

Hiperparatiroidismo Primário: Estratégia de Localização Pré-Operatória

Isabel Maria Lucas Marques

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

2013

Hiperparatiroidismo Primário: Estratégia de Localização Pré-Operatória

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Autor | Isabel Maria Lucas Marques

Orientador | Dra. Cecília Maria de Almeida Guedes Pinto

Assistente Convidado, ICBAS

Co-orientador | Prof. Doutora Maria Margarida da Fonseca e Castro Cardoso

Professor Auxiliar, ICBAS

ÍNDICE	
RESUMO.....	3
PALAVRAS-CHAVE.....	3
ABSTRACT.....	4
KEYWORDS.....	4
INTRODUÇÃO.....	5
Hiperparatiroidismo primário.....	5
Diagnóstico.....	6
Tratamento.....	6
Técnica cirúrgica.....	7
Doseamento de PTH intra-operatório.....	8
Localização pré-operatória das paratiróides.....	9
Objectivos.....	10
MÉTODOS.....	10
Exames de localização pré-operatória.....	11
Técnica Cirúrgica.....	12
Anatomia Patológica.....	12
<i>Follow up</i>	13
Análise dos Dados.....	13
Custos.....	15
RESULTADOS.....	16
Pré-operatório.....	16
Localização pré-operatória das paratiróides.....	16
Técnica Cirúrgica.....	19
Resultado Histopatológico.....	21
Avaliação dos exames de localização pré-operatórios das paratiróides.....	22
<i>Outcome</i>	25
DISCUSSÃO.....	28
CONCLUSÃO.....	34
AGRADECIMENTOS.....	36
REFERÊNCIAS.....	37
ANEXOS.....	38

RESUMO

Contexto: A localização pré-operatória das paratiróides é recomendada, por sociedades de Endocrinologia, antes de se proceder a uma abordagem focalizada; a ecografia e cintigrafia Tc^{99m}-sestamibi são, actualmente, o *gold standard*. O objectivo deste trabalho, retrospectivo, foi determinar o sucesso na localização de glândulas anómalas, pela ecografia e cintigrafia; e caracterizar as diferenças entre as abordagens bilateral, unilateral e focalizada, no que concerne a taxa de sucesso e taxa de complicações, durante um período de 10 anos de paratiroidectomias, realizadas no Hospital Sto. António – Centro Hospitalar do Porto. Secundariamente, uma vez que os gastos envolvidos na abordagem minimamente invasiva, têm vindo a ser questionados, foi pretendido comparar os custos envolvidos no tratamento de um doente que realize cirurgia focalizada vs cirurgia bi ou unilateral. **Métodos:** Os resultados da ecografia e cintigrafia foram comparados com achados intra-operatórios e histopatológicos. O *outcome* dos 54 doentes foi caracterizado, durante um período mínimo de 6 meses. **Resultados:** A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, precisão e probabilidade de falsos negativos para a ecografia foi de 51,1%; 42,8%; 74,2%; 49,2% e 78,6%, respectivamente. Resultados correspondentes, para a cintigrafia foram obtidos: 75,3%; 11,8%; 80,3%, 64,3% e 90,9%, respectivamente. A taxa de sucesso global foi de 59%. A partir de 2007 iniciou-se a realização de cirurgias radioguiadas. Desde esta data, as cirurgias focalizadas apresentaram uma taxa de sucesso inferior às bilaterais (68,4% vs 78,6%). **Conclusões:** Para uma superior taxa de sucesso, a abordagem bilateral não apresentou mais complicações, nem mais tempo de internamento. Considerando as limitações dos exames de localização pré-operatórios e do PTHi e os custos inerentes à técnica focalizada, este pequeno estudo contribui para um corpo de literatura que coloca em questão o benefício da abordagem focalizada, radioguiada nos casos de HPTP.

PALAVRAS-CHAVE Hiperparatireoidismo Primário, Localização Pré-operatória, Paratiroidectomia, Doseamento de PTH intra-operatório, Custos de Saúde

ABSTRACT

Background: Preoperative localization of parathyroid adenomas is recommended by endocrine societies, before a focused parathyroidectomy; ultrasound and technetium Tc99m sestamibi scintigraphy are the gold standards. Firstly, the aim of this retrospective study was to determine the ultrasound and sestamibi scintigraphy's success of localization, of abnormal glands; characterize the differences between success and complication rate for bilateral, unilateral and focused techniques, during a 10-year period of parathyroidectomies at Hospital Sto. António – Centro Hospitalar do Porto. Secondly, as the cost-effectiveness of image-guided minimally invasive approach, and the expense of the imaging with the equipment required, has been questioned, the costs related to bilateral or unilateral approaches were compared with focused parathyroidectomy. **Methods:** The results of ultrasound and scintigraphy were compared with intraoperative and histopathological findings. The outcomes of 54 patients who underwent parathyroidectomy were characterized during a follow up, of at least 6 months. **Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, accuracy and probability of a false negative result for ultrasound were 51,1%; 42,8%; 74,2%; 49,2% and 78,6%. The corresponding values for scintigraphy were 75,3%; 11,8%; 80,3%, 64,3% and 90,9%, respectively. Globally 59% underwent curative operations. Since the first focused parathyroidectomy, in 2007, the success rate for focused approach was inferior to bilateral exploration (68,4% vs 78,6%). **Conclusions:** A superior success rate for bilateral approach was not followed by an increment on surgical complications nor a longer hospital rest. Taking into account the limitations of preoperative localization imaging and intraoperative PTH assay, as long as the costs estimated, this small study contributes to the view that questions the benefit of focused parathyroidectomy above bilateral approach.

KEYWORDS Primary Hyperparathyroidism, Preoperative Localization, Parathyroidectomy, Intra-operative PTH measurements, Health Costs

INTRODUÇÃO

Hiperparatiroidismo primário

Existem três tipos de hiperparatiroidismo: o primário, o secundário e o terciário. O hiperparatiroidismo primário (HPTP) é a patologia mais frequente das glândulas paratiróides e a principal causa de hipercalcemia. Ocorre uma elevação do *set point* dos níveis de cálcio, em 15 a 30%, para que ocorra a supressão da paratormona (PTH). Esta desregulação pode dever-se a alterações funcionais ou, ao aumento do número de células. Ocorre essencialmente como doença esporádica, podendo também associar-se a síndromes hereditárias como *multiple endocrine neoplasia* tipo 1 e 2 - Síndrome MEN ou hiperparatiroidismo familiar isolado. O HPTP deve-se a um adenoma único, na maioria dos casos (80 a 85%); a hiperplasia das quatro glândulas, 10 a 15%; a adenomas múltiplos 2 a 5%; e a carcinoma da paratiróide em cerca de 1% dos casos (1). A incidência é semelhante em homens e mulheres antes dos 45 anos, porém a maioria dos casos ocorre em mulheres, principalmente em idades pós-menopausa, acreditando-se que o aumento da reabsorção óssea nesta fase, desmascare a hiperactividade da glândula paratiróide. Nos anos 70, a incidência e forma de apresentação alteraram-se dramaticamente, devido à introdução do doseamento de cálcio na bioquímica *standard*. De uma doença sintomática, caracterizada por nefrolitíase, doença osteoarticular, sintomas neuromusculares e neuropsiquiátricos, passou progressivamente a um diagnóstico laboratorial, num estadio subclínico (2).

Clinicamente, as principais manifestações de HPTP são nefrolitíase ou nefrocalcinose (15 a 20%); diminuição da densidade óssea; alterações gastrointestinais (desde dor abdominal a pancreatite aguda), alterações neuropsiquiátricas (alterações de comportamento, cognitivas e ansiedade) e alterações neuromusculares (fraqueza, tremores, dores musculares). Verificou-se que o risco de morte por eventos cardiovasculares está aumentado entre pacientes com HPTP, e que persiste após a paratiroidectomia bem sucedida, sugerindo um dano cardiovascular irreversível (3).

Diagnóstico

Cerca de 80 a 90% dos indivíduos com HPTP apresentam elevação da PTH. No contexto de hipercalcemia, valores minimamente elevados de PTH são já considerados inadequados, uma vez que no indivíduo saudável, a elevação de cálcio é acompanhada pela supressão da PTH.

Em 1977, Rosalyn Yalow recebeu o Prémio Nobel da Medicina pela descoberta dos radioimunoensaios para doseamento de hormonas peptídicas, como o caso da PTH. Existem três gerações de exames para dosear a PTH: radioimunoensaios, posteriormente substituídos por ensaios imunoradiométricos que detectam a hormona e seus fragmentos, e finalmente ensaios de terceira geração que detectam exclusivamente a hormona biologicamente activa.

Tratamento

A primeira paratiroidectomia foi realizada em 1925 por Felix Mandl. O HPTP sendo uma doença benigna, quando não tratado associa-se ao aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias malignas (mama, cólon, próstata) e doenças cardiovasculares, assim como a redução da esperança média de vida (4). A remoção cirúrgica de todo o tecido paratiroideu patológico é a única forma de cura, sustentada ou definitiva. Apesar da melhoria comprovada dos sintomas, a sua resolução completa não é garantida (5). Os indivíduos com HPTP sintomático têm indicação para paratiroidectomia. Doentes assintomáticos poderão ter indicação cirúrgica quando se verifica:

- Concentração de cálcio 0,25mmol/L ou mais, acima do limite superior do normal;
- Clearance de creatinina <60mL/min;
- Densidade óssea >2,5 desvios padrão, abaixo do valor de referência para o sexo ($T < -2,5$, sendo T o índice de perda de massa óssea, em relação à média da densitometria óssea de adultos jovens, no pico de massa óssea, do mesmo sexo, raça e peso corporal);

- Idade inferior a 50 anos (6, 7).

