



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DOS PROFESSORES
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA**

MARIA ISABEL VIDAL DE ANDRADE

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
ASSOCIADO A NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1**

CAJAZEIRAS

2019

MARIA ISABEL VIDAL DE ANDRADE

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
ASSOCIADO A NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação de Medicina, da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito à obtenção de diploma de graduação.

Orientadora: Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Coorientador: Dr. Wellington Alves Filho

CAJAZEIRAS

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)
Josivan Coêlho dos Santos Vasconcelos - Bibliotecário CRB/15-764
Cajazeiras - Paraíba

A553t Andrade, Maria Isabel Vidal de.
Tratamento cirúrgico de hiperparatireoidismo primário associado a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 / Maria Isabel Vidal de Andrade. - Cajazeiras, 2019.
33f.: il.
Bibliografia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias.
Coorientador: Prof. Dr. Wellington Alves Filho.
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2019.

1. Neoplasia Endócrina Múltipla. 2. Hiperparatireoidismo. 3. Paratireoidectomia. 4. Sistema endócrino. I. Farias, Maria do Carmo Andrade Duarte de. II. Alves Filho, Wellington. III. Universidade Federal de Campina Grande. IV. Centro de Formação de Professores. V. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU - 616.4

MARIA ISABEL VIDAL DE ANDRADE

TRATAMENTO CIRÚRGICO DE HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO
ASSOCIADO A NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
de Medicina, da Universidade Federal
de Campina Grande, como requisito à
obtenção de diploma de graduação.

Defendido e aprovado em 26 de novembro de 2019

BANCA EXAMINADORA

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias

Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias
Unidade Acadêmica de Ciências da Vida
Orientadora

Marilena Maria de Souza

Marilena Maria de Souza
Unidade Acadêmica da Escola Técnica de Saúde de Cajazeiras

Eliane de Sousa Leite

Eliane de Sousa Leite
Unidade Acadêmica de Enfermagem

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pelo dom da vida, por guiar meus caminhos, por dispersar toda a escuridão na estrada tortuosa e por sempre iluminar meus pensamentos e atitudes. Quero agradecer a meus pais Nadja e Henrique, por serem meu porto seguro e meus melhores amigos, me mostrando todos os dias que boas raízes não são afetadas pela distância ou tempo. Agradeço ao meu noivo, Bruno, por ser meu alicerce, sempre compreensivo, participativo e prestativo em todas as situações. Graças a vocês, fui capaz de suportar dores, aprender e ser feliz durante minha jornada, e sem isso, não seria possível concluir esta graduação.

Gostaria de fazer um agradecimento especial a professora Maria do Carmo Andrade Duarte de Farias, que desde o começo de minha trajetória como a acadêmica de medicina me introduziu no mundo da pesquisa, sendo parceira em diversos projetos acadêmicos e me orientando nesse universo ainda pouco incentivado em nosso país. Obrigada professora, pois, foi graças ao seu incentivo e auxílio que me apaixonei pela pesquisa e pelo ensino, e hoje tenho como meta em minha vida contribuir sempre com a produção de conhecimento na área médica.

Agradeço ao professor Wellington Alves Filho, pelo auxílio inigualável, paciência e dedicação a este trabalho, sem sua intensa participação essa pesquisa não existiria. Quero agradecer também aos membros da Liga de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal do Ceará, que participaram da confecção do trabalho de forma atenta e participativa.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus falecidos Avós, Marion e Moacir, cujo sonho era me ver concluindo o ensino superior. Sei que ambos não estavam mais presentes em corpo durante minha jornada nesta graduação. Porém, acredito que estavam próximos em espírito, sempre rogando por minhas vitórias, segurando minhas mãos a cada procedimento, guiando meus passos e aquecendo meu coração em meio ao íngreme processo de minha formação. Minhas eternas saudades de suas presenças diárias em minha vida e meu agradecimento por todo o cuidado e amor dedicados a mim.

RESUMO

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas são síndromes genéticas raras que predis põe o surgimento de tumores em múltiplos órgãos com tecido endócrino. A manifestação inicial mais comum da doença é o hiperparatireoidismo primário estando presente em mais de 90% dos indivíduos acometidos. A literatura cita como principais modalidades de tratamento cirúrgico a paratireoidectomia subtotal e a paratireoidectomia total com autoimplante heterotópico, embora ambos os métodos possam cursar com hipoparatiroidismo como complicação pós-operatória. Por outro lado, técnicas menos agressivas, como o clearance unilateral, podem ser vantajosas, pois além de determinar menor incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, uma possível reabordagem seria realizada em leito cirúrgico intocado nos casos de recidiva da doença, situação relativamente frequente nos pacientes tratados cirurgicamente, independente do método. Desse modo, o objetivo do presente estudo é caracterizar o perfil dos pacientes tratados cirurgicamente por esta morbidade no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Trata-se de um estudo de caráter analítico, observacional, transversal, retrospectivo, com pesquisa documental e análise quantitativa dos dados coletados. Foram analisados 10 prontuários de pacientes submetidos a paratireoidectomia por Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 no período entre janeiro de 2018 a setembro de 2019, com idade média 49,67 anos, de ambos sexos, que cursaram principalmente com osteopenia e osteoporose. Foi feita uma comparação dos exames laboratoriais pré e pós cirúrgicos entre os sete indivíduos submetidos a clearance unilateral e os três submetidos a exploração cervical bilateral. Identificou-se que os pacientes submetidos aos dois procedimentos possuíam exames laboratoriais séricos similares. Observou-se que a variação dos exames laboratoriais após a cirurgia não dependia da cirurgia aplicada. Ambos procedimentos cirúrgicos cursaram com resultados semelhantes a curto prazo, mas, são necessários estudos com uma maior quantidade de pacientes e com acompanhamento por um maior período.

Palavras-chave: Neoplasia Endócrina Múltipla. Hiperparatireoidismo. Paratireoidectomia

ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasms are rare genetic syndromes that predispose the emergence of multiple organ tumors on endocrine tissue. The most common initial manifestation of the disease is primary hyperparathyroidism, which is present in over 90% of affected individuals. The literature mentions subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy with heterotopic autoimplant as the main surgical treatment modalities, although both methods may present hypoparathyroidism as a postoperative complication. On the other hand, less aggressive techniques, such as unilateral clearance, may be advantageous because, besides determining a lower incidence of postoperative hypoparathyroidism, a possible re-approach would be performed in an untouched surgical bed in cases of disease recurrence, a relatively frequent situation in this patients treated surgically, regardless of the method. Thus, the aim of the present study is to characterize the profile of patients surgically treated for this morbidity at the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará. This study is an analytical, observational, cross-sectional, retrospective study, with documentary research and quantitative analysis of the collected data. We analyzed 10 medical records of patients undergoing parathyroidectomy for Multiple Endocrine Neoplasia type 1 between January 2018 and September 2019, with a mean age of 49.67 years, of both sexes, who had mainly osteopenia. Pre and postoperative laboratory tests were compared between the seven individuals who underwent unilateral clearance and the three who underwent bilateral cervical exploration. It was found that patients undergoing both procedures had similar serum laboratory tests. It was observed that the variation of laboratory tests after surgery did not depend on the surgery applied. Both surgical procedures had similar short-term results, but studies with a larger number of patients and longer-term follow-up are needed.

