



## **Presença de paratireoide ectópica associada à neoplasia endócrina múltipla tipo I: revisão integrativa**

Presence of ectopic parathyroid associated with multiple endocrine neoplasia type I: integrative review

Presencia de paratiroides ectópicas en un paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo I: revisión integradora

Lucas Barbosa Sousa de Lucena<sup>1</sup>, Alana Abrantes Nogueira de Pontes<sup>1</sup>, Lígia Cristina Lopes de Farias<sup>1</sup>, Manuella Nery Dantas Crisanto<sup>1</sup>, Cátia Sueli de Souza Eufrazino Gondim<sup>1</sup>.

### **RESUMO**

**Objetivo:** Analisar a presença de paratireoide ectópica em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I disponíveis na literatura científica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa dos últimos dez anos, realizada em seis etapas. A coleta de dados ocorreu mediante os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, nas plataformas virtuais: PubMed, SciELO, LILACS e BVS sendo selecionados cinco estudos. **Resultados:** A maioria dos pacientes com NEM-1 apresentou evidências de hiperparatireoidismo primário ainda na adolescência, com redução da expectativa de vida. Quando esta condição é persistente, como ocorre nos pacientes com menos de quatro parótidas, deve-se pesquisar paratireoides ectópicas. As localizações ectópicas mais comuns foram parênquima intratireoidiano, trajeto conduto tireotímico e timo. As principais glândulas ausentes na presença de ectopia foram as inferiores esquerdas e direitas, sendo a esquerda discretamente mais prevalente. Logo, o domínio dos achados clínicos pode contribuir para o diagnóstico precoce, assim como melhor abordagem terapêutica do paciente, minimizando a morbimortalidade. **Considerações finais:** Portanto, é fundamental uma abordagem minuciosa nos pacientes com menos de quatro glândulas paratireoides na localização habitual por ser uma condição rara e que pode denotar a presença de ectopia dessas glândulas.

**Palavras-chave:** Glândulas paratireoides, Neoplasia endócrina tipo 1, Tumores neuroendócrinos.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the presence of ectopic parathyroid in patients with type I multiple endocrine neoplasia available in the scientific literature. **Methods:** This is an integrative review of the last ten years, carried out in six stages. Data collection took place according to the pre-established inclusion and exclusion criteria, on the virtual platforms: PubMed, SciELO, LILACS and VHL, with five studies being selected. **Results:** Most patients with MEN-1 showed evidence of primary hyperparathyroidism in adolescence, with reduced life expectancy. When this condition is persistent, as occurs in patients with less than four parotid

<sup>1</sup> Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande - PB.

glands, one should look for ectopic parathyroids. The most common ectopic locations were intrathyroidal parenchyma, thyrothymic duct pathway and thymus. The main glands absent in the presence of ectopia were the lower left and right, with the left slightly more prevalent. Therefore, mastery of clinical findings can contribute to early diagnosis, as well as a better therapeutic approach to the patient, minimizing morbidity and mortality. **Final considerations:** Therefore, a thorough approach is essential in patients with less than four parathyroid glands in the usual location, as this is a rare condition and may indicate the presence of ectopy of these glands.

**Keywords:** Parathyroid glands, Endocrine neoplasm type 1, Neuroendocrine tumors.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la presencia de paratiroides ectópica en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo I disponible en la literatura científica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de los últimos diez años, realizada en seis etapas. La recolección de datos se realizó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, en las plataformas virtuales: PubMed, SciELO, LILACS y BVS, siendo seleccionados cinco estudios. **Resultados:** La mayoría de los pacientes con MEN-1 mostraron evidencia de hiperparatiroidismo primario en la adolescencia, con una esperanza de vida reducida. Cuando esta condición es persistente, como ocurre en pacientes con menos de cuatro glándulas parótidas, se debe buscar paratiroides ectópicas. Las localizaciones ectópicas más frecuentes fueron parénquima intratiroideo, vía del conducto tirotímico y timo. Las principales glándulas ausentes en presencia de ectopia fueron las inferiores izquierda y derecha, siendo la izquierda ligeramente más prevalente. El dominio de los hallazgos clínicos puede contribuir al diagnóstico precoz, así como a un mejor abordaje terapéutico del paciente, minimizando la morbimortalidad. **Consideraciones finales:** Es fundamental un abordaje minucioso en pacientes con menos de cuatro glándulas paratiroides en la ubicación habitual, ya que es una condición rara y puede indicar la presencia de ectopía de estas glándulas.