Considera-se que a cirurgia é uma opção custo-eficaz, ou mesmo com custo inferior ao do *follow up* que um doente com HPTP pudesse necessitar (3).

Técnica cirúrgica

Uma vez que as paratiróides anómalas podem ser múltiplas e com localizações variáveis, a abordagem cirúrgica clássica contempla a avaliação das quatro glândulas, sendo realizada sob anestesia geral, recorrendo a uma incisão cervical ampla. A exploração cervical bilateral apresenta resultados bem conhecidos, com eficácia comprovada, sendo reportadas taxas de cura superiores a 95%, com cirurgiões experientes(8, 9), não havendo necessidade de localização pré-operatória (10).

O conceito de paratiroidectomia minimamente invasiva tornou-se possível pela vulgarização da cintigrafia nos anos 90, tendo por base o facto da maioria dos doentes apresentar apenas uma glândula afectada. Inúmeras técnicas cirúrgicas são, amplamente designadas, minimamente invasivas. Estão descritas abordagens abertas, através de uma incisão pequena, auxiliadas pela injeção de radiofármacos e utilização de gama-câmara, que guia o cirurgião para o tecido patológico que capta radiofármaco - cirurgia radioguiada; ou utilizando a magnificação do endoscópio - cirurgia videoassistida ou abordagens puramente endoscópicas.

Quando comparada com a abordagem clássica bilateral, a cirurgia minimamente invasiva apresenta um decréscimo significativo na duração da cirurgia, na duração do internamento, na dor pós-operatória, e elevada satisfação estética (8). Estes dados contribuem para que se acredite, que apesar dos custos referentes à localização pré-operatória e auxílio intra-operatório, as abordagens minimamente invasivas possam ser custo-eficazes (9).

O sucesso desta abordagem pode ser aumentado pela utilização de ferramentas como gama-câmara e o doseamento intra-operatório de PTH (PTHi)(9). Particularmente, na abordagem unilateral, as taxas de cura podem ir até 90%, dependendo da experiência do cirurgião(4), não parecendo haver diferença, a curto ou longo prazo, face à

abordagem bilateral(4, 8). Contudo, dados recentes, referentes a milhares de paratiroidectomias, comparando as taxas de sucesso, a longo prazo, antes e após o paradigma da cirurgia dependente de localização pré-operatória indicam que a taxa de cura diminui significativamente, ao longo do tempo, face aos valores da cirurgia bilateral clássica (4).

Para eleger um doente para uma abordagem minimamente invasiva, encontram-se os seguintes critérios: elevada probabilidade de adenoma solitário, demonstrado em exames de imagem; ausência de nódulos tiroideus concomitantes; ausência de história familiar de HPTP ou Síndrome MEN; ausência de irradiação cervical prévia(9). Deste modo, a cirurgia minimamente invasiva implica uma cuidada localização pré-operatória, sendo recomendada a realização de exames de localização pré-operatória antes de cirurgias unilaterais ou focalizadas. As principais causas para uma cirurgia focalizada mal sucedida são a presença de glândulas ectópicas e a patologia multiglandular, não detectadas pela imagem.

Doseamento de PTH intra-operatório

O doseamento de PTHi surgiu em 1990 com George Irvin, na reabordagem de um doente, com o propósito de confirmar a remoção completa de tecido paratiroideu anormal e predizer uma ressecção curativa. Quando se verifica uma queda superior a 50% nos níveis de PTHi, tendo em conta o doseamento pré-excisão e um doseamento 10 minutos após a remoção da glândula patológica (5), a remoção das paratiróides considera-se bem sucedida, com valor preditivo de cura de pelo menos 95%, permitindo aumentar a taxa de cura cirúrgica em 10%. Tem vindo a ser contestada a ausência de critérios bem definidos para a utilização do PTHi, nomeadamente quanto à sua indicação e ao número de doseamentos a efectuar (5). Apesar do doseamento de PTHi ser considerado uma ferramenta útil para auxiliar cirurgias minimamente invasivas, alguns autores questionam a sua utilidade para tomada de decisões intra-operatórias (9). É sobretudo questionada a utilidade de PTHi em cirurgias com observação das quatro paratiróides.

Localização pré-operatória das paratiróides

Actualmente a cintigrafia Tc^{99m}-sestamibi e a ecografia cervical, são o *gold standard* para localização pré-operatória das paratiróides (10). Outras técnicas contemplam: tomografia (TC) cervical/torácica, ressonância magnética (RM) e *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), a combinação do SPECT com a TC - SPECT/CT e TC a 4 dimensões. Métodos invasivos, como a angiografia e a aspiração por agulha fina são reservados para casos complexos.

A ecografia tendo a melhor relação custo-eficácia, é amplamente disponível e isenta de radiação, apresentando contudo grande dependência do operador (11). A sua aplicação é limitada à região cervical, não detectando paratiróides ectópicas. A ecografia continua a ser um dos exames mais pedidos para localização pré-operatória. A Ecografia permite a avaliação concomitante da tiróide e, em conjunto com a cintigrafia, tem um papel importante na diferenciação entre adenomas das paratiróides e nódulos tiroideus, especialmente em áreas com elevada prevalência de bócio multinodular (9).

A cintigrafia começou a ser usada em 1989. Para a aquisição de imagens pela gama-câmara, é administrado um radiofármaco, o Sestamibi, por via endovenosa. A cinética do Sestamibi é diferente, na tiróide e paratiróide: após cerca de 2h o tecido tiroideu perde captação, enquanto que o tecido paratiroideu anómalo retém o fármaco, em altas concentrações, nas mitocôndrias (12). A cintigrafia localiza 80 a 90% das glândulas únicas, tendo capacidade para localizar glândulas ectópicas, contudo tem menor sensibilidade para a patologia multiglandular. A descrição de resultados falso-positivos, provocados por nódulos da tiróide ou gânglios linfáticos, e o facto de serem adquiridas apenas imagens planares, são apontados como limitações da cintigrafia (12). Este exame foi considerado o melhor para identificação de adenomas da paratiróide, sendo superior à ecografia, TC e RM (12).

A TC e a RM são úteis em casos de glândulas ectópicas, uma vez que permitem obter imagens com detalhe anatómico importante para o planeamento cirúrgico (7).

O SPECT, realizado na gama-câmara, consiste na obtenção de múltiplas imagens, com diferentes ângulos, da região cervical e mediastínica, que são fundidas de forma a construir uma imagem tridimensional. Apresenta maior sensibilidade do que a cintigrafia, adicionando informação acerca das relações anatómicas das paratiróides com as restantes estruturas (12). Em relação à patologia multiglandular, tal como a cintigrafia, apresenta uma capacidade limitada da sua detecção (12).

A junção de SPECT com TC, combina a informação anatómica do TC com a informação fisiológica e tridimensional do SPECT, apresentando maior precisão na localização de glândulas ectópicas (12). Alguns estudos falharam em demonstrar uma superioridade clara das imagens obtidas no SPECT/CT face ao SPECT convencional. Por outro lado, no caso de adenomas ectópicos, ou anatomia cervical distorcida, as imagens obtidas por SPECT/CT são mais informativas quanto à localização exacta da lesão (9).

Objectivos

Foi caracterizada, retrospectivamente, uma década de paratiroidectomias. Foi avaliada a capacidade de localização das paratiróides anómalas, pela ecografia e cintigrafia; foram descritas as técnicas cirúrgicas escolhidas e o seu *outcome*, após um *follow up* mínimo de 6 meses. Assim, pretendeu-se estimar os custos comparativos das duas estratégias, focalizada e unilateral; com exploração bilateral clássica, tendo em conta os valores envolvidos na localização pré-operatória das glândulas, técnicas de auxílio intra-operatório e despesas durante o *follow up*.

MÉTODOS

Foram estudados todos os processos relativos à realização de paratiroidectomias entre 01/07/2002 e 30/06/2012, no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Santo António - Centro Hospitalar do Porto (HSA-CHP). No presente trabalho foram incluídos todos os indivíduos com diagnóstico já estabelecido de HPTP, encaminhados à consulta de cirurgia geral, submetidos a paratiroidectomia, e seguidos por um período

mínimo de 6 meses. Assim, de um total de 76 casos de HPTP operados, 6 doentes foram excluídos por terem o diagnóstico de Síndrome MEN; 2 doentes foram excluídos por terem bócio multinodular; 1 doente foi excluído por ter bócio mergulhante; 2 doentes foram excluídos por serem reabordagens por HPTP persistente, já submetidos a paratiroidectomia noutras instituições; 5 foram excluídos por ausência de *follow-up* mínimo de 6 meses, 2 foram excluídos por ausência de informação do relatório cirúrgico e 4 por ausência de informação no processo (exames laboratoriais, exames de imagem); tendo sido reunida uma amostra de 54 indivíduos. Foi efectuado um estudo retrospectivo, através da consulta do processo clínico, foi registada informação clínica e laboratorial relativa a 3 momentos: pré-operatório; intra-operatório e *follow-up*.

Exames de localização pré-operatória

Todos os indivíduos realizaram pelo menos 1 exame de localização pré-operatória das paratiróides. Foram avaliados os dois exames mais solicitados, a ecografia cervical e a cintigrafia Tc^{99m}-sestamibi.