Key Words: Multiple Endocrine Neoplasia. Hyperparathyroidism. Parathyroidectomy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	OBJETIVOS.....	10
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
4	MÉTODO.....	16
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO.....	24
7	CONCLUSÃO.....	28
	REFERENCIAS.....	29
	Apêndice 1	33

1 INTRODUÇÃO

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são síndromes genéticas que predispoem o surgimento de tumores em múltiplos órgãos com tecido endócrino possuindo acometimento amplo e clínica diversificada. O subtipo NEM 1 foi descrito inicialmente por Wermer em 1954, quando foram evidenciados pacientes acometidos por tumores em paratireóides em ilhotas pancreáticas e em células hipofisárias (HOFF; HAUACHE, 2005).

O hiperparatireoidismo primário (HPT1) é a manifestação inicial da doença mais comum, estando presente em mais de 90% dos indivíduos acometidos. Nesse caso, é mais comum ocorrer a hiperplasia de uma ou mais glândulas. O melhor tratamento do HPT1 é a ressecção cirúrgica das paratireoides (paratireoidectomia) (SINGH; JIALAL, 2019).

As estratégias cirúrgicas mais recomendadas são a Paratireoidectomia Subtotal (PSTX) e Paratireoidectomia Total (PTX) com enxerto autólogo de paratireoide, podendo ser acompanhadas da remoção do timo (timestomia) (TONELLI et al., 2012). Ressecções inferiores a PSTX estão associadas a um alto índice de recorrência do HPT1 (NILUBOL et al., 2015).

Existem controvérsias sobre o melhor método cirúrgico a ser empregado para HPT1 em NEM-1. A PSTX é a abordagem mais comumente utilizada. Contudo, nesse método existe um maior risco de recorrência do HPT1. Já a PTX tem como principal complicação o hipoparatireoidismo persistente, ainda não estando imune a possibilidade de recidiva da doença. Em ambos procedimentos cirúrgicos é feita uma exploração bilateral cervical, havendo um considerável de risco de lesão no nervo laríngeo recorrente (SCHEREINEMAKERS et al., 2011).

Nessa premissa, pensado na necessidade de múltiplas reabordagens, alguns estudos começaram a realizar uma abordagem cirúrgica que possibilitasse uma exploração cervical unilateral e cursasse com menos riscos cirúrgicos, sendo denominada de clearance unilateral (KLUIJFHOUT et al., 2016).

Conforme o apresentado, o HPT é a manifestação mais comum e precoce dos pacientes portadores de NEM 1, sendo uma doença complexa com sérias repercussões na qualidade de vida dessas pessoas, configurando assim uma patologia desafiadora com muitas nuances na realização do tratamento. Assim, o

presente estudo tem como propósito caracterizar o perfil clínico e laboratorial dos pacientes diagnosticados com NEM-1 com HPT1 e de seu tratamento cirúrgico.

Destarte, o presente trabalho tem como questão norteadora: “A paratireoidectomia unilateral (CLU) pode apresentar resultados de pós-operatórios semelhantes as abordagens bilaterais (PSTX e PTX) no tratamento cirúrgico de HPT1 por NEM 1?”. Vale ressaltar que o CLU é um método pouco descrito na literatura, necessitando de condições clínicas específicas para que possa ser realizado.

Atualmente o diagnóstico da NEM 1 tem se tornado mais comum devido aos avanços no acesso a saúde por parte da população e esta tem sido uma temática cada vez mais em foco nas discussões médicas. Contudo, são poucos os estudos que teorizam sobre as diversas modalidades de tratamento dessa condição, e existe apenas um pequeno número de pesquisas realizadas com brasileiros portadores da doença, e a maioria destes foi realizado na região sudeste.

A partir disso, o estudo em tela justifica-se pelo interesse pessoal da pesquisadora após ter contato com os pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio no Ceará e ter observado que tal grupo ainda sofre com as complicações advindas de cirurgias agressivas e dificuldades no tratamento de suas comorbidades ligadas a doença. Além disso, a proposta de usar o CLU como tratamento para HPT1 relacionada a NEM 1 é uma proposta inovadora, com poucos estudos existentes na literatura sobre o tema, porém mostrando uma tendência promissora, que pode se configurar em uma nova opção de tratamento para os portadores da doença.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Caracterizar os pacientes com NEM-1 e HPT1 submetidos a tratamento cirúrgico, conforme dados clínicos e laboratoriais, comparando os períodos pré e pós-operatório.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar os pacientes portadores de NEM -1 encaminhados ao serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço para tratamento cirúrgico de HPT1;
- Descrever as manifestações clínicas relacionadas a NEM -1;
- Descrever o método cirúrgico utilizado em cada caso dessa investigação;
- Identificar alterações em exames laboratoriais, comparando os períodos anterior e posterior ao procedimento;
- Identificar os padrões de localização pré-operatório das glândulas paratireoides através de exames de imagem.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A NEM 1 é uma síndrome rara, com incidência de 0,02 a 0,2 a cada 1000 pessoas. Trata-se de uma doença autossômica dominante com alta penetrância, sendo causada principalmente por mutação no cromossomo 11 que inativa o gene MEN-1, relacionado à supressão tumoral. Em cerca de 20% dos portadores da doença não foi possível detectar mutações neste gene. Desse modo, a NEM 1 cursa com uma predisposição ao surgimento de tumores em paratireoides, hipófise e tecido neuroendócrino do trato gastrointestinal. (UDELSMAN et al., 2009). Ademais, os pacientes portadores da enfermidade também possuem maior probabilidade de desenvolver outros tipos de tumores, como carcinoma de timo e brônquios. Também foi observado que mulheres portadoras possuem um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Dentre manifestações não relacionadas a tecido neuroendócrino podem ser citadas: lipomas, colagenomas, schwannomas, meningiomas e leiomiomas (KAMILARIS; STRATAKIS, 2019).

O diagnóstico deve ser dado com avaliação clínica, além do teste genético. São necessárias duas manifestações primárias, como tumores em paratireoides, hipófise e tecido neuroendócrino do trato gastrointestinal e pancreático; ou uma manifestação primária, juntamente a presença de um parente de 1º grau com a doença ou detecção genética de mutações no gene MEN-1 associadas a uma manifestação clínica ou achado bioquímico característico da doença, por exemplo, elevação de PTH sérico e litíase renal (THAKKER et al., 2012). Segundo Laats, Leeuwaard e Valk (2018) um diagnóstico precoce somado a realização de rastreamento de tumores em pacientes já diagnósticos com NEM 1 causa uma redução na morbidade e um aumento na sobrevida nos portadores dessa síndrome.

A manifestação clínica mais prevalente é o HPT1 seu diagnóstico condição é feito através da dosagem sérica do paratormônio (PTH) e de cálcio total (sérico), que nessa situação, devem estar com níveis aumentados. É importante que sejam excluídas causas medicamentosas e secundárias para a elevação desses parâmetros, como o uso de hidroclorotiazida, de lítio, doença renal crônica e hipercalcemia hipocalciúrica familiar (KHAN et al., 2017). Essa condição clínica pode ser sintomática ou assintomática, nesse caso sendo detectada através de dosagem sanguínea de cálcio e de paratormônio (PTH) com valores alterados. O

quadro clínico é diversificado, porém, a sintomatologia mais comum pode ser observada através de alterações renais e ósseas como fraturas incomuns, padrão de desmineralização óssea em sal e pimenta, cistos ósseos, reabsorção subperiosteal, tumores marrons, litíase renal e hipercalcúria (MASI, 2019). Além disso, existem evidências sobre sintomas menos comuns como fadiga, ansiedade, úlceras pépticas, arritmias e um aumento significativo no risco de doenças cardíacas e cerebrovasculares (SYED; KHAN, 2017).

