - 4)	3,5 (3,2 - 5,7)	0.08
Sintomas ao diagnóstico	16	3	0.8
Fratura	2	1	0.39
Calcio pré-operatório (mg/dl)	11,5 (10-15,5)	16.9 (15,2 - 18,9)	<0.05
PTH pré-operatório (pg/mL)	211,4 (114 – 4.450)	1.738,7(1011-3.739)	<0.05
Fósforo pré-operatório (mg/dl)	2,25 (1,4 - 3,3)	1,8 (1,5 - 2,5)	<0.05
História familiar	2	1	0.39

* um paciente teve paratireoide normal no histopatológico apesar de apresentar laboratório e imagem compatível com hiperparatireoidismo primário.

Em relação ao perfil laboratorial pré-operatório para CP, a mediana de cálcio sérico é de 16,9 mg/dl (intervalo 15,2 – 18,9), enquanto a mediana do cálcio sérico de 11,5 mg/dl (intervalo 10 – 15,5) caracteriza o adenoma. Assim como, a mediana do PTH de 1.738,7 pg/ml (intervalo 1.011 – 3.739) se apresenta para CP em relação à mediana do PTH de 211,4 pg/mL (intervalo 114 – 4.450) para adenoma. Da mesma forma, a mediana do fósforo de 1.8 mg/dl (intervalo 1,5 – 2,5) em CP, enquanto a mediana do fósforo de 2,25 mg/dl (intervalo 1,4 – 3,3) para adenoma. Ou seja, os marcadores bioquímicos pré-operatórios, como cálcio, PTH e fósforo possuem um *p* valor menor que 0,05. Sendo assim, estatisticamente significativos para diferenciar neoplasia maligna da neoplasia benigna.

No que tange ao HPPT, neste estudo, os fatores de risco clínico-laboratoriais pré-operatórios para CP (idade, sexo, histologia, tamanho do tumor, sintomas ao diagnóstico, fratura e história familiar) não foram considerados estatisticamente significativos ($p > 0,05$).

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo retrospectivo do Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA que avalia 28 pacientes portadores de hiperparatireoidismo primário operados no INCA ao longo dos últimos 24 anos.

A população de HPTP, do presente estudo, elegível para a coleta de dados, possui características gerais, que estão destacadas na tabela 1. Assim, neste estudo, a média de idade dos pacientes com HPTP ao diagnóstico foi de 55 anos, sendo 78,6% do sexo feminino, com uma relação mulher/homem de 3 a 4:1, com predomínio da neoplasia benigna (82,1%) em relação à neoplasia maligna (14,3%). Segundo Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018), o HPTP predomina entre as mulheres, geralmente na pós-menopausa, com uma relação mulher/homem de 3 a 4:1. De acordo com Walker e Silverberg (WALKER; SILVERBERG, 2018), a incidência do HPTP aumenta com a idade e é maior em mulheres e entre afro-americanos do que em homens e outros grupos raciais, respectivamente. Metade de todos os pacientes com HPTP são mulheres na pós-menopausa, embora o distúrbio possa ocorrer em qualquer idade. O HPTP é frequentemente diagnosticado na primeira década após a menopausa, consistente com as ações esqueléticas conhecidas do estrogênio que combate os efeitos hipercalcêmicos do excesso de PTH no osso.

De acordo com o estudo do INCA, o adenoma (75,0%) é a principal causa do HPTP, que somada à hiperplasia de células principais (7,1%), totalizam a neoplasia benigna (82,1%). Segundo a revisão de Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018), em praticamente todos os casos, o distúrbio será benigno, com um único adenoma (80%) ou várias glândulas, geralmente hiperplásicas, responsáveis pela doença (20%). Neste estudo, a segunda causa do HPTP é CP (14,3%), neoplasia maligna do HPTP. De acordo com as revisões de Perrier (PERRIER *et al.*, 2019), Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018), Fraser (FRASER 2009) e Lee (LEE *et al.*, 2007), o CP é uma das causas mais raras de HPTP (~1%), com tendência a se apresentar com sintomas mais graves da hipercalcemia do que suas contrapartes benignas (adenoma e hiperplasia).