**Palabras clave:** Glándulas paratiroides, Neoplasia endocrina tipo 1, Tumores neuroendocrinos.

---

## INTRODUÇÃO

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1) é uma síndrome hereditária autossômica dominante, cujas manifestações podem ser representadas pelo hiperparatiroidismo primário, adenomas hipofisários, tumores neuroendócrinos pancreáticos, duodenais e do timo, além do acometimento nas ilhotas pancreáticas. Os pacientes com essa síndrome também podem desenvolver tumores carcinoides e adrenocorticais, meningiomas, angiofibromas faciais, collagenomas e lipomas (ARNOLD A e NEWHEY P, 2022; THAKKER RV, et al., 2012; THEVENON J, et al., 2015; YLIASKA L, et al., 2022).

Sendo assim, a NEM-1 pode ser definida clinicamente pela presença combinada de dois desses tumores endócrinos supracitados, ou pelo menos um associado ao histórico familiar de um parente de primeiro grau com a doença confirmada. Ademais, a associação da acromegalia e do hiperparatiroidismo primário em um mesmo paciente é considerada diagnóstico de NEM-1 clínica (ARNOLD A e NEWHEY P, 2022; NACHTIGALL LB, et al., 2020; THAKKER RV, et al., 2012).

Desse modo, parentes de primeiro grau apresentam significativo risco de desenvolver a doença, e vale ressaltar que os pacientes com tal neoplasia endócrina apresentam a expectativa de vida reduzida em relação à população geral. Todavia, através do tratamento específico e da detecção precoce, os pacientes com NEM-1 podem ter um melhor prognóstico ao longo da vida (THAKKER RV, et al., 2012; THEVENON J, et al., 2015), mesmo com as consequências da doença, como o envolvimento hipofisário. Em geral, esse envolvimento pode ser observado em 30% a 40% dos pacientes com NEM-1, com tumores secretores de hormônio do crescimento representando aproximadamente 5% a 25% dos casos (NACHTIGALL LB; THAKKER RV, et al., 2012).

A maioria dos pacientes com NEM-1 apresentam evidências de hiperparatireoidismo primário ainda na adolescência e, nesses casos, a paratireoidectomia é formalmente indicada para combater os efeitos nocivos ao metabolismo do excesso de hormônio da paratireoide no organismo, acumulados ao longo dos anos (PALAZZO FF, 2022; THAKKER RV, et al., 2012).

Deve-se considerar que as paratireoides nem sempre estarão em posição habitual, devendo fazer uma exploração nas regiões do mediastino superior, glândula tireoide, bainha carotídea e área retroesofágica na suspeita dessa situação (GOMES EMS, et al., 2007; GONÇALVES MDC, et al., 2001; PATTOU FN, et al., 2000). Pode-se desconfiar da ectopia naqueles pacientes com menos de quatro parótidas, visto que é uma condição rara (ANDRADE JSC, et al., 2014; PÉRIÉ S, et al., 2005). Alguns estudos apontam que as paratireoides ectópicas são originadas no período embriológico devido à migração inadequada da posição das glândulas ocorridas nessa fase. A compreensão desse fato justifica a prevalência da localização ectópica nas paratireoides inferiores em relação às superiores (MARIANI G, et al., 2003; TONETO MG, et al., 2016).

Diante da raridade dos casos de paratireoide ectópica, bem como o fato da escassez da temática ser uma realidade, é de grande valia haver o aprofundamento deste tema como forma de contribuição ao campo científico, possibilitando o reconhecimento desta condição clínica, além de permitir maior discussão acerca do manejo dessa patologia, melhorando, dessa forma, a abordagem terapêutica de possíveis novos pacientes com a mesma clínica. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a presença de paratireoide ectópica em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I disponíveis na literatura científica.

## MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da literatura a respeito da temática em questão que propõe o aprofundamento e a ampliação do conhecimento científico, visto que a RI representa um importante método de Pesquisa Baseada em Evidências, cuja finalidade é a análise e a sumarização das informações científicas publicadas anteriormente. Dessa forma, é possível identificar os pontos de fragilidade do conhecimento que precisam ser reparados com a realização de novos estudos e, posteriormente, divulgação dos resultados ao campo científico (MENDES KDS, et al., 2008; ZIMMERMAN GS, et al., 2020).

Assim, a RI foi desenvolvida em seis etapas, sendo elas: definição da questão norteadora, delimitação dos critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados dos artigos selecionados anteriormente, avaliação crítica dos artigos selecionados, discussão e interpretação dos resultados e apresentação da síntese elaborada (SOUZA MT, et al., 2010). A questão norteadora definida para o presente estudo foi: “Existe associação da paratireoide ectópica nos pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I?”.