A HPT1 associada à NEM 1 é causada por uma hiperplasia benigna e multiglandular das paratireoides na maioria dos casos (KHAN et al., 2017). De acordo com um estudo realizado pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foi constatado consideráveis alterações na massa óssea de pacientes com NEM 1 e HPT1 em mais de 50% dos indivíduos analisados através de densitometria óssea (COUTINHO et al., 2010). Ademais, foi visto a presença de nefrolitíase em aproximadamente 80% das pessoas portadoras de NEM 1 associado a tumores de paratireoide, demonstrando incidência maior que em indivíduos com HPT1 por outras causas (LOURENÇO et al., 2012).

O tratamento de escolha para HPT1 associado à NEM 1 é a paratireoidectomia, consistindo em excisão cirúrgica das paratireoides. Contudo, existem discussões acerca da melhor técnica cirúrgica a ser utilizada. Uma variável importante a ser considerada seria a idade do paciente, sendo aconselhado abordagens mais conservadoras, e, em alguns casos assintomáticos, pode ser feito um acompanhamento clínico e laboratorial da doença. É importante ressaltar que, além de se tratar de uma doença majoritariamente multiglandular, os tumores se desenvolvem de forma assíncrona, ou seja, em diferentes momentos da vida do doente ocorrerão novas hiperplasias em glândulas distintas ou em qualquer tecido paratireoideano remanescente (GIUSTI, TONELLI, BRANDI, 2012).

A paratireoidectomia é formalmente indicada para pacientes com níveis de cálcio sanguíneo maior do que 12 mg/dl, envolvimento renal da doença, acometimento ósseo com fraturas por fragilidade óssea, sinais de osteopenia ou osteoporose, e em pacientes com déficit cognitivo ou com dificuldades em monitorar a progressão da doença (WILHELM et al., 2016).

O tratamento cirúrgico do HPT1 visa buscar a normalidade do cálcio sérico através da diminuição dos níveis de PTH. Deve-se, sempre que possível, no entanto, evitar o hipoparatiroidismo persistente, seqüela importante decorrente da ressecção

das paratireoides (GIUSTI, TONELLI e BRANDI, 2012). O hipoparatireoidismo persistente consiste no déficit do paratormônio produzido pelas paratireoides. Esse quadro acarreta outros distúrbios nos níveis iônicos séricos como hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciúria. Além disso, pode causar múltiplos sintomas como arritmias cardíacas - principalmente alargamento do intervalo QT -, distorção na trama trabecular óssea, parestesias, espasmos e até mesmo complicações graves e com potencial fatal como laringoespasma e tetania (MANNSTADT et al., 2017).

A NEM 1 cursa com altos níveis de recorrência em qualquer remanescente pós-operatório de tecido paratireoideano, sendo, portanto, necessário considerar o melhor método cirúrgico pensando em uma possível segunda abordagem, principalmente em pacientes jovens (VERSNICK et al., 2013).

A PSTX é uma das técnicas cirúrgicas recomendada pelos *guidelines* existentes atualmente. Neste caso é feito a ressecção de pelo menos três paratireoides, deixando a glândula com melhor tamanho e aparência morfológica na região cervical, nutrida pelo seu pedículo vascular, dessa forma, diminuindo o risco de hipoparatireoidismo permanente após a cirurgia (SALMERON et al., 2018). Porém, nesta abordagem existe um maior risco de recorrência de HPT1 de em média 50% em 10 a 12 anos e, conseqüentemente, havendo mais casos com necessidade de reabordagem cirúrgica (NOBECOURT et al., 2018).

Por outro lado, na PTX é realizada a ressecção das quatro glândulas e seleção da paratireoide com tamanho e aspecto mais próximo de tecido saudável para implantação em região do antebraço (MOALEM, GUERRERO, 2009). Contudo, a PTX é ligada a uma maior incidência de hipoparatireoidismo permanente e mais severo, ainda não estando imune a possibilidade de recorrência do HPT em sítios cervicais, além da dificuldade existente em determinar a quantidade de tecido paratireoideano a ser implantado (WALDMANN et al., 2010).

De acordo com Montenegro et al. (2012, p.137), na experiência observada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o autoimplante nos casos de PTX cursa com um período consideravelmente longo para que haja função adequada da glândula implantada, às vezes com mais de sete anos para normalização dos níveis de PTH sérico, sendo que durante esse período, o paciente se encontra sujeito a hipoparatireoidismo.

Ressalta-se que, em ambos procedimentos cirúrgicos existem altos índices de recorrência do HPT1, levando a um maior número de complicações em sua

reabordagem, como hipoparatiroidismo persistente e lesão de nervo laríngeo recorrente (ÅKERSTRÖM, STÅLBERG, 2009).

Contudo, por se tratar de uma síndrome genética heterogênea, com mais de 1200 mutações causadoras descritas na literatura, é possível observar diferentes graus de recorrência do HPT1 (KAMILARIS, STRATAKIS, 2019). Por essa razão, vários estudos descrevem a possibilidade de realização de uma abordagem cirúrgica menos agressiva, em que, havendo necessidade de reabordagem, ela seja realizada em um leito cirúrgico intocado, especialmente, em pacientes com menos de 50 anos e que apresentem lesão unilateral visualizada através de ultrassonografia e cintilografia (MONTENEGRO et al., 2019). Ressalta-se que uma reabordagem em leito cirúrgico previamente excisado conta com um grau de dificuldade considerável, existindo maiores riscos de lesão do nervo laríngeo recorrente, maior chance de sangramentos de maior volume e menores taxas de identificação correta do próprio tecido paratireoideano, com uma taxa de sucesso de 84%. (STACK JR et al, 2018). Desse modo, o CLU consiste em uma técnica cirúrgica em que é realizado a exploração cervical unilateral, retirando-se todo o tecido paratireoideano deste lado, bem como o timo ipsilateral (KLUIJFHOUT et al., 2016).

A cintilografia cervical e a ultrassonografia podem ser utilizadas para realizar a indicação do método cirúrgico a ser utilizado. A primeira utiliza principalmente radiofármaco tecnécio sestamibi ^{99m}Tc que é captado pelas mitocôndrias das células do tecido paratireoideano e possuem prolongada retenção do agente neste órgão em particular, apresentando uma especificidade maior que 98% para selecionar pacientes para abordagem cirúrgica unilateral em pacientes portadores de HPT1 (MOALEM, GUERRERO, 2009). Existem outros protocolos para realização da cintilografia cervical utilizando outros radiofármacos como Tálcio – 201 e Iodo 123, contudo, estes são inferiores ao protocolo realizado com sestamibi (OLIVEIRA et al, 2010).

Já a ultrassonografia cervical é um método usado há mais tempo como forma de análise da anatomia cervical e localização das glândulas paratireoideanas. É um exame de baixo custo e amplamente disponível em hospitais e clínicas. Além disso apresenta sensibilidade similar a cintilografia com sestamibi. Contudo, apresenta a limitação de ser um teste operador dependente, especialmente quando existe a presença de glândulas ectópicas (EBNER et al, 2015).

De acordo com ZENG et al (2019) a localização pré-operatória das glândulas é o fator mais importante para uma paratireoidectomia bem-sucedida. Devido isso, a combinação da ultrassonografia cervical com a cintilografia com sestamibi eleva o potencial de sucesso da cirurgia.