A ecografia cervical, realizada no HSA-CHP, utiliza uma sonda linear, de alta resolução, com um mínimo de 10MHz; é observada toda a região cervical anterior, desde a região submandibular ao cavado supraclavicular, sendo observada igualmente a glândula tiroide.

No serviço de Medicina Nuclear do HSA-CHP, a cintigrafia das paratiróides consiste na administração, por via endovenosa, do radiofármaco ^{99m}Tc-sestamibi com 600MBq de actividade, sendo adquiridas imagens, planares e com *pinhole* (colimador que aumenta a sensibilidade de aquisição de imagens planares), das regiões cervical e mediastínica, aos 10, 90 e 180 minutos. São adquiridas imagens SPECT quando não são visualizadas glândulas em imagens planares, oferecendo maior sensibilidade. É ainda realizado um scan tiroideu com o radiofármaco ^{99m}Tc-pertecnetato 150MBq (apenas captado pela glândula tiroide e salivares), administrado via endovenosa. A imagem da glândula tiroide, obtida com pertecnetato, é subtraída à imagem dos

180min, obtida com sestamibi; deste modo são delineados os contornos da glândula tiróide, permitindo localizar as paratiróides anómalas, em relação aos 4 quadrantes da glândula tiróide (pólos superior ou inferior, direito ou esquerdo) ou ainda posição ectópica(13). As imagens de paratiróides anómalas são classificadas como imagens de hiperfixação do radiofármaco, sugestivas de adenoma paratiroideu, ou áreas suspeitas de hiperactividade, requerendo posterior avaliação. É ainda indicada a topografia da glândula paratiróide anormal, esta topografia corresponde à localização da paratiróide.

Técnica Cirúrgica

Foram realizadas cirurgias com abordagens bilateral, unilateral ou focalizada. Foram utilizados diversos tipos de incisão, nem sempre descritos e deste modo não avaliados no presente trabalho.

A abordagem focalizada implica a detecção de apenas uma glândula anómala, através da realização de uma cintigrafia, durante o internamento. É então efectuada uma marcação na pele do doente, suprajacente ao foco identificado como paratiróide anómala. A cirurgia deve ser realizada logo após finalizar o exame ou, no dia seguinte. Intra-operatoriamente recorre-se, habitualmente, ao auxílio da sonda de raios gama que dirige a abordagem e localiza a paratiróide anómala, a excisar. Após a remoção da glândula suspeita, a sonda é usada para medir a radioactividade do material excisado, comparando-a com a radioactividade da mesa operatória. Esta cirurgia denomina-se assim, radioguiada.

Anatomia Patológica

O diagnóstico de adenoma da paratiróide foi baseado na presença de neoplasia benigna, encapsulada, envolvendo geralmente uma glândula, adjacente a tecido glandular normal. A hiperplasia glandular caracteriza-se por um aumento da massa de células parenquimatosas, resultante da proliferação de células principais, oncocíticas e oncocíticas de transição, na ausência de um estímulo conhecido para a hipersecreção

de PTH. Em alguns casos foi impossível distinguir adenoma de hiperplasia, sendo classificados como hiperplasia/adenoma.

Follow up

Foi estudada a evolução de cada doente através da leitura de relatórios de consultas de *follow up*. Foram determinadas as manifestações clínicas, registadas as intercorrências e os parâmetros laboratoriais de PTH e Cálcio séricos. A cura foi definida como níveis de PTH e Cálcio dentro dos valores de referência para o HSA-CHP (2,09-2,42mmol/L de Cálcio e 15-65pg/mL de PTH), num período mínimo de 6 meses após a paratiroidectomia. A persistência de HPTP foi definida como presença de valores de PTH e/ou Cálcio séricos acima dos valores de referência, dentro do período mínimo de 6 meses. Como recidiva definiu-se PTH e/ou Cálcio séricos acima dos valores de referência, após 6 meses da paratiroidectomia.

Análise dos Dados

Foi avaliada a capacidade da ecografia e cintigrafia detectarem e localizarem as glândulas anómalas. Os resultados dos exames de imagem foram comparados com os achados intra-operatórios, com o resultado obtido no exame anátomo-patológico, para cada glândula, e com o *outcome*.

As glândulas anómalas compreendiam resultados histológicos de adenoma, hiperplasia ou adenoma/hiperplasia; as glândulas não afectadas não apresentavam alterações histopatológicas. Foi reunido um grupo no qual apenas uma, de uma ou mais glândulas excisadas, foi identificada como anómala. O outro grupo correspondeu à identificação de mais do que uma glândula anómala, para um dado indivíduo.

Inicialmente foi avaliada a concordância dos resultados dos exames de localização pré-operatória. Foram comparadas as duas últimas ecografias ou cintigrafias realizadas pelo doente. A concordância entre ecografia e cintigrafia avaliou-se comparando a última ecografia com a última cintigrafia realizadas. As imagens foram classificadas em concordantes ou discordantes. Foi ainda criado o grupo de imagens parcialmente concordantes, definidas como exames que apresentam concordância

quanto ao número e lado da paratiróide afectada, apenas se verificando diferença face a uma especificação do quadrante.

Posteriormente cada exame de imagem foi analisado segundo 3 perspectivas, sendo colocadas 3 questões inicialmente para avaliar a capacidade de detectar a existência de glândulas anómalas e em seguida a capacidade de localização, do lado ou do quadrante, como indicado na Tabela 1(14). As 3 questões foram aplicadas à amostra, como um todo, e posteriormente aos grupos de indivíduos com identificação de patologia numa glândula e em mais do que 1 glândula. Com base nos resultados obtidos, para a ecografia e cintigrafia, para cada questão, foi determinada a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo (VPP), a probabilidade de presença de falsos negativos nos exames negativos e a precisão da ecografia e da cintigrafia, da forma indicada na Tabela 2.

Os dados recolhidos foram codificados, registados e analisados através dos programas Excel® e aplicação SPSS for Windows 21.0®. O estudo foi predominantemente descritivo, uma vez que o reduzido tamanho amostral não permitiu, nomeadamente na análise de subgrupos, verificar os pressupostos necessários para a aplicação de testes estatísticos. As variáveis qualitativas foram descritas como percentagens e as quantitativas como médias. Todos os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adoptado foi de 0,05. A comparação das idades entre homens e mulheres, foi feita através do teste t para amostras independentes. Para a comparação da duração média do internamento, para cada abordagem cirúrgica, foi feita análise de variância.

O estudo compreendeu uma amostra de 54 indivíduos, contudo, este número variou nas diferentes questões aplicadas. Foram ainda excluídos 6 doentes, por não terem resultados adequados da anatomia patológica, quer por erro de rotulagem das peças cirúrgicas, quer por ausência de relatório histológico definitivo. Deste modo, para a avaliação da técnica cirúrgica e *outcome* foram considerados 54 doentes e para avaliação dos exames de imagem foi reunido um grupo de 51 doentes.

Custos

Para a estimativa dos custos envolvidos nos exames auxiliares de diagnóstico e procedimentos cirúrgicos, foi consultada a Portaria n.º 163/2013 de 24 de Abril de 2013, do Ministério da Saúde, contendo tabelas de preços a praticar pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) (15).

Tabela 1: Avaliação de exames de localização pré-operatória das paratiróides.

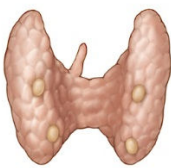
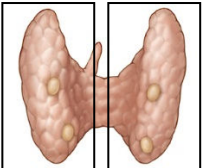
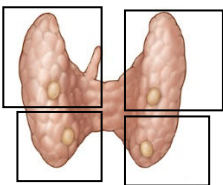
Questão 1 O exame identifica a existência de glândula anómala?	Verdadeiro Positivo: glândula anómala, exame positivo, em qualquer topografia. Falso negativo: glândula anómala, exame negativo. Falso positivo: glândula não afectada, exame positivo em qualquer topografia. Verdadeiro negativo: glândula não afectada, com exame negativo.
	
Questão 2 O exame localiza, correctamente, o lado da glândula anómala?	Verdadeiro Positivo: glândula anómala, exame positivo localizando correctamente o lado afectado. Falso negativo: glândula anómala, exame negativo ou localizando incorrectamente o lado afectado. Falso positivo: glândula não afectada, exame positivo. Verdadeiro negativo: glândula não afectada, exame negativo.
	
Questão 3 O exame localiza, correctamente, o quadrante da glândula afectada?	Verdadeiro Positivo: glândula anómala, correctamente localizada no quadrante. Falso negativo: glândula anómala, exame negativo ou localizando incorrectamente o quadrante afectado. Falso positivo: glândula não afectada, exame positivo. Verdadeiro negativo: glândula não afectada, exame negativo.
	

Tabela 2: Avaliação da performance dos exames de imagem

		RELATÓRIO ANATOMOPATOLÓGICO		
		Positivo	Negativo	total
ECOGRAFIA OU CINTIGRAFIA	Positiva	a	b	a+b
	Negativa	c	d	c+d
	total	a+c	b+d	a+b+c+d

Sensibilidade = $a/(a+c)$; Especificidade = $d/(b+d)$; VPP = $a/(a+b)$;
 Probabilidade de presença de falsos negativos nos exames negativos = $c/(c+d)$
 Precisão = $(a+d)/(a+b+c+d)$
 a= Verdadeiro Positivo; b= Falso Positivo; c= Falso Negativo;
 d= Verdadeiro Negativo

RESULTADOS

Pré-operatório

Na amostra em estudo, 19 doentes eram do sexo masculino e 35 do sexo feminino, entre os 30 e os 85 anos, com uma média de idades de 60,5 anos. O doente mais novo (30 anos) é um homem e os doentes mais idosos são mulheres. Não se verificou uma diferença, estatisticamente significativa, para a idade média entre homens e mulheres (55,9 vs 63,0 anos, $p=0,068$).