Realizou-se o levantamento bibliográfico nas bases de dados e bibliotecas virtuais: PubMed, SciELO, LILACS e BVS. Para compor a etapa de busca, foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), utilizando os booleanos AND e OR em duas combinações. Sendo elas: tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 AND glândulas paratireoides, denominada de D1; tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 OR glândulas paratireoides, correspondendo a D2.

Como critérios de inclusão, foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, excluindo-se teses, monografias, dissertações, artigos duplicados, materiais não disponíveis na íntegra ou com fuga ao tema, além de recursos não científicos.

Posteriormente à busca, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, sendo que alguns estudos já foram excluídos nesse momento por não atenderem aos critérios estabelecidos previamente. Todos os estudos enquadrados nos critérios de inclusão foram lidos na íntegra para seleção daqueles de maior relevância para a temática em questão e foram classificados de acordo com o nível de evidência do Sistema GRADE (BRASIL, 2014), conforme pode ser observado no (Quadro 1).

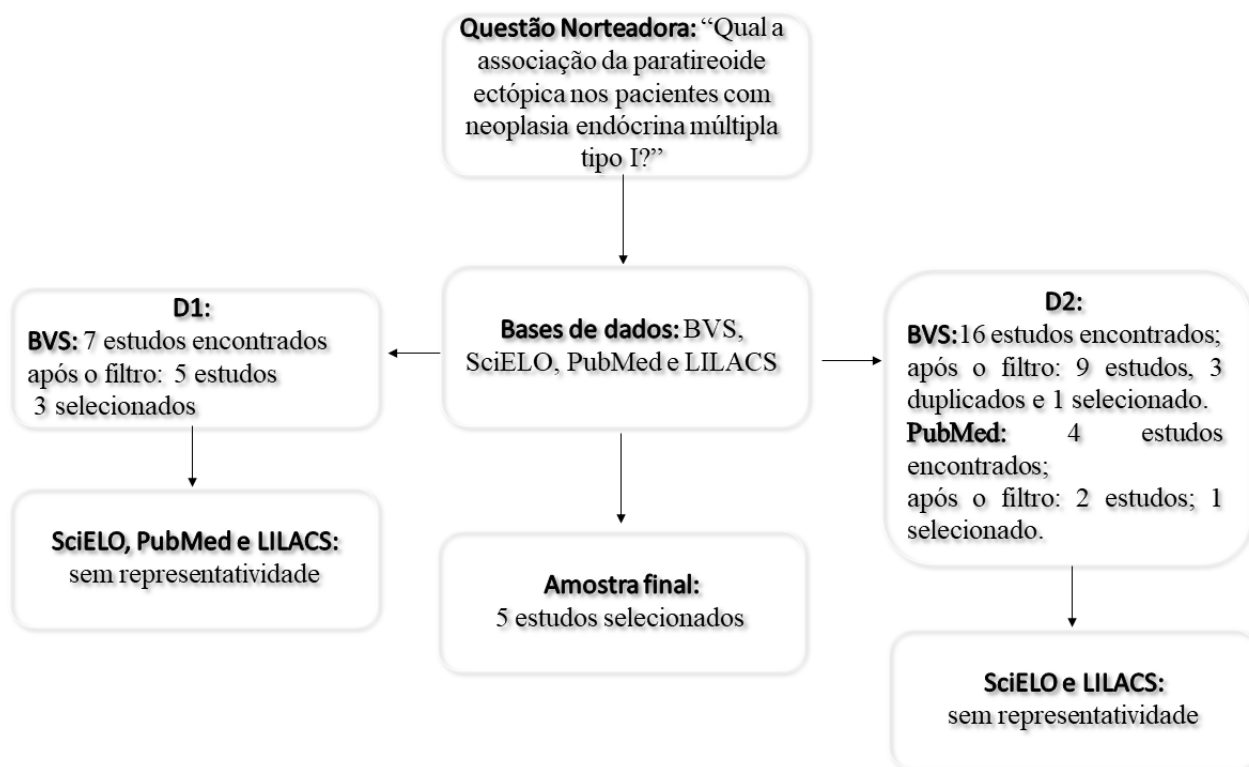
**Quadro 1** - Nível de evidência de acordo com o sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicação	Fonte de Informação
<b>Alto</b>	Há forte confiança de que o efeito esteja próximo ao estimado.	É improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança estimada.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
<b>Moderado</b>	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança do efeito, podendo modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**.
<b>Baixo</b>	A confiança é limitada.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
<b>Muito Baixo</b>	A confiança é muito limitada. Achados com incertezas.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos com limitações***. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

**Legenda:** \*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes. \*\*Limitações: vieses no delineamento, inconsistências nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida. \*\*\*Séries e relatos de casos. **Fonte:** Lucena LBS, et al., 2023; elaborado com base no Sistema GRADE (BRASIL, 2014).