Ademais, as paratireoidectomias ainda contam com a dosagem intraoperatória do PTH como ferramenta auxiliar durante o procedimento. Nesse método é feito a dosagem de hormônio paratireoideano sérico antes do início da cirurgia e após a excisão cirúrgica das peças, havendo vários protocolos citados na literatura que orientam como empregar corretamente este processo (WILHELM et al., 2016). É consenso que uma redução maior ou igual a 50% no nível inicial de PTH após retirada das glândulas acometidas, é interpretado como um procedimento bem-sucedido em casos de HPT1 esporádicos, ou seja, em situações não ligadas a NEM 1. Mesmo assim, é observado que a taxa de sucesso cirúrgico com apenas exames de imagem não é alterada de modo significativo com o uso do PTH intraoperatório (SCHNEIDER et al., 2019).

Abordagens unilaterais já são usadas em convergência com os estudos de imagem para o tratamento cirúrgicos de HPT1 de outras causas, configurando um total de 85% das paratireoidectomias (WILHELM et al, 2016). Desse modo, com a evolução dos estudos de imagem e o aumento na disponibilidade desses exames, em adição constatação de comportamentos diferentes na NEM 1 foi vista a possibilidade de realização do CLU para pacientes selecionados com exames localizatórios concordantes (MONTENEGRO et al, 2019).

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de caráter analítico, observacional, transversal, retrospectivo, com pesquisa documental e análise quantitativa dos dados coletados. De acordo com Aragão (2011), os estudos analíticos do tipo observacional transversal surgem através de um fator expositor e buscam um desfecho, não devendo ser confundidos com pesquisas do tipo descritivas.” A coleta de dados enfatizará números (ou informações conversíveis em número) que permitam verificar a ocorrência ou não das consequências, e daí então a aceitação (ainda que provisória) ou não das hipóteses”. (DALFOVO, LANA E SILVEIRA, 2008, p. 1 – 13).

4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO

O presente estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio, entidade vinculada a Universidade Federal do Ceará como Hospital Escola em Fortaleza, Ceará, onde houve a análise dos prontuários de pacientes. Esse local foi escolhido devido a ser uma instituição de referência no estado no acompanhamento de NEM1 e por ser o local de permanência da autora como estagiária no setor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram estudados pacientes portadores de NEM 1 acompanhados por HPT1 pelos serviços de Endocrinologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Walter Cantídio, no período de janeiro de 2018 a setembro de 2019. Nesse período foram internados 26 pacientes para realização de paratireoidectomia; porém foram incluídos dez pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, descritos a seguir.

Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes de faixa etária adulta ou idosa, pois o referido serviço não efetua o acompanhamento de pacientes menores de 18 anos, com

diagnóstico de NEM 1 que foram submetidos a tratamento cirúrgico do HPT1 através da: (1) exploração bilateral das paratireoides (PSTX ou PTX) ou do (2) CLU no período de 2018 a Setembro de 2019.

Critérios de exclusão:

Pacientes submetidos a paratireoidectomia por outras causas de HPT1 ou por causas de cunho secundário e terciário, além de pacientes com outro tipo de NEM, devendo ser encaminhados pelo serviço de Endocrinologia com diagnóstico efetuado.

4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo obteve anuência do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob o parecer nº 3.564.320. O pesquisador não teve contato com os pacientes, havendo apenas a revisão de prontuários. Ressalta-se que não houve coleta de dados diretamente dos pacientes, mas sim pela análise de informações registradas nos prontuários selecionados. Essa coleta foi realizada após a anuência do CEP do Hospital Universitário Walter Cantídeo/ Universidade Federal do Ceará (UFC), com a autorização do Departamento de Cirurgia da UFC, anuência da Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídeo e autorização para uso dos prontuários pelo Termo de Fiel Depositário.

Foi garantida a observância dos aspectos éticos básicos da pesquisa envolvendo seres humanos, destacando o anonimato, a justiça, a beneficência (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016).

4.5 FONTE DE DADOS

A fonte de dados da pesquisa foram os prontuários dos pacientes portadores de NEM 1 acompanhados pelo Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e pelo Serviço de Endocrinologia do HUWC-UFC, tendo sido submetidos a tratamento cirúrgico devido a HPT1. Nos prontuários, foram observadas fichas contendo evoluções médicas, descrição do procedimento cirúrgico realizado, exames

laboratoriais e de imagem, além de laudo anatomopatológico da peça extraída durante a cirurgia em setembro de 2019.

Foram observados os níveis séricos de PTH, cálcio iônico, cálcio total, fósforo além de exames de imagem prévios ao procedimento com intuito de determinar a localização da lesão e outras manifestações clínicas decorrentes da doença. Também foram observados os exames laboratoriais pós-operatórios. O método cirúrgico utilizado foi caracterizado a partir da descrição cirúrgica, agrupando os pacientes em dois grupos: o primeiro (Grupo 1) diz respeito a abordagem unilateral (CLU), já o segundo (Grupo 2) engloba as abordagens cirúrgicas bilaterais (PTX e PSTX). Um instrumento foi confeccionado para a coleta de dados, exposto na seção Apêndice 1.

4.6 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente foi elaborado o instrumento para obtenção da coleta dos dados nos prontuários (Apêndice 1) realizada no período de janeiro de 2018 a setembro de 2019. Nos prontuários foram observadas fichas contendo evoluções médicas, descrição do procedimento cirúrgico realizado, exames laboratoriais e de imagem, além de laudo anatomopatológico da peça extraída durante a cirurgia em setembro de 2019.

Foram observados os níveis séricos de PTH, cálcio iônico, cálcio total, fósforo além de exames de imagem prévios ao procedimento com intuito de determinar a localização da lesão e outras manifestações clínicas decorrentes da doença. Também foram observados os exames laboratoriais pós-operatórios. O método cirúrgico utilizado foi caracterizado a partir da descrição cirúrgica, agrupando os pacientes em dois grupos: o primeiro (Grupo 1) diz respeito a abordagem unilateral (CLU), já o segundo (Grupo 2) engloba as abordagens cirúrgicas bilaterais (PTX e PSTX). Um instrumento foi confeccionado para a coleta de dados, exposto na seção Apêndice 1.

Para tanto, à medida que as variáveis foram extraídas, construiu-se tabelas e gráficos com as variáveis idade, sexo, exames laboratoriais séricos (PTH, cálcio total, cálcio iônico e fósforo) pré e pós-operatórios e abordagem cirúrgica utilizada para cada paciente.

As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Esse teste constatou que apenas o cálcio iônico e o PTH são medidas não paramétricas. Neste caso, foi utilizado a mediana e os intervalos interquartis. Desse modo, para as outras variáveis, foi adotado o uso da média aritmética e do desvio padrão.

Os testes de Mann-Whitney e o Teste T de Student não pareados foram aplicados para variáveis não paramétricas e paramétricas respectivamente, para comparação populacional dos valores laboratoriais pré-operatórios entre os dois tipos de abordagens. Posteriormente, foi adotado o teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas, sendo feita uma comparação entre o pré e pós-procedimento de cada método cirúrgico.

Além do mais, foi calculado a variação dos exames pré e pós-operatórios, sendo adotado a variável Delta como referência. Esse valor foi submetido ao Teste Mann-Whitney e feita a correlação pelo método de Spearman. Foi adotado um nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade. Para a aplicação dos testes estatísticos, foram utilizados exames de até 2 meses após a cirurgia, devido ao fato de que alguns pacientes foram submetidos ao procedimento há menos de 3 meses.