Em relação aos fatores etiológicos da tumorigênese, neste estudo, as síndromes endócrinas hereditárias, incluindo NEM estão presentes em 14,3%, com a mesma frequência da história familiar (14,3%). Segundo a revisão de Walker e Silverberg (WALKER; SILVERBERG, 2018), a causa subjacente do HPTP esporádico é desconhecida na maioria dos casos. A radiação ionizante, principalmente na

infância, é um fator de risco. O uso crônico de lítio, que diminui a sensibilidade das paratireoides ao cálcio, também está associado ao desenvolvimento de HPTP. A patogênese genética do HPTP não é clara na maioria dos pacientes. Acredita-se que os genes que regulam o ciclo celular sejam importantes, dada a natureza clonal dos adenomas esporádicos da paratireoide. Nas formas hereditárias ou familiares de HPTP, que representam cerca de 5 a 10% dos casos, foram identificadas mutações germinativas em vários genes causais (WALKER; SILVERBERG, 2018). Assim, formas genéticas de HPTP, não constituem mais que 10% da população hiperparatireoidiana, podendo ser limitadas às glândulas paratireoides ou fazer parte de uma síndrome endócrina hereditária, incluindo NEM1 e NEM2A, NEM4, hiperparatireoidismo hereditário síndrome do tumor da mandíbula, hiperparatireoidismo familiar isolado, hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) e hiperparatireoidismo neonatal grave (BILEZIKIAN *et al.*, 2016).

No presente estudo, apenas 28,8% dos pacientes com HPTP foram assintomáticos, no momento do diagnóstico. De acordo com Bilezikian (BILEZIKIAN *et al.*, 2016), na América Latina 47% dos pacientes apresentavam doença assintomática em uma série de 124 pacientes, enquanto 25% apresentavam manifestações esqueléticas evidentes. Aproximadamente 44% das pessoas com HPTP tinham cálculos renais, no momento da apresentação, em um estudo da Argentina. No Brasil, 81,8% dos pacientes eram assintomáticos no momento da apresentação. No entanto, cálculos renais e osteíte fibrosa cística estavam presentes em 18,2% e 6,1% dos pacientes, respectivamente. A média de idade foi de 61,1 anos (± 16 anos) (BILEZIKIAN *et al.*, 2016). No estudo do INCA, o fenótipo clínico mais descrito é o HPTPS (clássico) (71,2%) com apresentações em dois principais órgãos-alvo (osso e rim) caracterizado em sua maioria por manifestação esquelética pré-operatória (57,3%), com a dor óssea (28,8%) responsável pelo sintoma mais frequente, e radiograficamente pelo tumor marrom (17,8%), acompanhado de fraturas (10,7%); além da manifestação renal pré-operatória (53,5%) determinada radiograficamente por litíase renal (42,8%), seguido de marcador bioquímico pré-operatório alterado como a função renal (10,7%). Nas revisões de Pretorius (PRETORIUS *et al.*, 2022), Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018) e Walker e Silverberg (WALKER; SILVERBERG, 2018), o HPTPS (clássico) refere-se à um distúrbio multissistêmico sintomático caracterizado por manifestações em diversos órgãos-alvo, bem como aumento da morbidade e mortalidade. As descrições de HPTP clássico incluem hipercalcemia acentuada (11,5

– 16,8 mg/dl) e relatos frequentes de osteíte fibrosa cística e nefrolitíase, além de insuficiência renal. Segundo Walker e Silverberg (WALKER; SILVERBERG, 2018), o HPTPS é incomum hoje nos EUA, Europa Ocidental e Turquia. Nos EUA, menos de 2% dos pacientes apresentam osteíte fibrosa cística, e as taxas de nefrolitíase manifesta diminuíram para valores de <20%. No entanto, o HPTPS continua sendo a apresentação predominante na maior parte do Oriente Médio, Ásia e África do Sul. Na América Latina, Walker e Silverberg (WALKER; SILVERBERG, 2018) mencionaram um relatório de 2015, indicando que >50% dos pacientes apresentam osteíte fibrosa cística ou nefrolitíase; outros relatos confirmaram altas taxas de nefrolitíase (>40%). Assim, o estudo do HPTP no INCA assemelha-se aos resultados da América Latina. Em relação às manifestações renais na América Latina, na revisão de Khan (*et al.*, 2017), grandes séries de casos, bem como estudos epidemiológicos, relataram até 44% dos pacientes com cálculos renais. As características de apresentação predominantes continuam a ser o envolvimento esquelético e complicações renais, como sintomas de hipercalcemia (KHAN *et al.*, 2017). Esta pesquisa global do HPTP documenta diferenças substanciais na apresentação da condição nas várias regiões do mundo, com prevalência variável de envolvimento órgãos-alvo (KHAN *et al.*, 2017).