Para a melhor compreensão dos estudos incluídos, elaborou-se um fluxograma com os critérios estabelecidos, conforme aponta a (**Figura 1**) a seguir

**Figura 1** - Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão.



**Legenda:** D1: tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 AND glândulas paratireoides.

D2: tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 OR glândulas paratireoides.

**Fonte:** Lucena LBS, et al., 2023.

## RESULTADOS

Quanto à busca na BVS, na primeira combinação de descritores, (D1: tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 AND glândulas paratireoides) foram encontrados sete resultados, após a aplicação do filtro norteado pelos critérios supracitados, restaram cinco que foram lidos na íntegra.

Todavia, apenas três foram selecionados por se enquadrarem nos objetivos propostos desta RI. Na segunda combinação, (D2: tumores neuroendócrinos AND neoplasia endócrina tipo 1 OR glândulas paratireoides), foram obtidos 16 estudos. Após o filtro, restaram nove, sendo três destes duplicados e apenas um se adequou ao presente estudo, sendo, portanto, selecionado.

Em se tratando da PubMed, não se obteve resultados com a primeira combinação de descritores. Já em D2, foram observados quatro resultados. Contudo, após a aplicação do filtro, restaram dois estudos que também foram lidos na íntegra.

Destes, apenas um atendeu aos objetivos propostos, sendo, desse modo, selecionado. Já na LILACS e SciELO, não foram encontrados resultados em nenhuma combinação estabelecida. Sendo assim, tais bases não apresentaram representatividade nesta revisão.

Nessa perspectiva, para fins didáticos e melhor compreensão dos resultados encontrados, as produções científicas selecionadas foram organizadas em um quadro (**Quadro 2**) e este foi pautado a partir das seguintes categorias: autores/ano, base de dados, nível de evidência e principais resultados, as quais serão explanadas a seguir:

**Quadro 2** - Disposição dos resultados.

Descritor	Autor/Ano	Periódico	Nível de evidência	Principais Resultados
D1	Keutgen XM, et al., 2016	Annals of Surgical Oncology	Baixo	Os estudos de localização pré-operatório da paratireoide são úteis para orientar a estratégia operatória em NEM-1 com hiperparatireoidismo primário persistente/recorrente.
D1	Leventhal JS e Braverman IM, 2016	Seminars in oncology	Muito baixo	Compreender as principais manifestações dermatológicas dos tumores endócrinos e neuroendócrinos pode levar ao diagnóstico precoce e ao tratamento dessas condições. O cuidado multidisciplinar é fundamental para garantir o melhor aconselhamento e manejo do paciente.
D1	Thevenon J., et al., 2015	European journal of endocrinology	Baixo	O sequenciamento de tumores ajudará a identificar a base molecular da expressividade genética variável do NEM-1.
D2	Cho YY e Chung YJ, 2021	Medicine (Baltimore)	Muito baixo	A mutação germinativa c.1546dupC cujo fenótipo apresenta a possibilidade do desenvolvimento precoce de tumores endócrinos associados à NEM-1.
D2	Toneto MG, et al., 2016	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões	Muito baixo	Pacientes com hiperparatireoidismo podem se apresentar com um amplo espectro de sintomas, mas, frequentemente são assintomáticos e seu diagnóstico é obtido em um exame rotineiro.

Fonte: Lucena LBS, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

As paratireoides são glândulas originadas no período embrionário provenientes do terceiro e quarto arcos branquiais em que as quatro glândulas localizam-se, no geral, na face posterior da tireoide, sendo um par nos polos superiores e o outro par nos polos inferiores. Todavia, podem se encontrar em posição diferentes, situando-se no interior da glândula ou ainda, de forma mais rara, podem apresentar em quantidade diferentes da usual, sendo visualizados indivíduos com menos ou com mais de quatro glândulas



(TONETO MG, et al., 2016). Não são raros os casos de variações anatômicas da sua localização, sendo denominadas, portanto, de paratireoides ectópicas, podendo ser encontradas até mesmo no mediastino ou nas proximidades ao timo. Nesse último caso, ocorre devido à origem comum do timo e das glândulas paratireoides inferiores da terceira bolsa branquial (STROSBERG JR, et al., 2022; TONETO MG, et al., 2016).