5 RESULTADOS

Um total de dez pacientes foram submetidos a paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário (HPT1) associado à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1) entre os meses de janeiro de 2018 a setembro de 2019. A idade média observada foi de 46,51 anos, não havendo diferenças significativas entre grupos 1 e 2. Houve prevalência no sexo feminino, sendo oito mulheres e dois homens. A osteoporose foi a manifestação clínica observada mais comum da doença, sendo encontrada em sete pacientes, seguida por nefrolitíase, presente em dois pacientes.

Sete pacientes foram submetidos ao CLU (Grupo 1), enquanto três foram operados através de exploração cervical bilateral (Grupo 2), sendo dois casos de PTX com autoimplante e um caso de PSTX. Todos os procedimentos ocorreram sem complicações no período transoperatório, sendo realizados cinco em 2018 e cinco em 2019. A Tabela 1 ilustra o perfil clínico e laboratorial pré-operatório dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1 - Perfil clínico-laboratorial pré-operatório dos pacientes incluídos no estudo (n=10)

	CLU	PTX + PSTX	P
Cálcio total (dp)	11,77 (1,01)	11,07 (0,61)	0,3
Cálcio iônico (Q1-Q3)	1,52 (1,27-2,11)	1,9 (1,55-3,6)	0,43
PTH (Q1-Q3)	145 (103-270)	199 (177-371)	0,52
Fósforo (dp)	2,58 (0,45)	2,63 (0,41)	0,88
Idade	48 (12,17)	49,67 (8,33)	0,94

Fonte: dados da pesquisa

Dp: desvio padrão

(|Q1-Q3|): intervalos interquartis

O exame anatomopatológico mostrou sete casos de hiperplasia e três de adenoma de paratireoide. Um dos pacientes com adenoma foi submetido ao CLU e os outros dois a exploração cervical bilateral.

Analisando todos os pacientes operados, observamos que houve melhora significativa de todos os parâmetros laboratoriais, quando comparados os valores pré e pós-operatório. Os valores pré e pós-operatórios dos 10 pacientes submetidos

a tratamento cirúrgico do HPT1 podem ser observados na tabela 2. Os gráficos 1 e 2 ilustram a comparação entre os níveis de cálcio total e PTH antes e após o procedimento.

Tabela 2 - Perfil laboratorial pré e pós-operatório dos pacientes (n=10)

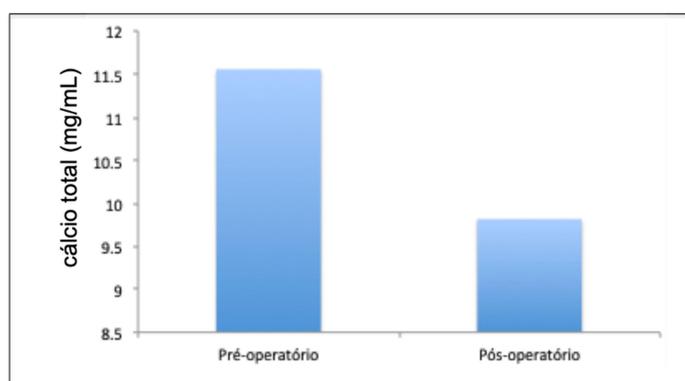
	Pré-op	Pós op	P
Cálcio total (dp)	11,56 (0,94)	9,82 (0,804)	0,0083
Cálcio iônico (Q1-Q3)	1,59 (1,38 – 2,75)	1,29 (1,23 – 1,31)	0,0391
PTH (Q1-Q3)	188 (114,25 – 295,25)	42 (39,85 – 64,95)	0,0039
Fósforo (dp)	2,6 (0,41)	3,311 (0,508)	0,0002

Fonte: dados da pesquisa

Dp: desvio padrão

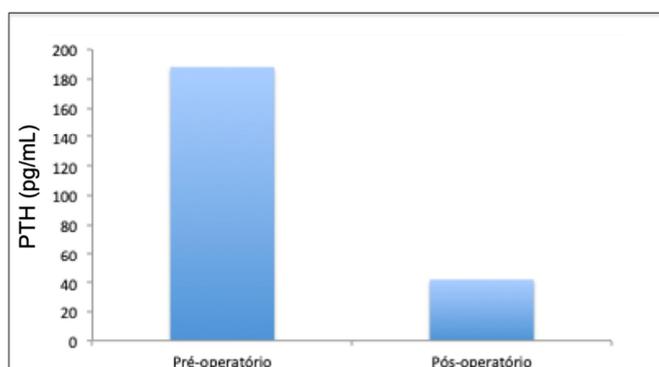
(|Q1-Q3|): intervalos interquartis

Gráfico 1 - Comparação dos valores de cálcio total pré e pós-operatórios (n=10)



Fonte: dados da pesquisa

Gráfico 2 - Comparação dos valores de PTH sérico pré e pós operatórios (n=10)



Fonte: dados da pesquisa

Dentre os pacientes do Grupo 1, houve melhora significativa dos parâmetros laboratoriais, exceto para os níveis de cálcio iônico. Nesse grupo, um indivíduo apresentou hiperparatireoidismo persistente após a cirurgia, matendo os níveis de PTH de 68 pg/mL dois meses após o procedimento, chegando a 90 pg/mL após sete meses. Os níveis de PTH e cálcio sérico pré-operatórios do indivíduo em questão eram 86,3 pg/mL e 10,9 mg/mL, o primeiro sendo, inclusive, o menor valor encontrado de toda a amostra estudada. O paciente teve o exame anatomopatológico com resultado de adenoma de paratireóide. No presente momento, foram solicitados nova ultrassonografia cervical e nova cintilografia com sestamibi na tentativa de localizar novas lesões, além solicitados exames pré-operatórios de rotina, enquanto aguardamos o retorno do paciente.

Três pacientes foram submetidos a exploração cervical bilateral, dos quais um sendo submetido a PSTX e dois a PTX com autoimplante. Analisando os valores pré e pós operatórios do Grupo 2, observamos que não houve melhora significativa, possivelmente dado o número pequeno de indivíduos dentro desse grupo. Um dos pacientes desse grupo havia sido submetido a PTX, em 2001, com autoimplante de paratireoide em membro superior direito e foi diagnosticado com recidiva. Este indivíduo apresentava, após o procedimento referido, níveis de PTH e cálcio sério de 371 pg/mL e 11,7 mg/mL, além de ultrassonografia e cintilografia cervical com sestamibi mostrando lesão suspeita em região cervical superior direita. Esse foi submetido a nova PTX, sem abordar o implante realizado anteriormente. Atualmente, encontra-se em uso de carbonato de cálcio por via oral e com níveis séricos de PTH e cálcio totais de 40 pg/mL e 9,7 mg/mL.

Ainda referente aos pacientes do grupo 2, desses, um paciente permaneceu com níveis altos de PTH sérico mesmo após o procedimento, encontrando-se com 174 pg/dL após seis meses do procedimento. Foi solicitada nova cintilografia com sestamibi e nova ultrassonografia cervical, além de exames pré-operatórios. Dentre os pacientes submetidos a exploração cervical bilateral apenas um teve a abordagem de paratireoidectomia subtotal.