Todos os doentes apresentavam valores elevados de PTH. Na primeira consulta, de cirurgia geral, 75,9% apresentavam manifestações clínicas compatíveis com HPT. A manifestação clínica mais frequente foi a nefrolitíase, em 75,6% dos casos, seguida de alterações osteoarticulares (dores ósseas com ou sem osteoporose) correspondendo a 58,5%. Foram ainda descritas alterações neuropsiquiátricas (alteração do comportamento ou ansiedade), fadiga crónica e prurido (Tabela 3). O conjunto de sintomas nefrolitíase e alterações osteoarticulares ocorreu em 29,3% (12/41).

Tabela 3: Manifestações clínicas no pré-operatório.

	N	%
Sintomas		
Sim	41/54	75,9
Não	10/54	18,5
Desconhecido	3/54	5,6
Manifestações clínicas		
Sintoma único	20/41	47,6
Conjunto de sintomas	22/41	48,9
Manifestações clínicas referidas		
Nefrolitíase	31/41	75,6
Sintomatologia osteoarticular	24/41	58,5
Alterações neuropsiquiátricas	9/41	22,0
Prurido	2/41	4,9
Fadiga crónica	2/41	4,9

Localização pré-operatória das paratiróides

Todos os indivíduos realizaram pelo menos um exame de localização pré-operatório; em média cada doente realizou 2,5 exames (Tabela 4). Globalmente foram solicitadas 80 cintigrafias, 47 ecografias, 2 TC, 2 RM e ainda 2 cintigrafias/SPECT. Os exames mais solicitados foram ecografia e cintigrafia; a sua solicitação variou conforme a abordagem cirúrgica escolhida (Tabela 5).

O primeiro exame solicitado foi a ecografia, em 70,4% dos casos, ou a cintigrafia, em 29,6%. Como segundo e terceiro exames foram essencialmente solicitadas cintigrafias. O SPECT, TC e RM surgem como segundos e posteriores exames a solicitar (Tabela 4).

Os resultados encontrados nas imagens estão enumerados na Tabela 6.

Relativamente à ecografia, 64,8% (35/54) dos indivíduos realizaram 1 ecografia, apenas 3 realizaram mais do que uma; 9 indivíduos não realizaram qualquer ecografia. Foram solicitadas, em média, 1,5 cintigrafias por doente: 1,9 para os indivíduos que realizaram cirurgia radioguiada e 1,2 para os que realizaram cirurgia não radioguiada (Tabela 5). Das 80 cintigrafias realizadas, 37 foram solicitadas antes de cirurgias focalizadas, destas 15 indivíduos realizaram 2 cintigrafias e 3 indivíduos realizaram 3 cintigrafias. Nas cirurgias bilaterais realizaram-se 29 cintigrafias, 6 indivíduos não realizaram qualquer cintigrafia, 13 realizaram 1, 7 fizeram 2 e 1 realizou 3 cintigrafias (Tabelas 5 e 7).

De modo a compreender as características dos casos em que foram solicitados SPECT, TC e RM, estes foram elencados, tendo sido verificado que estes exames foram solicitados no caso de exames prévios negativos ou discordantes (vide Anexos, Tabela I).

As 3 glândulas ectópicas encontradas foram detectadas por cintigrafias, SPECT ou RM, em todos estes casos os exames previamente realizados (ecografia, cintigrafia, TC ou RM) eram negativos. A ecografia e a TC não identificaram quaisquer glândulas ectópicas; a cintigrafia identificou 1 e falhou 2 casos; a RM detectou 1 e falhou 1; o SPECT detectou 1 caso (vide Anexos, Tabela I).

Quanto à concordância dos exames de imagem verificou-se que, para os 3 doentes que repetiram ecografia, 2/3 eram concordantes entre si; assim como 69,2%, entre os 26 que realizaram mais do que uma cintigrafias. Comparando ecografias com cintigrafias, dos 39 doentes que realizaram os 2 exames, verificou-se que 25,6% eram

concordantes, 12,8% parcialmente concordantes e 61,5% discordantes, entre si (Tabela 8).

Tabela 4: Exames de imagem para localização pré-operatória das paratiróides.

	1º exame		2º exame		3º exame		4º exame		5º exame		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ecografia	38	70,4	7	15,6	1	3,8	1	16,7			47	35,3
Cintigrafia	16	29,6	35	77,8	23	88,5	5	83,3	1	50,0	80	60,3
SPECT			1	2,2	1	3,8					2	1,5
TC			1	2,2					1	50,0	2	1,5
RM			1	2,2	1	3,8					2	1,5

Tabela 5: Exames solicitados, por abordagem cirúrgica.

Abordagem	Exames solicitados			
	Ecografia		Cintigrafia	
	n	%	n	%
Bilateral	20/47	42,6	29/80	36,2
Unilateral	12/47	25,5	14/80	17,5
Focalizada	15/47	31,9	37/80	46,3

Tabela 6: Resultados encontrados nas imagens.

	Ecografia	Cintigrafia	SPECT	TC	RM
Negativa	X	X		X	X
Superior direita		X			
Superior esquerda	X	X			
Inferior direita	X	X	X	X	
Inferior esquerda	X	X			
Ambas superiores					
Ambas inferiores	X	X	X		
Ambas direitas	X				
Ambas esquerdas		X			
À direita	X	X			
À esquerda	X	X			
Ectópica		X	X		X
Inferior esquerda e superior direita	X				
Sem dados	X				

Tabela 7: Exames de localização pré-operatória, em abordagens bilaterais.

Antes de 2007			A partir de 2007		
Ecografia	Cintigrafia	Resultado	Ecografia	Cintigrafia	Resultado
-	0		0	-	
-	0		0	-	
+	0		0	-	
+	0		0	+	
-	-	Inconclusivo	0	+	
-	+	> 1	0	+	
-	+	Discordantes	-	-	Inconclusivo
+	-	Discordantes	-	-	Inconclusivo
+	+	Discordantes	x	-	Inconclusivo
0	-		-	+	> 1
			+	+	> 1
			+	+	discordante
			+	+	discordante
			+	+	concordantes

-: Exame não detecta glândula suspeita

+: Exame detecta glândula suspeita

0: exame não realizado

X: sem dados

Inconclusivo: não é possível optar por outra abordagem, com os dados fornecidos pela imagem

>1: mais do que 1 glândula detectada

Tabela 8: Concordância entre exames de imagem.

	Ecografia				Cintigrafia					
	Concordante		Discordante		Concordante		Parcialmente Discordante §		Discordante	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ecografia	2/3*	66,7	1/3	33,3	10/39†	25,6	5/39	12,8	24/39	61,5
Cintigrafia	-		-		18/26‡	69,2	-		8/26	30,8

* 3 doentes repetiram ecografias

† 39 realizaram ecografia e cintigrafia

‡ 26 repetiram cintigrafias

§ comparação apenas entre ecografia e cintigrafia

Técnica Cirúrgica

Foram executadas 24 cirurgias com abordagem bilateral (46,3%), 11 com abordagem unilateral (20,4%). Dezanove cirurgias foram focalizadas (35,2%), sendo realizada a primeira cirurgia radioguiada em 2007.

Oito cirurgias começaram por ser videoassistidas, contudo ocorreram 4 conversões, 2 devido a dificuldade em visualizar a glândula indicada como anómala, nos exames de localização pré-operatórios; 1 devido a hemorragia e 1 por excisão de gânglio linfático e não paratiróide, revelado por exame extemporâneo da peça. Em 1 das conversões manteve-se uma abordagem focalizada à glândula previamente identificada por cirurgia videoassistida, uma vez que a cintigrafia indicava um adenoma único. Noutra situação, em que o exame pré-operatório indicava glândula anómala “à esquerda” efectuou-se exploração bilateral. Na conversão por hemorragia, com cintigrafia negativa, procedeu-se a exploração bilateral. Na conversão por excisão de linfático, apesar da cintigrafia indicar a glândula inferior esquerda, dada a dificuldade em encontrar a glândula anómala e também à ausência de queda esperada de PTHi, procedeu-se a exploração bilateral. Das 4 cirurgias verdadeiramente videoassistidas, 2 foram focalizadas, 1 exploração unilateral e outra exploração bilateral (Tabela 9).