Andrade JSC, et al. (2014) verificaram a localização de 87 glândulas paratireoides ectópicas nos indivíduos estudados. Logo, constataram que as paratireoides superior direita e a inferior esquerda foram as mais comumente encontradas em posições diferentes da sua localização habitual, as quais representam, respectivamente, 36,3% e 28,6% das ectopias. A posição mais encontrada nas paratireoides superiores foi a retroesofágica e, das inferiores, o timo. Ademais, o parênquima intratireoidiano e o trajeto do conduto tireotímico também foram observados com uma prevalência significativa de ectopia, equivalendo, respectivamente, a 33,3% e 14,8% dos casos. As principais glândulas ausentes na presença da ectopia foram as inferiores esquerdas e direitas, sendo que a esquerda apresentou discretamente uma prevalência maior quando comparada com a contralateral. Todavia, ambas, isoladamente, não ultrapassam de 30% dos casos.

Constatou-se que a medicina nuclear foi um importante avanço para a localização das paratireoides (TONETO MG, et al., 2016). Assim, a localização dessas glândulas pode ajudar a minimizar a extensão da dissecação cirúrgica, identificar patologia tireoidiana simultânea e detectar tecido paratireoide ectópico, auxiliando, sobretudo, na falha na exploração dessa glândula anteriormente. Entretanto, não deve ser utilizada para diagnosticar ou confirmar o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário ou apontar a necessidade de abordagem cirúrgica (BILEZIKIAN JP, et al., 2014; WILHELM SM, et al., 2016; YIP L, et al., 2022).

O ultrassom e o Tc 99m Sestamibi apresentaram sensibilidades de 100 e 85% para localizar o aumento da glândula paratireoide. Verificou-se também que os pacientes com tumores neuroendócrinos pancreáticos tiveram taxas significativamente mais altas de hiperparatireoidismo primário persistente/recorrente em comparação com aqueles sem a patologia (KEUTGEN XM, et al., 2016). Nesse sentido, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único sestamibi fornece imagens multidimensionais de alta resolução que indicam a profundidade das paratireoides e favorecem a detecção de glândulas ectópicas. Sendo assim, apresenta melhor sensibilidade para identificar glândulas paratireoides anormais quando comparadas com a cintilografia sestamibi planar, uma vez que a primeira pode apresentar sensibilidade em torno de 98% em detrimento da segunda com sensibilidade cerca de 79%. Para cirurgias minimamente invasivas, os estudos de imagem de localização escolhidos são cintilografia de sestamibi, ultrassom e/ou tomografia computadorizada quadridimensional (YIP L, et al., 2022).

Contrastando com esses dados, Andrade JSC, et al. (2014) apontaram que o exame de maior acurácia para localização da paratireoide ectópica seria a cintilografia. Nos seus estudos, também foi observado que em pacientes com doença renal crônica a presença da glândula ectópica e supranumerária foi mais comum, sendo inclusive recomendada a pesquisa de patologias renais naqueles pacientes que serão submetidos à cirurgia paratireoidectomia devido à localização não habitual da glândula ou nos casos de supranumerária.

Além disso, outro fator relevante é que deve haver uma suspeita particularmente alta de NEM-1 em pacientes que apresentam tumores endócrinos em idade jovem, como é o caso do hiperparatireoidismo primário e insulinoma ou naqueles com apresentações síncronas ou assíncronas de múltiplos tumores afetando o mesmo ou diferentes tecidos endócrinos. Para o manejo desses pacientes, é fundamental o apoio de uma equipe multidisciplinar experiente (ARNOLD A e NEWAY P, 2022).

Devido à NEM-1 ser uma doença autossômica dominante, ela predispõe aos tumores endócrinos, de modo que podem surgir na maioria dos casos das glândulas paratireoides, seguidos por pâncreas, hipófise, glândulas adrenais e de forma menos incomum nos brônquios e timo (ARNOLD A e NEWAY P, 2022; THEVENON J, et al., 2015). Em decorrência da evolução da doença, a sobrevida é limitada a 60% dos portadores e a maioria dos óbitos está, lamentavelmente, relacionada à dificuldade do diagnóstico

(THAKKER RV, et al., 2012; THEVENON J, et al., 2015). Logo, o diagnóstico genético de NEM-1 tem fundamental importância clínica para reduzir a morbimortalidade relacionada à doença de casos índices e seus parentes, incluindo aqueles assintomáticos, mas que são geneticamente afetados pela possibilidade de detecção antes da manifestação da doença (CHO YY e CHUNG YJ, 2021).