Os valores laboratoriais pré e pós-operatórios de ambos os grupos podem ser observados nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 - Perfil laboratorial dos pacientes submetidos ao CLU (n=7)

	Pré-op	Pós-op	P
Cálcio total (dp)	11,77 (1,01)	9,983 (0,728)	0,0494
Cálcio iônico (Q1-Q3)	1,52 (1,27-2,11)	1,295 (1,25-1,365)	0,218
PTH (Q1-Q3)	145 (103-270)	42 (39,93-63,43)	0,0312
Fósforo (dp)	2,58 (0,45)	3,367 (0,528)	0,0033

Fonte: dados da pesquisa

Dp: desvio padrão

(|Q1-Q3|): intervalos interquartis

Tabela 4 - Perfil clínico-laboratorial dos pacientes submetidos a PTX e PSTX (n=3)

	Pré-op	Pós-op	P
Cálcio total (dp)	11,07 (0,61)	9,5 (1,015)	0,17
Cálcio iônico (Q1-Q3)	1,9 (1,55-3,6)	1,22 (1,2 – 1,3)	0,22
PTH (Q1-Q3)	199 (177-371)	40 (11,5 – 120)	0,25
Fósforo (dp)	2,63 (0,41)	3,2 (0,557)	0,0234

Fonte: dados da pesquisa

Dp: desvio padrão

(|Q1-Q3|): intervalos interquartis

Ao correlacionar a variação Δ com os níveis dos exames pré-operatórios, observamos, nos pacientes submetidos ao CLU, uma correlação negativa das variáveis cálcio total ($r = -0,92$, $p = 0,017$), cálcio iônico ($r = -1$, $p = 0,03$) e PTH ($r = -1$, $p = 0,003$). Não observamos correlações significativas entre as variáveis pré-operatórias e a variável delta e os pacientes do grupo 2.

— No que concerne a comparação de ambos os métodos sobre o número de recidivas e hiperparatireoidismo persistente, não foi possível efetuar uma comparação fidedigna, pois não foram obtidos dados suficientes em um período superior a seis meses, de vários pacientes, sendo vistos resultados não significativos dentre os pacientes observados

6 DISCUSSÃO

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM1) é uma entidade patológica multifacetada, com manifestações e apresentações variáveis, sendo diagnosticada cada vez mais atualmente. O hiperparatireoidismo primário (HPT1) causado pela doença é a manifestação mais comum da síndrome, afetando a maioria dos portadores e predispõe o surgimento de comorbidades como osteoporose e nefrolitíase, que levam a complicações significativas. No entanto, o tratamento para o HPT1 ainda constitui um desafio, sendo necessária a realização de mais estudos para ajudar os portadores da doença a alcançar uma melhor qualidade de vida, com o mínimo de intervenções possíveis.

A síndrome NEM1 pode ser diagnosticada em todas as idades. Entretanto, as manifestações primárias geralmente são observadas inicialmente em adultos, havendo um pequeno número de estudos com crianças e adolescentes. Segundo o estudo de Goudet et al. (2015) sobre a doença em indivíduos menores que 21 anos, os sintomas clínicos e lesões em órgãos alvo tinham maior frequência nos pacientes com mais de 10 anos, além disso, a primeira e mais comum manifestação encontrada em todos os grupos estudados foi o HPT1. Esse fato é observado também nos adultos. De acordo com Thakker et al. (2012), as alterações clínicas e laboratoriais estarão presentes, em sua maioria, em torno da quinta década de vida, sendo notado uma penetrância maior que 80% nos portadores da doença. Esse aspecto foi bem ilustrado nos resultados encontrados neste estudo, de tal forma que a média de idade obtida foi 46,5 anos com desvio padrão de 13 anos, aproximadamente. No presente trabalho, não se observou diferença significativa ao comparar a idade dos pacientes submetidos a CLU ou exploração cervical bilateral (p: 0,94).

Observamos melhora significativa dos valores laboratoriais ao comparar as variáveis pré e pós-operatórias de todos os pacientes estudados. Também se verificou que, ao comparar os resultados pré e pós-operatórios de cada grupo separadamente, foi visto que no primeiro grupo (CLU), há uma mudança significativa em quase todos os parâmetros após a cirurgia, com a exceção do cálcio iônico. A respeito do segundo grupo (PSTX + PTX), as variáveis laboratoriais: cálcio total, cálcio iônico e PTH sérico não demonstraram uma mudança significativa. É possível

atribuir esse achado ao número pequeno de pacientes estudados, ressaltando-se que o Grupo 2 foi composto de apenas três indivíduos, podendo haver um viés importante pelo tamanho da amostra nesse grupo. Ainda assim, as populações de ambos os grupos são semelhantes, como exposto anteriormente nos resultados na Tabela 1.

No presente estudo, observamos não haver diferença estatística quando comparamos a variação Δ dos exames laboratoriais entres o Grupo 1 e Grupo 2 em todas as variáveis ($p>0,5$), sugerindo que o tipo de cirurgia não influenciou na intensidade da melhora dos parâmetros laboratoriais.

Observamos no Grupo 1 (CLU) correlação negativa significativa entre os valores pré-operatórios e a variação Δ dos mesmos, podendo-se inferir que quanto mais elevados forem os níveis séricos pré-operatórios de cálcio total, cálcio iônico e PTH maior será a variação dos mesmos após a realização do procedimento. Em respeito ao Grupo 2, não observamos correlações entre a variáveis no período pré-operatório e a variação Δ dos mesmos, possivelmente em virtude do número baixo de indivíduos nesse grupo.

A priori, a maioria dos estudos existentes atualmente ainda advogam que, para o tratamento do HPT1, uma abordagem menor do que a PSTX não deve ser feita, devido as chances de recidiva ou persistência da doença (WALDMANN et al., 2010, p.1530). De acordo com Pieterman (2012), foi possível concluir que seria sustentável, em casos de mutações *nonsense* e *frameshift*, a realização de abordagens menos agressivas como o CLU.

No presente estudo, todos os pacientes realizaram ultrassonografia cervical e cintilografia cervical com sestamibi antes da escolha do método cirúrgico. Esses métodos são importantes ferramentas na escolha do método cirúrgico, e essenciais para indicar o CLU. De acordo com Keutegen et al. (2016), esses exames contam com 100% e 85% de sensibilidade na detecção de glândulas paratireoidianas aumentadas. Nessa perspectiva, Kluijfhout et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo para analisar os pacientes submetidos a abordagem unilateral e bilateral, por 20 anos, observando que dos oito pacientes submetidos ao CLU, houveram dois casos de recorrência ou persistência da doença. Através de sua análise, foi concluído que a abordagem unilateral pode ser realizada em pacientes com exames de imagens concordantes, conseguindo benefícios como menor risco de hipocalcemia permanente. À semelhança dos poucos estudos anteriores sobre

CLU, adotamos para escolha do método somente os casos com exames concordantes.

Montenegro et al. (2019), também pontuam que em casos de pacientes com menos de 50 anos e com uma ou duas paratireoides ipsilaterais alteradas, confirmadas por estudos de imagem, poderiam ser selecionados para a realização de cirurgias menos agressivas. Desse modo, haveria a permanência de um leito cirúrgico contralateral intocado, fato esse que melhora as condições operatórias em uma segunda reabordagem.

A respeito da comparação do número de recidivas entre os dois tipos de abordagens não foi possível observar com propriedade se o tipo de cirurgia de fato iria influenciar em número maior de recidivas, devido ao curto período de acompanhamento efetuado e ao pequeno número de pacientes estudados. Isso se justifica estatisticamente como sendo uma evidência com baixa significância ($p = 0,533$). Contudo, ressalta-se que os resultados obtidos mostraram que o CLU é um procedimento seguro e de eficácia semelhante a PSTX e PTX em curto período, se bem indicado.