O PTHi foi doseado pela primeira vez em Dezembro de 2005, foi utilizado em 59,3% (32/54) das cirurgias, sendo feitos entre 3 e 5 doseamentos por cirurgia, em média 3,1 doseamentos (Tabelas 9 e 10). Considerando as cirurgias com visualização das 4 glândulas (abordagens bilaterais), foi doseado PTHi em 41,7% (10/24) dos casos; fez-

se doseamento de PTHi em 45,5% (5/11) das cirurgias unilaterais e na maioria das focalizadas 89,5% (17/19) (Tabela 9). Verificou-se queda de PTHi, superior a 50% intra-operatoriamente, em 87,5% (28/32)(Tabela 10). Em 4 casos, não se verificou o decréscimo esperado de PTHi. Destes, 1 ocorreu numa cirurgia bilateral, com cintigrafia negativa, na qual foram excisadas 3 glândulas. Outro, numa abordagem focalizada na qual se procedeu a ampliação da incisão, tornando-se uma abordagem unilateral, com remoção de 2 glândulas e não se repetindo doseamento de PTHi. Outro, ocorreu na cirurgia videoassistida, convertida em exploração bilateral por não se verificar a queda esperada de PTHi e o exame extemporâneo da peça não ter confirmado ressecção de tecido paratiroideu. Por fim, ocorreu numa cirurgia focalizada, na qual se removeu uma glândula, não havendo descrição de quaisquer outras atitudes tomadas intra-operatoriamente (vide Anexos, Tabelas II a VI).

Verificaram-se portanto 7 intercorrências: 3 conversões de cirurgias videoassistidas, 2 não decréscimos de PTHi, 1 conversão de cirurgia videoassistida e não decréscimo de PTHi (vide Anexos, Tabelas II a V) e uma abordagem focalizada foi convertida em unilateral uma vez que não se verificou a queda esperada de PTHi.

Observou-se que 43,9% dos doentes permaneceram internados 3 dias. A duração média de internamento, para cada abordagem cirúrgica foi: 5,0 dias para cirurgias bilaterais; 3,9 dias para unilaterais e 3,9 dias para focalizadas, não se observando diferença estatisticamente significativa ($p=0,108$).

Como intercorrências, durante o internamento, foram descritas: infecção respiratória (1 caso), pancreatite (1 caso) e complicação de doença cardiovascular prévia (1 caso). Foram também registados 10 casos de hipocalcemia, que acabou por se revelar transitória; 8 ocorreram após cirurgias bilaterais não radioguiadas, 1 após unilateral, não radioguiada e 1 após abordagem focalizada, radioguiada.

Os sintomas mantiveram-se após paratiroidectomia em 24,4% (10/41) dos doentes, em 61,0% (25/41) resolveram e em 14,6% (6/41) não há registo da sintomatologia. Os sintomas estão elencados nos Anexos, Tabela VIII.

Tabela 9: Técnica cirúrgica.

	Total	
	n	%
Vídeoassistida	4/54	7,4
Bilateral	1/4	25,0
Unilateral	1/4	25,0
Focalizada	2/4	50,0
Convertida para aberta	4/54	7,4
Abertas	50/54	92,6
Bilateral	23/50	46,0
Unilateral	10/50	20,0
Convertida*	1/10	10,0
Focalizada	17/50	34,0
Doseamento de PTHi	Com PTHi	Sem PTHi
Abordagem	n	%
Bilateral	10/24	41,7
Unilateral	5/11	45,5
Focalizada	17/19	89,5

*Convertida: abordagem focalizada convertida em unilateral, descrito em Resultados.

Tabela 10: Doseamento de PTHi.

	n	%
Doseamento de PTHi		
Sim	32	59,3
Não	22	40,7
nº Doseamentos		
2x	8	25,0
3x	12	37,5
4x	10	31,3
5x	2	6,2
Queda de PTHi*		
Sim	28	87,5
Não	4	12,5

* Queda de PTHi: redução da concentração de PTHi, > 50% intra-operatpriamente.

Resultado Histopatológico

Foram excisadas 84 glândulas, nas 54 cirurgias: 20 adenomas (23,8%), 24 glândulas hiperplasiadas (28,6%), 10 peças classificadas como hiperplasia/adenoma (11,9%) e 1 neoplasia endócrina de potencial maligno (1,2%). Foram excisadas 17 glândulas que não revelaram alterações histopatológicas (19,8%) e 8 estruturas que corresponderiam a tecido tímico, tireoideu ou linfático. Foram rotuladas incorrectamente 4 glândulas, sendo impossível estabelecer correspondência, entre a glândula excisada e o material enviado para anatomia patológica, pelo que não foram classificadas.

Em 33 indivíduos (61,1%) foi identificada apenas 1 glândula anómala, de 1 ou mais removidas: 19 adenomas (57,6%); 7 hiperplasias (21,2%) e 6 hiperplasias/adenomas (18,2%); 1 neoplasia. Dez doentes (18,5%) apresentavam patologia multiglandular. A patologia multiglandular contemplou 5 casos com hiperplasia de 2 glândulas (50,0%); 2 hiperplasias de 3 glândulas (20,0%); 2 hiperplasia/adenoma duplo (20,0%); num indivíduo, 1 adenoma e 1 glândula hiperplásica (10,0%).

Avaliação dos exames de localização pré-operatórios das paratiróides

Foram classificadas 59 ecografias e 98 cintigrafias, correspondentes às glândulas excisadas, tendo em conta o resultado histológico de cada glândula, sendo classificadas segundo a capacidade de detecção e localização, segundo as 3 perguntas (Tabela 1). Para a cintigrafia, nas perguntas 2 e 3 foram excluídas as glândulas ectópicas, uma vez que a localização destas glândulas, não é caracterizada segundo a sua relação com a glândula tiróide. Foram obtidos os resultados indicados na Tabela 11.

A ecografia detectou a existência de 23 glândulas anómalas em 59 glândulas avaliadas; a cintigrafia detectou 61 glândulas anómalas em 98 glândulas avaliadas. A ecografia localizou correctamente o lado da glândula anómala, em 20 das 59 glândulas e a cintigrafia em 54 das 97 glândulas avaliadas (Pergunta 2, Tabela 11). As glândulas anómalas foram localizadas com precisão (localização correcta do quadrante, Pergunta 3 Tabela 11) em 8 das 59 ecografias, e em 38 das 97 cintigrafias. A sensibilidade global dos exames, dada pela probabilidade do exame ser positivo, sabendo que a glândula é anómala foi de 51,1 e 75,3%, para a ecografia e cintigrafia, respectivamente (Pergunta 1, Tabela 12). À medida que se progrediu nas perguntas, a sensibilidade diminuiu, para os 2 exames (Tabela 13). A especificidade, dada pela probabilidade do exame ser negativo, sabendo que a glândula não é afectada, aumentou à medida que se progrediu nas perguntas (Tabela 11). A probabilidade da

glândula ser anómala, tendo exame positivo, expressa pelo VPP não variou muito entre ecografia e cintigrafia, não sendo inferior a 70%, para qualquer das perguntas (Tabela 11). A probabilidade da glândula ser anómala, tendo um exame negativo (probabilidade de ser falso negativo) variou entre 73,5% e 78,6% e entre 81,3 e 90,9%, para a ecografia e cintigrafia, respectivamente. A precisão variou entre 32,2% e 49,2% e entre 46,4 e 64,3%, para a ecografia e cintigrafia, respectivamente. Em termos gerais, para os dois exames, a precisão diminui à medida que se progrediu nas perguntas.

A ecografia revelou-se consistentemente mais específica. A cintigrafia revelou-se mais sensível e mais precisa. Os dois exames apresentaram um elevado VPP, no entanto a probabilidade de classificar como negativa, uma glândula anómala foi igualmente muito elevada.

Para a divisão nos grupos, 1 ou mais do que 1 glândulas anómalas identificadas, foram avaliadas 45 ecografias e 81 cintigrafias. Para a avaliação das cintigrafias, para as perguntas 2 e 3 foi excluída a glândula ectópica. Os resultados estão indicados na Tabela 13.

A ecografia e cintigrafia detectaram a existência de uma glândula afectada em 47,1% e 78,9%, respectivamente, para os casos de 1 glândula anómala identificada e 60,0% e 66,7%, respectivamente, para os indivíduos com mais do que 1 glândulas afectadas (Pergunta 1, Tabela 13). A probabilidade do exame ser positivo, sabendo que a glândula é afectada (sensibilidade), diminuiu à medida que se progrediu nas perguntas. A sensibilidade da ecografia foi superior para a patologia multiglandular nas perguntas 1 e 3, e na pergunta 2 a sensibilidade para os dois grupos foi muito semelhante. A sensibilidade da cintigrafia variou mais entre os dois grupos, apresentando valores mais elevados, para todas as perguntas, na patologia uniglandular.

A cintigrafia apresentou maior sensibilidade do que a ecografia, independentemente do grupo.

Tabela 11: Classificação dos exames de imagem, de acordo com 3 perguntas sucessivas.

	VP		FN		VN		FP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Pergunta 1: o exame identifica a existência de glândula anómala?</i>								
Cintigrafia	61/98	62,2	20/98	20,4	2/98	2,0	15/98	15,3
Ecografia	23/59	39,0	22/59	37,3	6/59	10,1	8/59	13,6
<i>Pergunta 2: o exame localiza, correctamente, o lado da glândula anómala?</i>								
Cintigrafia	54/97	55,7	26/97	26,8	6/97	6,2	11/97	11,3
Ecografia	20/59	34,0	25/59	42,4	9/59	15,3	5/59	8,5
<i>Pergunta 3: o exame localiza, correctamente, o quadrante da glândula afectada?</i>								
Cintigrafia	38/97	39,2	42/97	43,3	7/97	7,2	10/97	10,3
Ecografia	8/59	13,6	37/59	62,7	11/59	18,6	3/59	5,1

VP – Verdadeiro Positivo, FN – Falso Negativo, VN – Verdadeiro Negativo, FP – Falso Positivo

Tabela 12: Avaliação dos exames de imagem.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	P(FN)	Precisão
<i>Pergunta 1: o exame identifica a existência de glândula anómala?</i>					
Cintigrafia	75,3%	11,8%	80,3%	90,9	64,3%
Ecografia	51,1%	42,8%	74,2%	78,6	49,2%
<i>Pergunta 2: o exame localiza, correctamente, o lado da glândula anómala?</i>					
Cintigrafia	67,5%	31,3%	83,1%	81,3	61,5%
Ecografia	44,4%	64,3%	80,0%	73,5	49,2
<i>Pergunta 3: o exame localiza, correctamente, o quadrante da glândula afectada?</i>					
Cintigrafia	47,5%	41,2%	79,2%	85,7	46,4%
Ecografia	17,8%	78,6%	72,7%	77,1	32,2%

VPP – Valor Preditivo Positivo, P(FN) – Probabilidade de ser Falso Negativo

Tabela 13: Classificação dos exames de imagem, de acordo com 3 perguntas sucessivas, para 1 ou mais glândulas anómalas identificadas.