Yen TWF e Wang TS (2022) sugeriram que nos pacientes com NEM-1 deveria ser realizada a paratireoidectomia subtotal ao invés da retirada total da glândula. Além disso, deve-se considerar a realização da timectomia transcervical bilateral quando forem identificadas menos de quatro glândulas paratireoides no momento da cirurgia inicial, tendo em vista que se trata de uma condição rara e, pacientes nesta posição, devem ser investigados quanto à ectopia da paratireoide.

Ressalta-se o indicativo da correlação familiar na expressividade da NEM-1, visto que indivíduos de uma mesma família podem compartilhar os mesmos padrões da expressão da doença (THAKKER RV, et al., 2012; THEVENON J, et al., 2015). Tal característica foi visualizada de forma mais predominante em gêmeos univitelinos e nos parentes de primeiro grau, ao passo que a expressão diminui nos parentescos de segundo grau em diante, podendo não haver nenhuma relação em parentes distantes (THEVENON J, et al., 2015). Por essa razão, mutações envolvendo a NEM-1 devem ser estudadas nos parentes de primeiro grau para definir a patogenicidade (CHO YY e CHUNG YJ, 2021).

Ademais, destaca-se que o hiperparatireoidismo primário persistente/recorrente ocorre frequentemente na NEM-1. Keutgen XM, et al. (2016) estudaram 30 pacientes com hiperparatireoidismo primário recorrente/persistente associado ao NEM-1 por 33 meses. Nesse estudo, constataram que a persistência ocorreu em 13% dos pacientes acompanhados e 92% apresentaram níveis de cálcio normais no pós-operatório. Em relação aos escores de densidade mineral óssea, não se verificou melhora após o procedimento cirúrgico, contudo a taxa de nefrocalcinose pós-operatória obteve resultados satisfatórios. Outro dado observado pelos autores foi o fato do NEM-1 nem sempre foi evidente na abordagem inicial dos pacientes.

Ainda nesse estudo com os referidos 30 pacientes, Keutgen XM, et al. (2016) apontaram que oito deles apresentaram adenomas hipofisários e hiperparatireoidismo primário, quatro indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos e dois deles com adenomas adrenocorticais. Verificaram ainda predomínio do sexo feminino nos pacientes abordados, equivalendo a 63,33% da amostra total. Todavia, apenas 46,66% possuíam o diagnóstico prévio de NEM-1 e 36,66% não tinham o diagnóstico desta neoplasia. 16,66% foram classificados como um quadro desconhecidos. Além disso, 56% da amostra teve pelo menos três glândulas paratireoides ressecadas previamente.

Pacientes com hiperparatireoidismo geralmente são assintomáticos, e o diagnóstico dessa condição é dado pelo aumento dos níveis de cálcio e PTH em pacientes com a função renal normal. A produção do PTH de forma exacerbada e desregulada caracteriza-se pelo hiperparatireoidismo que pode ser primário, secundário e terciário. Desse modo, é fundamental seguir os protocolos atuais para que o tratamento do paciente seja bem direcionado, permitindo resultados satisfatórios, tendo em vista que a produção em excesso desse hormônio é deletéria à fisiologia corporal (ARNOLD A e NEWAY P, 2022; TONETO MG, et al., 2016).

Observou-se que, no primário, o excesso hormonal é decorrente da disfunção da própria paratireoide e, na maioria dos casos, é a manifestação inicial da NEM-1 que costuma se apresentar da segunda a quarta década de vida (ARNOLD A e NEWAY P, 2022; FULEIHAN GEH e ARNOLD A, 2022; THAKKER RV, et al., 2012; TONETO MG, et al., 2016). Já o secundário, origina-se em resposta aos níveis plasmáticos de cálcio e, por fim, o terciário ocorre devido à persistência hormonal nos indivíduos renais crônicos que já foram submetidos ao transplante renal (TONETO MG, et al., 2016). Assim, reconhecer essas particularidades é essencial frente ao manejo adequado desses pacientes.