No presente estudo, a principal diferença entre o paciente com neoplasia maligna e benigna foi o parâmetro bioquímico pré-operatório do cálcio, PTH e fósforo com diferença significativamente estatística nos pacientes portadores de doença maligna ($p < 0,05$, tabela 2). Assim, no CP, a mediana sérica pré-operatória de cálcio, PTH e fósforo são respectivamente 16,9 mg/dl, 1.738,7 pg/ml e 1.8 mg/dl. Segundo Perrier (*et al.*, 2019), os elementos essenciais para a doença maligna da paratireoide requerem informações clínicas juntamente com as peças cirúrgicas para avaliação patológica. Elementos não essenciais incluem avaliação bioquímica pré-operatória e achados operatórios que auxiliam na definição dessa doença. Assim, Perrier (*et al.*, 2019) relatou perfil bioquímico do CP, semelhante ao HPTPS (clássico), com hipercalcemia grave/acentuada. De acordo com Walker e Silverberg (WALKER & SILVERBERG, 2018), o HPTPS (clássico) era descrito desde meados do século 20, incluindo hipercalcemia grave/acentuada (11,5 – 16,8mg/dl) e relatos frequentes de osteíte fibrosa cística e nefrolitíase bem como insuficiência renal como sinais e sintomas de apresentação comum. Em contraste com CP e HPTPS (clássico), o HPTP assintomático era definido por hipercalcemia leve. Os níveis de fosfatase alcalina podem estar elevados, reflexo do aumento da reabsorção óssea e formação

compensatória, mas na maioria das vezes permanecem dentro da faixa normal. A deficiência da vitamina D, particularmente quando acentuada e prolongada, pode ser um fator de risco para HPTP bioquimicamente mais grave. A deficiência da vitamina D é refletida no aumento dos níveis séricos de cálcio, redução dos níveis séricos de fosfato, além do aumento da 1,25(OH)₂D e da fosfatase alcalina, em alguns, mas não em todos os estudos. Muitos estudos transversais sugeriram uma correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e PTH, o que indica que baixos níveis de vitamina D podem aumentar as elevações de PTH em HPTP (WALKER; SILVERBERG, 2018). Nosso trabalho, infelizmente não tem os dados da vitamina D.

No pós-operatório, uma das principais complicações é a síndrome do osso faminto, caracterizada por uma hipocalcemia sintomática causada pelo rápido e fluxo de cálcio do sangue para o osso devido à queda dos níveis de PTH, o nadir ocorre entre 48 e 72 horas após a paratireoidectomia (WALKER; SILVERBERG, 2018). Pacientes com HPTP que evoluem com queda de cálcio no pós-operatório são aqueles com doença óssea, ou seja, manifestação óssea acentuada, necessitando de reposição de cálcio e vitamina D com posterior normalização dos índices (WALKER; SILVERBERG, 2018). No nosso estudo, 14,3% dos pacientes evoluíram com fome óssea pós-operatória, evidenciando a gravidade da doença óssea nos pacientes com HPTP operados no INCA. Segundo Khan (*et al.*, 2017) e Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018), a taxa de complicação pós-operatória é muito baixa (<1-3%).

Neste estudo, a média do seguimento (tabela 1) do HPTP foi de 31,1 meses, com no máximo 249,9 meses de acompanhamento, finalizando, o desfecho clínico com 92,8% dos pacientes com cura cirúrgica, sendo a maioria (82,1%) com cura após a primeira cirurgia, seguido de doença estrutural (7,2%). O manejo dos pacientes com CP é desafiador, os pacientes com CP metastáticos têm alta recorrência e baixas taxas de sobrevivência; a doença é rara, além da ausência de terapêutica farmacológica direcionada eficaz; seu diagnóstico é tardio devido à falta de sintomas e sinais específicos (mas a hipercalcemia muito grave e idade mais jovem ao diagnóstico) (PERRIER *et al.*, 2019). Segundo o relatório de Perrier (*et al.*, 2019), a recente inclusão do CP na 8ª edição American Joint Committee on Cancer (AJCC) e a criação de uma nomenclatura global pela ICCR facilitará a harmonização dos relatórios de patologia. O principal contribuinte para a má qualidade de vida e mortalidade em pacientes é a hipercalcemia (PERRIER *et al.*, 2019). Segundo Khan (KHAN *et al.*, 2017) e Bilezikian (BILEZIKIAN, 2018), a taxa de cura após