Este trabalho apresentou como limitação mais importante o pequeno número de pacientes, comparado a alguns existentes na literatura. Ademais, alguns indivíduos foram submetidos a tratamento cirúrgico no mesmo período da coleta dos dados, não sendo possível acompanhar sua evolução após cirurgia por um período maior que 1 mês. Porém, é importante enfatizar que em nosso estudo analisou os prontuários de dez pacientes, encaminhados em um período de dois anos, que representa um quantitativo significativo ao comparado a outros trabalhos com maior período de acompanhamento, como a pesquisa de Kluijfhout et al. (2016), que contou com 32 pacientes no total e apenas oito indivíduos submetidos ao CLU em um período médio de 15 anos. Outro bom exemplo seria o estudo realizado por Montenegro et al. (2019), que analisou as paratireoidectomias realizadas no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, observando que apenas 13 pacientes foram submetidos a CLU nos oito anos analisados.

— No final da coleta de dados dessa pesquisa, foram recebidos três novos encaminhamentos de pacientes com HPT1 com necessidade de tratamento cirúrgico no setor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Walter Cantídeo. Desse modo, haverá a continuidade dessa pesquisa, pela inclusão de novos indivíduos e acompanhamento daqueles submetidos a cirurgia. Esperamos

poder expandir a fronteira do conhecimento sobre o tratamento da síndrome em questão e contribuir com a formulação de novos protocolos para a seleção de pacientes aptos a uma abordagem menos agressiva.

7 CONCLUSÃO

A partir desse estudo podemos concluir que as populações submetidas a ambos procedimentos possuem perfis clínico e laboratoriais similares e que ambos procedimentos cirúrgicos alcançaram uma melhora importante nos parâmetros laboratoriais dos pacientes. Desse modo, percebemos que, em curto prazo, ambos os métodos cirúrgicos são seguros, e quando bem indicados com exames de imagem pré-operatórios, apresentam resultados similares.

REFERÊNCIAS

- ÅKERSTRÖM, G.; STÅLBERG, P. Surgical Management of Men -1 and - 2: State of the Art. **The Surgical Clinics of North America**. Uppsala: v. 89, n. 5, p. 1047-1068, 2009.
- ARAGÃO, J. Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. **Revista Práxis**. Rio de Janeiro: v. 3, n. 6, p. 59 – 62, 2011.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Seção 1, n. 112, p. 59-62
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 maio 2016. Seção 1, n. 98, p. 44-46
- COUTINHO, F. L. *et al.* Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. **Clinical Endocrinology**. São Paulo: v. 72, n. 4, p. 462 – 468, 2010.
- DALFOVO, M. S.; LANA, R. A.; SILVEIRA, A. Métodos quantitativos e qualitativos: um resgate teórico. **Revista Interdisciplinar Científica Aplicada**. Blumenau, v. 2, n. 4, p. 1 – 13, 2008.
- EBNER, Y. *et al.* Parathyroid surgery: correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes. **Clinical Endocrinology**. Tel Aviv: v. 83, p. 733 – 738, 2015.
- GIUST, F.; TONELLI, F., BRANDI, M. L. Primary Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? **Clinics**. Florence: v. 67, n. 1, p. 141 – 144, 2012.
- GOUDET, P. *et al.* MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Dijon: v. 100, n. 4, p. 1568-1577, 2015.
- HOFF, A. O.; HAUACHE, O. M. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo: v.49, n.5, p. 735-746, 2005.
- KAMILARIS, C. D. D.; STRATAKIS, C. A. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. **Frontiers in endocrinology**. Lausanne: v. 10, n.339, p. 1 – 15, 2019.
- KEUTGEN, X. M. *et al.* Reoperative surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 associated primary hyperparathyroidism. **Annals of surgical oncology**. Baltimore: v. 23, n. 5, p. 701-707, 2016.

KHAN, A. A. *et al.* Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. **Osteoporosis International**. Hamilton: v. 28, n. 1, p. 1-19, 2017

KLUIJFHOUT, W. P. *et al.* Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Pacientes with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. **World Journal of Surgery**. California: v. 40, n. 12, p. 2964 – 2969, 2016.

LAMAS, C. *et al.* MEN1-associated primary hyperparathyroidism in the Spanish registry: clinical characteristics and surgical outcomes. **Endocrine connections**. Albacete: v. 1, n. 1, p. 1 – 24, 2019.

LAAT, J. M; LEEWAARDE, R. S.; VALK, G. D. The Importance of na Early and Accurate MEN 1 Diagnosis. **Frontiers in Endocrinology**. Utrech: v. 9, n. 533, p. 1 – 8, 2018.

LOURENÇO JR, D. M. *et al.* Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. **Clinics**. São Paulo: v. 67, p. 99-108, 2012.

MASI, L. Primary Hyperparathyroidism. **Frontiers of Hormone Research, Karger**. Firenze: v. 51, p. 1-12, 2019.

MANNSTADT, M. *et al.* Hypoparathyroidism. **Nature reviews**. Massachussets: v. 3, n. 17055, p. 1 – 20, 2017.

MOALEM, J., GUERRERO, M. Bylateral Neck Exploration in Primary Hyperparathyroidism – When Is It Selected and How Is It Performed? **World journal of surgery**. San Francisco: v. 33, n. 11, p. 2282-2291, 2009.

MONTENEGRO, F. L. M. *et al.* Total parathyroidectomy in large cohort of cases with hyperparathyroidism associeted with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. **Clinics**. São Paulo: v. 67, n. 1, p. 131 – 139, 2012.

MONTENEGRO, F. L. M. *et al.* Could less than Subtotal Parathyrodectomy be an option for treating Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 – Related Hyperparathyroidism? **Frontiers in Endocrinolgy**. São Paulo: v. 10, n.1, p. 1 – 10, 2019. [9.2](#)

NILUBOL, N. *et al.* Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia type 1: A Setup for Failure. **Annals of surgical oncology**. Maryland: v. 23, n. 2, p. 416-423, 2015.

NOBECOURT, P. F. *et al.* Intraoperative Decision-Making and Technical Aspects of Parathyroidectomy in Young Patients with MEN1 Related Hyperparathyroidism. **Frontiers in Endocrinology**. Texas: v. 9, n. 618, p. 1 - 9 2018.

OLIVEIRA, M. A. C. *et al.* Importância da complementação com SPECT e ^{99m}Tc na cintilografia das paratiroides e da correlação clínica, laboratorial, ultrassonográfica e

citológica na localização pré-operatória do adenoma de paratiroide – ensaio pictórico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo: v. 54, n. 4, p. 352 – 361, 2010.

PIETERMAN, C. R. C *et al.* Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. **Annals of surgery**. Utrecht: v. 255, n. 6, p. 1171-1178, 2012.

SALMERON, M. B. *et al.* Hiperparatiroidismo primario asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Experiencia en 71 casos. **Cirugía Española**. Múrcia: v. 96, n.10.p. 627-633, 2018.

STACK JR, B. C. *et al.* AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. **Head & Neck**. Arkhansas: v. 40, n. 8, p. 1617-1629, 2018

SYED, H.; KHAN, A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. **Polish Archives of Internal Medicine**. Ontario: v. 127, p. 438-441, 2017.

SHREINEMARKERS, J. M. J. *et al.* The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in Men 1: A Systematic Review. **World Journal of Surgery**. Utrecht: v. 35, n.9, p. 1993-2005,2011.