Nesse sentido, constatou-se ainda que indivíduos com histórico familiar de hiperparatireoidismo primário têm um risco aumentado de desenvolver doença recorrente e persistente, podendo necessitar de várias abordagens cirúrgicas ao longo da vida, com o objetivo de manutenção dos níveis de cálcio normais por



períodos mais longos, assim como buscando evitar o hipoparatiroidismo permanente, além de prevenir futuras complicações. Verificou-se que novas abordagens cirúrgicas no contexto da NEM-1 podem alcançar a cura em 78 a 91% dos casos (YEN TWF e WANG TS, 2022). Em pacientes com hiperparatiroidismo associado à doença renal crônica é essencial uma procura atenta no intraoperatório por paratiroides ectópicas nos sítios mais comuns de localização diferente da habitual, tendo em vista que a persistência e recorrência do hiperparatiroidismo ainda existem devido às glândulas extranumerárias ectópicas (ANDRADE JSC, et al., 2014).

Nessa perspectiva, existe maior prevalência de neoplasias malignas em indivíduos com coexistência de acromegalia e hiperparatiroidismo, o que aponta para a importância de um rastreamento mais agressivo de câncer nessa população. O acometimento hipofisário pode ser verificado em 30% a 40% dos pacientes com NEM-1, com tumores secretores de hormônio do crescimento representando aproximadamente 5% a 25% dos casos (NACHTIGALL LB, et al., 2020; THAKKER RV, et al., 2012). Por ser uma condição rara, nem todos os profissionais chegam ao diagnóstico corretamente.

Leventhak JS e Braverman IM (2016) defenderam que a compreensão dos achados clínicos pode levar ao diagnóstico precoce e melhor abordagem terapêutica, sendo o cuidado multidisciplinar imprescindível frente à garantia do melhor aconselhamento, assistência e manejo clínico do paciente. Nesse sentido, foi recomendado, portanto, o incentivo de uma abordagem com profissionais da área da dermatologia, endocrinologia, radiologia, oncologia, estudo genético e cirurgia.

Outra condição verificada nos pacientes com a presente doença genética referida é a acromegalia, que representa uma síndrome decorrente da secreção excessiva do hormônio do crescimento (GH) pela glândula hipófise. Enfatiza-se que a maioria dos casos ocorre secundariamente a adenomas hipofisários benignos (LEVENTHAK JS e BRAVERMAN IM, 2016). Ressalta-se que a acromegalia é uma condição paraneoplásica que pode estar associada à neoplasia tímica (STROSBURG JR, et al., 2022). Observou-se, também, a existência de fatores genéticos modificadores para os tipos de tumor NEM-1 do timo, adrenal e hipófise, sendo fundamentais novos estudos acerca da expressividade genética a fim de identificar a base molecular variável do NEM-1 (THEVENON J, et al., 2015).

Desse modo, pela NEM-1 se tratar de uma patologia com significativo grau de complexidade e com potencial de redução da expectativa de vida, especialmente no que tange aos indivíduos sem a assistência adequada, é fundamental uma abordagem minuciosa nesses pacientes, assim como cabe à investigação familiar em torno dessa neoplasia devido à influência genética, principalmente visando evitar diferentes complicações futuras e buscando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. Não menos importante é reconhecer que aqueles com menos de quatro glândulas paratiroides na localização habitual também devem ser investigados, tendo em vista que denota uma condição rara e que pode apontar a presença de ectopia dessas glândulas ou ainda uma associação com a neoplasia supracitada. Para isso, a medicina nuclear tem uma contribuição crucial frente à confirmação diagnóstica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, tendo em vista que a persistência e recorrência do hiperparatiroidismo em parcela considerável desses pacientes são imprescindíveis as pesquisas de glândulas extranumerárias ectópicas que possam justificar tal condição clínica. O domínio dos achados clínicos pode contribuir para o diagnóstico precoce, assim como melhor abordagem terapêutica do paciente, objetivando minimizar a morbimortalidade causada pela patologia. Sabe-se acerca da complexidade frente à tomada de decisões, cabendo, desse modo, aos profissionais de saúde o desenvolvimento de habilidades especializadas a fim de garantir melhor assistência qualificada. A escassez de estudos com abordagem da temática em questão, sobretudo no que diz respeito à coexistência de paratiroide ectópica em pacientes com NEM-1, é notória, o que aponta para a necessidade de novas pesquisas científicas de modo a contribuir para uma assistência integral aos pacientes com essas patologias, além de suprir as lacunas teóricas existentes. Logo, o desenvolvimento de novos estudos será essencial.