	1 Glândula Anómala Identificada				Mais do que 1 Glândula Anómala Identificada			
	VP		FN		VP		FN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Pergunta 1: o exame identifica a existência de glândula anómala?</i>								
Cintigrafia	45/57	78,9	12/57	21,1	16/24	66,7	8/24	33,3
Ecografia	16/34	47,1	18/34	52,9	6/10	60,0	4/10	40,0
<i>Pergunta 2: o exame localiza, correctamente, o lado da glândula anómala?</i>								
Cintigrafia	42/57	73,7	14/57	24,6	12/24	50,0	12/24	50,0
Ecografia	15/34	44,1	19/34	55,9	4/10	40,0	6/10	60,0
<i>Pergunta 3: o exame localiza, correctamente, o quadrante da glândula afectada?</i>								
Cintigrafia	33/56	58,9	23/56	41,1	5/24	20,8	19/24	79,2
Ecografia	5/34	14,7	29/34	85,3	2/10	20,0	8/10	80,0

Tabela 14: Avaliação dos exames de imagem, para 1 ou mais glândulas anómalas identificadas.

	1 Glândula Anómala Identificada	Mais do que 1 Glândula Anómala Identificada
	Sensibilidade	Sensibilidade
<i>Pergunta 1: o exame identifica a existência de glândula anómala?</i>		
Cintigrafia	78,9	66,7
Ecografia	47,1	60,0
<i>Pergunta 2: o exame localiza, correctamente, o lado da glândula anómala?</i>		
Cintigrafia	75,0	50,0
Ecografia	44,1	40,0
<i>Pergunta 3: o exame localiza, correctamente, o quadrante da glândula afectada?</i>		
Cintigrafia	58,9	20,8
Ecografia	14,7	20,0

Outcome

Todos os doentes tiveram um *follow up* mínimo de 6 meses; o tempo médio de *follow up* foi de 15,9 meses. Foram efectuadas 182 consultas, uma média de 3,1 consultas por doente.

As complicações cirúrgicas, que surgiram em 5 dos 54 operados, apresentaram resolução, em todos os casos. Ocorreram 2 situações de disfonia transitória. Uma após exploração bilateral, não radioguiada, com excisão da glândula inferior direita; o doente foi encaminhado para consulta de Foniatria e as queixas apresentavam-se resolvidas na consulta de *follow up* aos 6 meses. Outra situação ocorreu após abordagem unilateral, não radioguiada, com excisão de glândula superior direita, terá resolvido sem recurso a Foniatria. Foi ainda registada uma infecção da ferida operatória, resolvida com antibioterapia, drenagem e posterior cicatrização por segunda intenção, após cirurgia videoassistida. Foi descrito um seroma, em cirurgia focalizada radioguiada, sem mais especificações. Verificou-se ainda um caso descrito como “rouquidão” associado à observação da úvula com fibrina e necrose da extremidade desta, acompanhado de edema da faringe; tratando-se de complicação decorrente da entubação, procedimento anestésico.

Cura, foi definida como normalização dos parâmetros de PTH e Cálcio, simultaneamente. Globalmente, foi atingida cura completa em 59,3% (32/54) dos doentes; 62,5% (15/24) para abordagens bilaterais; 36,4%% (4/11) para as unilaterais; 69,4% (13/19) para as focalizadas (Tabela 15).

Verificaram-se 18 casos de persistência e 4 casos de recidiva de HPTP (Tabela 15 e 16). Estes indivíduos não foram considerados curados, não receberam alta, alguns repetiram exame de imagem e 2 foram re-abordados no HSA – CHP.

Constatou-se que a primeira cirurgia radioguiada foi efectuada em 2007, dando-se nesta data a mudança de paradigma na abordagem do HPTP no HGSA-CHP. Deste modo foi observado o *outcome* antes e a partir de 2007 (Tabela 17). Verificou-se que, a taxa de sucesso, para as cirurgias bilaterais e unilaterais, aumentou, sendo que para

a bilateral a taxa de sucesso quase duplicou, a partir de 2007 (aumento de 1,9 vezes) (Tabela 17). A taxa de sucesso para a abordagem bilateral (78,6%), foi superior taxa das abordagens focalizadas (68,4%) (Tabela 17).

Analisando os casos em que não foi atingida cura: observou-se que em 2 não se verificou o decréscimo esperado de PTHi; em 9 situações o PTHi decresceu, levando o cirurgião a dar por terminado o procedimento. Por outro lado, verificou-se decréscimo esperado de PTHi em 90,5% (19/21) das cirurgias curativas com doseamento de PTHi (Tabela 18).

Observando os grupos com 1 ou mais que 1 glândulas anómalas identificadas, foi obtida cura definitiva em 57,1% e 50,0%, respectivamente (Tabela 19).

Foram analisados os resultados, da ecografia e cintigrafia dos indivíduos curados, sendo classificados de acordo com a pergunta 3 da Tabela 1. A resposta a esta pergunta é a mais informativa em termos de contributo da localização pré-operatória, para a melhor definição da abordagem cirúrgica, permitindo inclusivamente optar por uma abordagem focalizada (Tabela 20). Verificou-se que 3 doentes foram curados, apesar dos exames de localização pré-operatórios negativos. Destes casos, 2 foram submetidos a exploração bilateral, 1 com doseamento de PTHi, outro sem PTHi; noutro caso o doente realizou cirurgia unilateral, sem doseamento de PTHi (vide Anexos, Tabelas III e IV).

Tabela 15: *Outcome*: parâmetros bioquímicos e clínicos.

Abordagem	Bilateral		Unilateral		Focalizada		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bioquímica								
1PTH e Ca	4/24	16,7	2/11	18,2	2/19	10,5	8/54	14,8
1PTH	5/24	20,8	4/11	36,4	4/19	21,1	13/54	24,1
1Ca			1/11	9,1			1/54	1,9
PTH e Ca N	15/24	62,5	4/11	36,4	13/19	68,4	32/54	59,3
Resultado final								
Cura	15/24	62,5	4/11	36,4	13/19	69,4	32/54	59,3
Persistência	7/24	29,2	6/11	54,5	5/19	26,3	18/54	33,3
Recidiva	2/24	8,3	1/11	9,1	1/19	5,3	4/54	7,4

N- normal.

Tabela 16: Parâmetros bioquímicos de persistência e recidiva.

	Persistência		Recidiva		Total	
	n	%	n	%	n	%
1PTH e Ca	8/18	44,4			8/22	36,4
1PTH	9/18	50,0	4/4	100,0	13/22	59,1
1Ca	1/18	5,6			1/22	4,5

Tabela 17: *Outcome*: antes e a partir de 2007.

	Cirurgias antes de 2007				Cirurgias a partir de 2007					
	Bilateral		Unilateral		Bilateral		Unilateral		Focalizada	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cura	4/10	40,0	1/3	33,3	11/14	78,6	3/8	37,5	13/19	68,4
Persistência	4/10	40,0	2/3	66,7	3/14	21,4	4/8	50,0	5/19	26,3
Recidiva	2/10	20,0					1/8	12,5	1/19	5,3

Tabela 18: *Outcome*: resultado de doseamento de PTHi.

	Cura				Persistência/recidiva			
	Queda PTHi		Manutenção PTHi		Queda PTHi		Manutenção PTHi	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bilateral	6/10	60,0	2/10	20,0	2/10	20,0		
Unilateral	1/5	20,0			3/5	60,0	1/5	20,0
Focalizada	12/17	70,6			4/17	23,5	1/17	5,9

*Queda PTHi: queda de concentração de PTH > 50%, intra-operatoriamente.

Tabela 19: *Outcome*: bioquímica, para 1 ou mais que 1 glândula anômala identificada.

	1 glândula anômala identificada		Mais do que 1 glândula anômala identificada		Total	
	n	%	n	%	n	%
Bioquímica						
1PTH e Ca	6/33	18,2			6/42	14,3
1PTH	8/33	24,2	3/9	33,3	11/42	26,2
1Ca			1/9	11,1	1/42	57,1
PTH e Ca N	19/33	57,6	5/9	55,6	24/42	
Resultado final						
Cura	19/33	57,6	5/9	55,5	24/42	57,2
Persistência	12/33	36,4	3/9	33,3	15/42	35,7
Recidiva	2/33	6,1	1/9	11,1	3/42	7,1

Tabela 20 Taxa de sucesso cirúrgico comparada com resultado de imagem de localização pré-operatória.