paratireoidectomia nas mãos de um cirurgião experiente excede a 95% com uma taxa de complicação muito baixa (<1-3%). Em paciente com um único adenoma (~85% com HPTP), a cirurgia pode ser curativa. Na revisão de Khan (KHAN *et al.*, 2017), a paratireoidectomia também parece prevenir o declínio da função renal naqueles com doença renal crônica, conforme observado em um estudo recente retrospectivo transversal em 109 pacientes HPTP avaliados antes e depois da paratireoidectomia. A função renal pré cirúrgica parece ser um preditor relevante da função renal após a paratireoidectomia.

Durante todo o seguimento deste estudo, 05 pacientes (17,8%) evoluíram para o óbito. Pretorius (PRETORIUS *et al.*, 2022) em seu estudo sobre mortalidade e morbidade no HPTP leve, com resultados de um estudo prospectivo randomizado controlado de 10 anos de Paratireoidectomia Versus Observação, concluiu que a mortalidade em ambos os grupos foi menor do que a suposta (8,3% no grupo da paratireoidectomia e 7,4% no grupo observação). Assim, foi realizada uma análise de mortalidade estendida por um acompanhamento médio de 15,3 anos. Na análise, a mortalidade geral foi de 23,0% (25,0% no grupo Paratireoidectomia e 21,1% no grupo Observação), sem diferença entre os grupos. Nosso estudo tem achado semelhança em relação a taxa de mortalidade ao longo de quase 20 anos, contudo nosso estudo incluiu pacientes com HPT mais graves. No estudo de Mikkel (MIKKEL *et al.*, 2022), descobriu que os pacientes, com HPTP leve, a observação médica por até 10 anos parece segura em relação à mortalidade e principais morbidades, como fraturas, DCV, doença cerebrovascular, cálculos renais e câncer. Na revisão de Khan (KHAN *et al.*, 2017), os dados de um estudo randomizado controlado de 5 anos demonstraram uma menor taxa de fratura vertebral pós paratireoidectomia (0 vs 5 fraturas) em comparação com nenhuma cirurgia. Além de demonstrar que o risco de cálculos renais diminuiu significativamente após a paratireoidectomia, com uma redução no risco de cálculos recorrentes, embora o risco permaneça maior do que no risco na população geral. Sabe-se que clinicamente é muito difícil fazer o diagnóstico de CP somado a isso, a biópsia por agulha fina pré-operatória, além de não fazer o diagnóstico (conforme evidenciado, a diferença, entre neoplasia maligna e benigna, não está na morfologia celular, e sim na invasão, definida no histopatológico), geralmente não é recomendada no HPTP e é absolutamente contraindicada se o CP for uma consideração diagnóstica, pois a biópsia pode propagar o local da operação, levando à disseminação da doença. Assim, neoplasia maligna da paratireoide só é

confirmada através da peça cirúrgica, tendo como conclusão laudo histopatológico de CP.

Este trabalho tem como limitação a própria natureza retrospectiva do estudo, seguido de uma série observacional, com os problemas inerentes associados a tais estudos. Faltavam dados para alguns pacientes, pois não estavam disponíveis nos prontuários médicos. Além de um pequeno tamanho da amostra de pacientes (n=28), assim o diagnóstico de CP (n=4) tem destaque, em relação à prevalência benigna do HPTP, com impacto na confiabilidade dos resultados. Outro ponto importante se dá pelo fato do INCA ser um Hospital quaternário e Centro de patologias malignas, conseqüentemente a população de HPTP será menor associada com um comportamento mais agressivo e sintomático de maneira inversa a maioria do HPTP, com etiologia esporádica, tipicamente adenoma benigno e fenótipo assintomático. Neste estudo, não estavam disponíveis as dosagens de vitamina D para análise, além de restringirmos propositalmente em nossos critérios de inclusão apenas pacientes operados no INCA, com a finalidade de obter com precisão os dados pré-operatórios. Diante deste fato, muitos pacientes com HPTP, em especial, os portadores das NEM, ficaram fora dessa estatística de HPTP que rotineiramente, e em número expressivo, fazem seguimento no ambulatório de Endocrinologia Oncológica do INCA.