**REFERÊNCIAS**

1. ANDRADE JSC, et al. Localização de glândulas paratireoides ectópicas e supranumerárias em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e terciário: descrição cirúrgica e correlação com ultrassonografia e cintilografia Tc99m-Sestamibi pré-operatórios. *Brazilian J Otorhinolaryngology*, 2014; 80(1): 29-34.
2. ARNOLD A, NEWHEY P. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, nov 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/multiple-endocrine-neoplasia-type-1-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=paratireoide%20ectopica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20tipo%201&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/multiple-endocrine-neoplasia-type-1-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=paratireoide%20ectopica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Acessado em: 14 de novembro de 2022.
3. BILEZIKIAN JP, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014; 99(10): 3561-69.
4. BRASIL. Diretrizes metodológicas. Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade de evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciências e Tecnologia. 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf). Acessado em: 14 de novembro de 2022.
5. CHO YY, CHUNG YJ. A germline c.1546dupC MEN1 mutation in an MEN1 family: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2021; 100(25): e26382.
6. FULEIHAN GEH, ARNOLD A. Primary hyperparathyroidism: pathogenesis and etiology. UpToDate, nov 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-pathogenesis-and-etiology?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20m%C3%BAltipla%20tipo%201&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-pathogenesis-and-etiology?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20m%C3%BAltipla%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4). Acessado em: 14 de dezembro de 2022.
7. GOMES EMS, et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2007; 22(2): 105-9.
8. GONÇALVES MDC, et al. Localização de paratireóides. In *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS, 2001; 674-8p.
9. KEUTGEN XM, et al. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology*, 2016; 3(Suppl 5): 701-7.
10. LEVENTHAL JS e BRAVERMAN IM. Skin manifestations of endocrine and neuroendocrine tumors. *Seminars in oncology*, 2016; 43(3): 335-40.
11. MARIANI G, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2003; 44(9): 1443-58.
12. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – enfermagem*, 2008; 17(4): 758-64.
13. NACHTIGALL LB, et al. Clinical MEN-1 Among a Large Cohort of Patients With Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2020; 105(6): e2271–e2281.
14. PALAZZO FF. Invited Commentary: Less than Subtotal Parathyroidectomy for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Surgery*, 2022; 46: 2676–77.
15. PATTOU FN, et al. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surgery*, 2000; 24: 1330-4.
16. PÉRIÉ S, et al. Usefulness of combination of high-resolution ultrasonography and dual-phase dual-isotope iodine 123/technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for the preoperative localization of hyperplastic parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005; 45: 344-52.

17. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einsten Journal*, 2010; 8(1): 102-6.
18. STROSBURG JR et al. Thymic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *UpToDate*, dec 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/thymic-neuroendocrine-carcinoid-tumors?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica&source=search\\_result&selectedTitle=11~150&usage\\_type=default&display\\_rank=11](https://www.uptodate.com/contents/thymic-neuroendocrine-carcinoid-tumors?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica&source=search_result&selectedTitle=11~150&usage_type=default&display_rank=11). Acessado em: 16 de dezembro de 2022.
19. THAKKER RV, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012; 97(9): 2990-3011.
20. THEVENON J. et al. Unraveling the intrafamilial correlations and heritability of tumor types in MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines study. *European journal of endocrinology*, 2015; 173(6): 819-26.
21. TONETO MG, et al. The history of the parathyroid surgery. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2016; 43(3): 214-22.
22. WILHELM SM, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for Definitive Management of Primary Hypoparathyroidism. *Jama Surgery*, 2016; 151(10): 959-68.
23. YEN TWF e WANG TS. Parathyroid surgery for inherited syndromes. *UpToDate*, apr 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-surgery-for-inherited-syndromes?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20m%C3%BAltipla%20tipo%201&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H1952739712](https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-surgery-for-inherited-syndromes?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica%20AND%20neoplasia%20end%C3%B3crina%20m%C3%BAltipla%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H1952739712). Acessado em: 14 de dezembro de 2022.
24. YIP L, et al. Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *UpToDate*, nov 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/preoperative-localization-for-parathyroid-surgery-in-patients-with-primary-hyperparathyroidism?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/preoperative-localization-for-parathyroid-surgery-in-patients-with-primary-hyperparathyroidism?search=paratireoide%20ect%C3%B3pica&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4). Acessado em: 16 de novembro de 2022.
25. YLIASKA L, et al. Thymic neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine*, 2022; 77(3): 527-37.
26. ZIMMERMANN GS, et al. Aplicação da metodologia Lean Seis Sigma nos cenários de assistência à saúde: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2020; 73(Suppl 5): e20190861.