Ecografia	Cintigrafia	Taxa de sucesso cirúrgico	
		n	%
+	+	9/10	90,0
-	+	11/19	57,9
+	-	1/1	100,0
-	-	3/10	30,0

+, localização da glândula anômala num dado quadrante;
-, glândula não identificada no quadrante.

DISCUSSÃO

Não se verificou diferença, estatisticamente significativa, para a idade média entre homens e mulheres contudo, os doentes mais idosos eram mulheres. Apesar de se tratar de uma pequena amostra, confirmou-se a tendência da população, sendo as mulheres mais velhas, nomeadamente após menopausa, as mais afectadas por HPTP. A maioria dos doentes eram sintomáticos, sendo as manifestações clínicas mais frequentes a nefrolitíase e alterações osteoarticulares, também de acordo com o descrito para os indivíduos com HPTP(16).

Salienta-se que os exames, de localização pré-operatória das paratiroides, foram realizados e relatados, por múltiplos profissionais, que mudaram ao longo dos 10 anos abrangidos pelo estudo, obedecendo contudo, a protocolos definidos pelos serviços.

Os exames mais solicitados foram a ecografia e a cintigrafia, de acordo com o esperado, considerando as recomendações internacionais(9). A ecografia foi o exame mais solicitado para avaliação inicial. Foram observados casos em que o doente não realizou ecografia, como primeiro exame (16 indivíduos), e casos em que foram solicitadas, mais do que uma, ecografias, apesar de concordantes (2 doentes). Estes dados podem ser explicados pelo facto dos doentes, já diagnosticados, terem várias origens possíveis (médico de família, endocrinologista, urologista) e deste modo, já terem sido efectuados exames de imagem.

Cada doente da amostra, realizou em média 1,5 cintigrafias. Seria de esperar que a cintigrafia fosse repetida no caso das cirurgias radioguiadas, de modo a efectuar a marcação, na véspera do procedimento cirúrgico, e/ou no caso de discordância. De facto, considerando os casos de cirurgia radioguiada, verifica-se que foram solicitadas 2 cintigrafias na maioria dos casos; apenas 5 indivíduos realizaram 3 cintigrafias destes, 3 fizeram cirurgia radioguiada e 2 apresentavam imagens anteriores discordantes.

Foram encontrados apenas 3 casos de glândulas ectópicas. Para esta amostra de doentes, a ecografia não dispensa a realização de cintigrafia, e o SPECT foi superior na identificação de glândulas ectópicas (Anexos, Tabela I). No Serviço de Medicina Nuclear do HSA-CHP realizam SPECT, sempre que não são visualizadas glândulas, na imagem planar da cintigrafia e sempre que se suspeita da presença de glândula ectópica. De facto o SPECT é a modalidade de imagem indicada para a localização de glândulas ectópicas (12), principalmente na impossibilidade de solicitar SPECT/TC. Para esta amostra, a solicitação de RM ou TC, não se mostrou muito informativa para a detecção das glândulas, podendo eventualmente ser importante para a obtenção de detalhes anatómicos, para o planeamento cirúrgico da excisão de glândulas ectópicas. Os resultados dos exames de imagem foram comparados com os achados intra-operatórios e com o resultado obtido no exame anátomo-patológico. Foram encontrados 19 adenomas (57,6%) únicos, verificando-se o pressuposto da maioria dos doentes ser afectado por um único adenoma(1). Dez doentes (18,5%) apresentavam patologia multiglandular. Foi encontrada apenas 1 neoplasia (1,2%), estando também de acordo com o esperado para a população (1% dos casos de HPTP) (1). Uma incorrecta rotulagem de material excisado na cirurgia, levou à impossibilidade de classificar 4 casos, impedindo a sua posterior avaliação.

Refinando a topografia da glândula afectada, ao longo das perguntas 2 e 3 (Tabela 1), verificou-se uma diminuição esperada da sensibilidade e precisão, de ambos os exames, e o aumento da especificidade. A probabilidade da glândula ser afectada, tendo exame positivo (VPP) apresentou valores elevados, nunca inferiores a 70%. Contudo, a probabilidade da glândula ser afectada, tendo um exame negativo apresentou valores elevados, na ordem dos 73,5 a 78,6% para a ecografia e 81,3 a 90,9% para a cintigrafia, indicando que um exame negativo não exclui a presença de doença, podendo contribuir para o insucesso cirúrgico. Considerando que os exames de imagem foram avaliados segundo as glândulas excisadas, espera-se que o número

de falsos negativos, devido a patologia multiglandular ainda não detectada, seja ainda superior ao encontrado.

A ecografia revelou-se consistentemente mais específica, com sensibilidade de 51,1% e especificidade de 42,8%; a cintigrafia mostrou-se mais sensível, com 75,3% e 11,8% de sensibilidade e especificidades globais, respectivamente. Estes valores revelaram-se inferiores aos encontrados na literatura, para a ecografia, que apontam para uma sensibilidade global de 96%. Em relação à cintigrafia, para a detecção de glândulas anómalas em HPTP os valores obtidos são próximos dos encontrados na literatura, que refere 73% de sensibilidade para a cintigrafia (11), (17). Dividindo a amostra em indivíduos com 1 glândula anómala identificada e patologia identificada em mais do que uma glândula (patologia multiglandular), verificou-se que a sensibilidade da cintigrafia se manteve superior à da ecografia e que o valor da sensibilidade, para os dois exames variou menos, ao longo das perguntas, para os indivíduos com patologia identificada em apenas uma glândula. A sensibilidade, da cintigrafia, foi sempre superior no grupo com patologia identificada numa glândula, mas na pergunta 1 a ecografia obteve sensibilidade superior no grupo com patologia multiglandular. Estes dados reflectem os factos encontrados na literatura, considerando-se que a cintigrafia tem capacidade de localizar 80 a 90% das glândulas únicas, tendo menor sensibilidade para a patologia multiglandular (12). Para patologia multiglandular a literatura indica uma redução da sensibilidade da ecografia de 31% para 23% e do VPP de 87% para 73% (11).

De modo a compreender se a informação dos exames de localização pré-operatórios permitia efectuar a escolha da abordagem cirúrgica, nomeadamente se permitia decidir por uma abordagem focalizada, foram colocadas 3 perguntas (Tabela 1). É a pergunta 3, que reúne informação mais precisa quanto à localização da glândula afectada, permitindo escolher a abordagem cirúrgica, para um dado doente.

A classificação das imagens, de ecografia e cintigrafia, segundo esta pergunta foram relacionadas com a taxa de sucesso cirúrgico (Tabela 20).

Sendo a cintigrafia um exame sensível, se detecta uma glândula, existe elevada probabilidade que esta seja de facto anómala (elevado VPP 79,2 a 83,3%), e como também apresentou maior sucesso na localização das glândulas, para o lado e quadrante, a localização indicada na cintigrafia será a mais exacta. Assim, segundo o observado neste estudo, quando uma cintigrafia positiva, é antecedida por um resultado positivo na ecografia, o papel da cintigrafia será elucidar a sua localização, permitindo tomar decisões cirúrgicas. Deste modo, uma vez que a cintigrafia apresenta elevada probabilidade de resultados falsos negativos, não permite excluir patologia nas restantes glândulas, podendo ponderar-se prosseguir com uma melhor investigação imagiológica; com avaliação intra-operatória das 4 glândulas ou recorrer a auxílios-inteoperatórios. Como se encontra na literatura mais recente, estudos de centros experientes, com elevadíssimo volume de cirurgias, têm vindo a concluir que não existe uma manobra, pré ou intra-operatória, que assegure que todo o tecido anómalo foi removido, a não ser a observação da totalidade das glândulas (4).

As cirurgias não são efectuadas pelo mesmo cirurgião ou equipa cirúrgica, ao longo dos 10 anos, que o estudo contempla. O período, de 10 anos, estudado inclui a mudança de paradigma de cirurgia bilateral para focalizada radioguiada. Esta mudança parece ter ocorrido no ano de 2007, neste hospital, uma vez que a primeira cirurgia radioguiada, incluída neste estudo, foi efectuada nesse ano. Haveria a possibilidade das abordagens bilaterais serem, na realidade, unilaterais ou focalizadas convertidas. No entanto, analisando a Tabela 7 verifica-se que, na maioria dos casos, se realizaram cirurgias com abordagem bilateral sempre que a localização pré-operatória se revelava inconclusiva; apresentava resultados discordantes; apontava para mais do que 1 glândula anómala; e sempre que se solicitava apenas 1 exame de imagem.

Globalmente, foi atingida cura completa em 59,3% dos doentes. Observando o *outcome* antes e a partir de 2007 verifica-se uma tendência, no sentido do aumento da

taxa de sucesso cirúrgico, para todas as abordagens (Tabela 18). Verificou-se que, a taxa de sucesso para a cirurgia bilateral quase duplicou, face ao verificado no passado (78,6 vs 40,0%). Quando as 4 glândulas foram visualizadas foi removida mais do que uma glândula em 75,0% dos casos; na abordagem focalizada foi excisada apenas uma glândula, tendo-se verificado um aumento de persistências e recidiva, face às abordagens bilaterais (Tabela 17).