SINGH, G.; JIALAL, I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1(MEN I, Wermer Syndrome). **StatPearls**. Florida, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536980/#_NBK536980_pubdet_. Acesso em: 19 mar. 2019

THAKKER, R. V. *et al.* Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). **The Journal of clinical endocrinology & metabolism**. Oxford: v. 97, n. 9, p. 2990-3011, 2012.

TONELLI, F. *et al.* Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. **Clinics**. São Paulo: v. 67 p. 155-160, 2012.

UDELSMAN, R. *et al.* Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of The Third International Workshop. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. New Haven: v. 92, n. 2, p. 366-372, 2009.

VERSNICK, M. *et al.* Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1 – primary hyperparathyroidism. **Surgery**. Sidney: v. 154, n.1, p. 101-105,2013.

WALDMANN, J. *et al.* Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1 – associated primary hyperparathyroidism. **British Journal of Surgery Society**. Marburg: v. 97, p. 1528 – 1534, 2010.

WILHELM, S. M. *et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. **JAMA Surgery**. Ohio: v.151, n. 10, p. 959-968, 2016.

ZENG, M. *et al.* ^{99m}Tc-MIBI SPECT/CT imaging had high sensitivity in accurate localization of parathyroids before parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism. **Renal failure**. Nanjing, v. 41, n. 1, p. 885-892, 2019.

Apêndice 1

1. Dados pré-cirúrgicos

- a. Sintomas do hiperparatireoidismo primário

SIM () NÃO ()

Quais ?

- b. Análise de exames de Imagem Prévios

- i. Cintilografia Cervical

Lesão Bilateral () Lesão Unilateral () Não realizado ()

- ii. USG Cervical

Lesão Bilateral () Lesão Unilateral () Não realizado ()

- c. Exames laboratoriais

- i. Cálcio Sérico Total:

- ii. Cálcio Sérico Iônico:

- iii. PTH sérico:

- iv. Fósforo sérico:

2. Dados transoperatórios:

Clearance Unilateral () Paratireoidectomia Subtotal () Paratireoidectomia

Total com implante em antebraço ()

Data do procedimento:

3. Pós Cirúrgico:

- a. Após 1 a 2 meses do procedimento

- i. Exames Laboratoriais

Cálcio Sérico Total:

Cálcio Sérico Iônico:

PTH sérico:

Fósforo sérico:

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento cirúrgico de Hiperparatireoidismo Primário associado a Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 - Experiência em Hospital Universitário no Ceará

Pesquisador: Wellington Alves Filho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18704919.0.0000.5045

Instituição Proponente: Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.564.320

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um TCC da aluna Maria Isabel, orientada pelo prof adjunto Wellington Filho do SCCP- UFC; Cronograma: julho a novembro/2019; Orçamento: RS509,00. financiamento próprio.

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são síndromes genéticas que predispoem o surgimento de tumores em múltiplos órgãos com tecido endócrino. Trata-se de uma doença rara com incidência 0,02 a 0,2 a cada 1000 pessoas. Nesses indivíduos, o hiperparatireoidismo primário (HPT1) é a manifestação inicial da doença mais comum. A literatura cita como principais modalidades de tratamento cirúrgico a paratireoidectomia subtotal e a paratireoidectomia total com autoimplante heterotópico, embora ambos os métodos possam cursar com hipoparatiroidismo como complicação pós-operatória. Por outro lado, técnicas menos agressivas, como o clearance unilateral, podem ser vantajosas, pois além de determinar menor incidência de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, uma possível reabordagem seria realizada em leito cirúrgico intocado nos casos de recidiva da doença, situação relativamente frequente nos pacientes tratados cirurgicamente, independente do método. Assim, o presente estudo visa caracterizar a avaliação dos pacientes diagnosticados com NEM-1 com HPT1 e de seu tratamento cirúrgico. Será realizado um estudo de caráter observacional e retrospectivo, através da análise de dados pré e pós

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 3.564.320

cirurgicos dos pacientes acometidos pela doenca e acompanhados no Hospital Universitario Walter Cantidio no periodo entre 2018 e 2019, avaliando parametros laboratoriais, exames de imagem e descricao cirurgica presentes nos prontuarios, sendo feita uma comparacao de pacientes submetidos a exploracao cervical unilateral e bilateral.

Objetivo da Pesquisa:

GERAIS: Caracterizar dados de pacientes com NEM-1 e HPT1 no momento pré e pós-operatório.

ESPECÍFICOS:

Identificar pacientes portadores de NEM -1 encaminhados para o serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço para tratamento cirúrgico de HPT1;

Identificar o método cirúrgico utilizado;

Identificar alterações em exames laboratoriais anterior e posterior ao procedimento;

Identificar outras manifestações clínicas relacionadas a NEM1

Observar os padrões de localização pré-operatória das glândulas paratireoides através de exames de imagem.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente projeto de pesquisa envolve coleta de dados medicos pessoais presentes nos prontuarios, logo existe risco de divulgacao de informacoes. Contudo, os pesquisadores se comprometem a nao utilizarem o nome ou dados de identificacao dos participantes, e cumprir com os principios eticos determinados pelo Conselho Nacional de Saude.

Os pesquisadores descrevem:

Benefícios:

Atraves desse estudo, contribuiremos com dados sobre o tratamento de uma das doencas presentes na Neoplasia Endocrina Multipla tipo 1, atualmente escassos no cenario cientifico mundial. Desse modo, estaremos auxiliando a populacao portadora desta doenca

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa exequível

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 3.564.320

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram:

Carta de encaminhamento o projeto ao CEP

Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada

Protocolo de pesquisa em português

Termo de consentimento livre e esclarecido

Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador, com indicação da fonte de financiamento.

Autorização dos locais onde será realizada a pesquisa.

Currículo dos pesquisadores envolvidos na pesquisa

Declaração de concordância da equipe

Cronograma ou planejamento global da pesquisa

Termo de Fiel depositário (nos casos pertinentes).

Termo de compromisso para utilização dos dados do prontuário

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo adequado, do ponto de vista ético.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar relatório após concluir o estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1395337.pdf	03/08/2019 09:57:21		Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	03/08/2019 09:55:25	Wellington Alves Filho	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	01/08/2019 19:52:11	Wellington Alves Filho	Aceito
Outros	00CartaEncaminhamentoCEP.docx	28/07/2019 16:44:31	Wellington Alves Filho	Aceito

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 3.564.320

Outros	10Termodecompromissoutilizacaodados prontuario.pdf	28/07/2019 16:44:02	Wellington Alves Filho	Aceito
Outros	09TermodeFieldepositario.pdf	28/07/2019 16:41:21	Wellington Alves Filho	Aceito
Outros	07DeclaracaodeConcordanciadaEquipe. pdf	28/07/2019 16:39:58	Wellington Alves Filho	Aceito
Outros	06CurriculodoInvestigadorPrincipal.pdf	28/07/2019 16:38:03	Wellington Alves Filho	Aceito
Outros	05AutorizacaoLocaisdaPesquisa.pdf	28/07/2019 16:36:21	Wellington Alves Filho	Aceito
Orçamento	04Orcamentoeфинanciamento.pdf	28/07/2019 16:34:44	Wellington Alves Filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	03TCLE.docx	28/07/2019 16:33:50	Wellington Alves Filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	02ProtocolodePesquisaemPortugues.do cx	28/07/2019 16:33:36	Wellington Alves Filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 10 de Setembro de 2019

Assinado por:
Maria de Fatima de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, 1290

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br