Como ponto forte, este estudo foi o primeiro a avaliar os portadores de HPTP do INCA, permitindo assim o conhecimento clínico e epidemiológico dessa patologia, detalhando seu comportamento desde o diagnóstico, com a análise de seus dados pré e pós a paratireoidectomia. Outro ponto forte destaca-se a via de atendimento padronizada, que permitiu uma abordagem cirúrgica uniforme para um número de pacientes em diferentes cenários clínicos, atendidos em um único centro de referência quaternário. Assim, o INCA é um Hospital diferenciado, no qual o HPTP, de prevalência frequente e benigna, maioria por adenoma, fenótipo de HPTPS (clássico) com apresentação clínica e bioquímica (hipercalcemia), agressiva e acentuada, respectivamente, evoluindo com manifestações esqueléticas e renais, tendo como segunda causa mais prevalente, o CP, além de uma maior associação com as síndromes endócrinas hereditárias, NEM. O CP é um distúrbio raro e potencialmente fatal, com hipercalcemia muito grave.

Conclui-se que a realização de estudos, que permitem verificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de HPTP, são possibilidades para estudos

futuros, visto que esses dados podem auxiliar no planejamento e organização dos Serviços de Saúde que estão envolvidos com essa patologia.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, este estudo retrospectivo identificou a característica clínico epidemiológica da população HPTP que é operada no INCA e encaminhada para seguimento no ambulatório de Endocrinologia Oncológica. O HPTP, em sua maioria benigno, é causado tipicamente por adenoma com fenótipo clínico de HPTPS (clássico), tendo CP como a segunda causa mais comum. Assim, o HPTP admitido no INCA se apresenta com manifestações clínicas e bioquímicas (hipercalcemia) pré-operatórias sintomáticas e acentuadas, respectivamente. Com isso, requer necessidade de promover educação continuada dos médicos, melhor divulgação dos protocolos clínicos, disponibilização e fluxos de dispensação das novas terapêuticas. O estudo agregou valores em relação ao perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com HPTP no Serviço de Endocrinologia Oncológica do INCA. Resultados estes, que contribuirão para um maior cuidado com os pacientes assistidos além de possibilidades para estudos futuros, visto que esses dados podem auxiliar no planejamento e organização dos Serviços de Saúde que estão envolvidos com essa patologia.

REFERÊNCIAS

- BAGUL, A. *et al.* Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. **World J Surg**, v. 38, p. 534-541, 2014.
- BANDEIRA, F. *et al.* Doença óssea no hiperparatiroidismo primário. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 5, p. 553-561, 2014.
- BILEZIKIAN, John P. Primary hyperparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, n. 11, p. 3993-4004, 2018.
- BILEZIKIAN, John P. *et al.* Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3561-3569, 2014.
- BILEZIKIAN, John P. *et al.* Primary hyperparathyroidism. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 01-38, 2016.
- DUARTE, P. S. *et al.* Relação entre os níveis séricos de cálcio e paratormônio e a positividade da cintilografia das paratiróides com sestamibi – análise de 194 pacientes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 6, p. 930-937, 2005.
- FRASER, W. D. Hyperparathyroidism. **The Lancet**, v. 374, p. 145-158, 2009.
- INSOGNA, K. L. Primary hyperparathyroidism. **N Engl J Med**, v. 379, n. 11, p. 1050-1059, 2018.
- KHAN, A. A. *et al.* Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. **Osteoporos Int**, v. 28, n. 1, p. 1-19, 2017.
- LEE, P. K. *et al.* Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. **Cancer**, v. 109, n. 9, p. 1736-41, 2007.
- MADEIRA, I. R. *et al.* Hiperparatireoidismo primário associado a epifisiólise de cabeça do fêmur em adolescente. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 49, n. 2, p. 314-318, 2005.
- MOREIRA, R. O. *et al.* Hiperparatireoidismo associado à osteomalacia hipofosfatêmica do adulto: relato de caso e revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 1, p. 150-155, 2006.
- PERRIER, N. D. *et al.* Hereditary endocrine tumours: current state-of-the-art and research opportunities. New and future perspectives for parathyroid carcinoma. **Endocrine-Related Cancer**, v. 27, n. 8, T53-T63, 2019.
- PRETORIUS, M. *et al.* Mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroidism: results from a 10-year prospective randomized controlled trial of parathyroidectomy versus observation. **Ann Intern Med**, v. 175, n. 6, p. 812-819, 2022.

SHARIQ, O. A. *et al.* Parathyroidectomy improves hypercalciuria in patients with primary hyperparathyroidism. **Surgery**, v. 168, p. 594-600, 2020.

SHAWKY, M. S. *et al.* Influence of common clinical variables on intraoperative parathyroid hormone monitoring during surgery for primary hyperparathyroidism. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, p. 1205-1212, 2020.

SOARES, J. F.; SIQUEIRA, A. L. **Introdução à estatística médica**. 2. ed.; Belo Horizonte: COOPMED, 2002.

WALKER, M. D.; SILVERBERG, S. J. Primary hyperparathyroidism. **Nat Rev Endocrinol**, v. 14, n. 2, p. 115-125, 2018.

YU, Q. *et al.* Do symptoms and serum calcium levels affect the results of surgical treatment of primary hyperparathyroidism? **BioMed Research International**, 2019.

ZHU, C. Y.; STURGEON, C.; YEH, M. W. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. **JAMA**, v. 323, n. 12, p. 1186-1187, 2020.

APÊNDICE — FICHA DE COLETA DE DADOS

(AVALIAÇÃO DO HIPERPARATIREOIDISMO OPERADO NO INCA NO PERÍODO DE JANEIRO 1998 ATÉ MAIO 2022)

- **Nome:** _____
- **Nº prontuário:** _____
- **Data de Nascimento:** ___/___/_____
- **Sexo:** ___ 0 = feminino, 1 = masculino
- **História familiar de hiperparatireoidismo:** ___ (0 = não, 1 = sim)
- **Sintomas ao diagnóstico:** ___ (0=nenhum, 1 = náuseas, 2 = dor óssea, 3 = massa cervical, 4 = perda de altura)
- **Fratura antes da cirurgia:** ___ (0 = não, 1 = sim)
- **Osteoporose na DEXa:** ___ (0 = não, 1 = sim, 2 = não avaliado)
- **Lítíase renal pré-operatório:** ___ (0 = não, 1 = sim, 2 = não avaliado)
- **Tumor marrom pré-operatório:** ___ (0 = não, 1 = sim, 2 = não avaliado)
- **Alteração da função renal pré-operatório:** ___ (0 = não, 1 = sim, 2 = não avaliado)
- **Nível de cálcio sérico pré-operatório:** _____
- **Nível de fosforo sérico pré-operatório:** _____
- **Creatinina pré-operatório:** _____
- **Calciúria pré-operatório:** _____
- **Fosfatase alcalina pré-operatório:** _____
- **PTH pré-operatório:** _____
- **Data da cirurgia (dd/mm/aaaa):** ___/___/_____
- **Tipo da cirurgia inicial:** ___ (0= paratireoidectomia total, 1= paratireoidectomia simples)
- **Associado à NEM e ou outras Síndromes:** ___ (0 = não, 1 = sim)
- **Histologia:** _____
- **Tamanho do tumor primário:** _____ cm
- **Margem tumoral comprometida (no anatomopatológico):** ___ (0 = não, 1 = sim)
- **Metástase linfonodal:** ___ (0 = não, 1 = sim)
- **Número de linfonodos:** _____

- **Tamanho do maior linfonodo:** _____ cm
- **T:** _____ (0 = Tx ou T0, 1 = Tis, 2 = T1, 3 = T2, 4 = T3, 5 = T4)
- **N:** _____ (0 = Nx, 1 = N0, 2 = N1a, 3 = N1a, 3 = N1b)
- **M:** _____ (0 = M0, 1 = M1)
- **Mx ao diagnóstico:** _____ (0 = não, 1 = pulmão, 2 = osso, 3 = pulmão + osso, 4 = SNC, 5 = outros)
- **Terapia com bisfosfonado:** _____ (0 = não, 1 = sim)
- **Internações por complicações hipercalcêmicas:** _____ (0 = não, 1 = sim)
- **Fome óssea pós-operatória:** _____ (0 = não, 1 = sim)
- **Outras terapias:** _____ (0 = não, 1 = sim) se sim, qual? _____, data
____/____/____
- **Status final:** _____ (0 = cura, 1 = cura após reabordagem cirúrgica, 2 = PTH e/ou cálcio ainda altos, 3 = doença estrutural)
- **Status final:** _____ (0 = cura, 1 = cura após reabordagem cirúrgica, 2 = PTH e/ou cálcio ainda altos, 3 = doença estrutural)
- **Óbito:** _____ (0 = não, 1 = sim)
- **Data do óbito:** ____/____/____
- **Data do último follow up:** ____/____/____
- **Data preenchimento questionário:** ____/____/____