A avaliação intra-operatória da actividade fisiológica das paratiróides pode ser aplicada de várias formas, no HSA-CHP é doseado o PTHi. A definição clássica implica uma queda, superior a 50%, dos valores de PTH, em 10 minutos, em comparação com o valor de PTH pré-incisão ou pré-excisão da glândula considerada anómala(9). Outros autores consideram apenas decréscimo para valores normais de PTH (18). Verificou-se que diferentes critérios foram usados, consoante o cirurgião, e que nem sempre era registado o *timing* da colheita de PTHi. Deste modo o decréscimo de PTHi foi considerado sempre que se verificou um queda >50% do valor basal. Não existe consenso sobre quando utilizar esta ferramenta; no caso de serem visualizadas as 4 glândulas, a pertinência da sua utilização é questionável, no entanto o doseamento de PTHi associado à visualização das 4 glândulas, pode ser uma estratégia, de modo a aumentar a taxa de cura a longo prazo (4). Da mesma forma, não existe consenso quanto ao número de colheitas a efectuar, nesta amostra foram registadas entre 3 e 5 doseamentos por cirurgia, com os custos acrescidos que tal implica. O PTHi foi doseado em mais de metade das cirurgias (59,3%), tendo sido verificada a queda adequada de PTHi na maioria dos indivíduos curados (90,5%), verificando-se o elevado VPP deste exame, próximo do indicado na literatura, na ordem dos 95%(8). Contudo, o PTHi decresceu, levando o cirurgião a dar por terminado o procedimento em 9 das 11 cirurgias em que não foi obtida cura, correspondendo a 32,1% (9/28) de resultados falsos negativos.

Não se verificaram complicações cirúrgicas permanentes, para nenhuma das abordagens. Os 2 casos de disfonia transitória ocorreram em abordagens uni e bilaterais.

Constatou-se que o tempo de internamento não variou, de forma estatisticamente significativa, consoante a técnica cirúrgica, apesar de ser esperado um internamento mais curto para abordagem focalizada, em comparação com abordagem clássica. O prolongamento do internamento deveu-se sobretudo a intercorrências independentes do tipo de procedimento cirúrgico ou a casos de hipocalcemia transitória. Quanto aos casos de hipocalcemia, que acabou por se revelar transitória; 8 ocorreram após cirurgias bilaterais não radioguiadas, 1 após unilateral, não radioguiada e 1 após abordagem focalizada, radioguiada. Apesar desta complicação ter sido mais prevalente em abordagens bilaterais, o impacto na qualidade de vida do doente foi limitado, dado o carácter transitório dos sintomas, com terapêutica obrigatória por um período finito de tempo.

Em 24,4% os sintomas persistiram, este dado era já esperado uma vez que a cirurgia não elimina toda a sintomatologia(8).

Relativamente ao resultado estético, não foi possível avaliar este parâmetro, uma vez que não se verificou um registo, constante, nos relatos cirúrgicos e consultas de *follow up*, relativo às características da incisão (tamanho, localização) e resultado após cicatrização.

Apesar de ser indicado com uma das mais-valias da cirurgia focalizada, a duração de cada cirurgia, não foi um parâmetro avaliado neste trabalho.

Considerando os valores médios de um doente, incluído no presente estudo, submetido a paratiroidectomia focalizada: teria realizado 0,9 ecografias e 2,2 cintigrafias, sendo submetido a paratiroidectomia com 3,1 doseamentos de PTHi, solicitado exame histológico definitivo da peça cirúrgica, sendo acompanhado em ambulatório no mínimo 6 meses, realizando 3,6 consultas, com doseamento de PTH e

Cálcio sérico total, em cada consulta. Tendo em conta os valores actualizados para o SNS (15, 19) cada doente teria um custo global médio de 1598,13€. Por outro lado, considerando um doente submetido a paratireoidectomia com exploração bilateral ou unilateral, sem exames de localização intra-operatória, tendo realizado 1 ecografia e 1 cintigrafia, exame histológico e um *follow up*, teria um custo aproximado de 1407,68€. Estes cálculos apontam para um acréscimo de 190,45€ para a cirurgia focalizada, radioguiada. Estes cálculos não tiveram em conta os custos do internamento. Não foi possível estimar o custo envolvido na utilização da gama-câmara. Contudo, tem em conta a gama-câmara é utilizada para outras cirurgias, nomeadamente da mama, realizadas em maior número do que as paratireoidectomias, o seu custo será menos importante do que, nomeadamente a cada exame de localização pré-operatório solicitado.

CONCLUSÃO

Os exames de localização pré-operatória mais utilizados (eco e cintigrafia) têm limitações, não permitindo a localização correcta de 100% das glândulas anómalas nos casos de HPT. A cintigrafia revelou maior capacidade para localizar as paratiróides anómalas, apresentando contudo elevada probabilidade de resultados falsos negativos.

Os recursos aplicados no intra-operatório como doseamento de PTHi e recurso à gama-câmara também não são 100% fiáveis. O PTHi não se revelou útil para a tomada de decisões intra-operatórias em 32,1%, constituindo uma elevado valor de falsos negativos. As cirurgias radioguiadas, face às abordagens bi e unilaterais apresentaram menos 4,8% das persistências/recidivas. Contudo devem ser comparados apenas s resultados após 2007.

Após um *follow up* mínimo de 6 meses foi obtida uma taxa de sucesso cirúrgico global de 59,3%. A primeira cirurgia radioguiada focalizada foi realizada em 2007, a partir

deste ano verificou-se uma tendência no sentido de uma maior taxa de sucesso cirúrgico, para todas as abordagens. As cirurgias focalizadas apresentaram uma taxa de sucesso inferior às bilaterais, a partir de 2007.

A taxa de complicações em mãos experientes, como disfonia e hipocalcemia é baixa, sendo as definitivas nulas, na amostra estudada.

Apesar de se revelar uma diferença modesta, para os custos estimados, a cirurgia radioguiada é mais dispendiosa, o que assume particular relevo na actualidade.

Comparando a abordagem focalizada com a bilateral, tendo em conta as limitações dos exames de localização pré-operatórios e dos auxiliares intra-operatórios; verificando que a taxa de complicações e o tempo de internamento não são mais elevados para a abordagem bilateral e constatando o aumento dos custos de uma abordagem radioguiada, a pertinência da abordagem focalizada pode ser questionada.

Centros com grande volume de paratiroidectomias têm vindo a abandonar a abordagem focalizada, afirmando que não existe uma manobra, pré ou intra-operatória, que assegure que todo o tecido anómalo foi removido, a não ser a observação da totalidade das glândulas. Por outro lado, a abordagem bilateral pode ser conseguida através de uma incisão cada vez mais pequena, em mãos progressivamente mais experientes.

Conclui-se que este estudo vem contribuir para um corpo de literatura que coloca em questão o benefício da abordagem focalizada, radioguiada nos casos de HPTP.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cecília Pinto, por me ter lançado e orientado, nesta aventura desafiante.

À Professora Doutora Margarida Cardoso, pelo apoio e disponibilidade incansáveis.

À Professora Doutora Rosa Gradim, pelo apoio técnico.

À Dra. Marta Oliveira, pelo apoio técnico e disponibilidade.

À Catarina Antunes, pela amizade e cuidado com que leu o meu trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Fuleihan Ghada El-Hajj A A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
2. Marcocci Claudio CF. Primary Hyperparathyroidism. The New England Journal of Medicine. 2011;365;25:2389-97.
3. Silverberg Shonni J FGE-H. Management of primary hyperparathyroidism. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
4. Norman James LJ, Politz Douglas. Abandoning Unilateral Parathyroidectomy: Why We Reversed Our Position after 15,000 Parathyroid Operations. The American College of Surgeons. 2012;214, No3:260-9.
5. Stalberg P DL, van Heerden J, Barraclough B. Minimally invasive parathyroidectomy and thyroidectomy - current concepts. The Surgeon: Journal Of The Royal Colleges Of Surgeons Of Edinburgh And Ireland 2007;Vol. 5 (5):301-8.
- 6.
7. Bilezikian John P. KAA, Potts John T. Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009 vol. 94 no. 2 335-9.
8. Bellantone R RM, Crea C, Traii E, Lombardi CP. Minimally-invasive parathyroid surgery. Acta Otorhinolaryngologica Italica. 2011;31:207-2015.
9. Hindié E UO, Fuster D; O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D. 2009 EANM parathyroid guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging 12 May 2009;36:1201–16.
10. Kunstman John W. KJD, Mahajan Amit, Udelsman Robert Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. March 2013;98(3):902–12.
11. Weber T M-FC, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, Henne-Bruns D, Boehm BO, Reske SN, Luster M. Accurate Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas With C-11 Methionine PET/CT. Annals of Surgery. 2013;;257(6):1124-8.
12. Taubman Michele L. GM, Lew John I. . Role of SPECT and SPECT/CT in the Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. International Journal of Molecular Imaging. 2011;Volume 2011:7 pages.
13. Cintigrafia Paratiroideia, Cirurgia radioguiada das Paratiroides. Protocolo Serviço de Medicina Nuclear. Centro Hospitalar do PortoAbril 2010.
14. Witteveen Janneke E. KJ, Stokkel Marce P.M., Morreau Hans, Romijn Johannes A., Hamdy Neveen A. T. Limitations of Tc99m-MIBI-SPECT Imaging Scans in Persistent Primary Hyperparathyroidism. World Journal of Surgery. 2011;35:128-39.
15. Portaria n.º 163/2013. In: Saúde Md, editor. Diário da República, 1.ª série N.º 80; 24 de Abril de 2013.
16. Fuleihan Ghada El-Hajj BEM. Parathyroid hormone secretion and action. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
17. Tublin ME PD, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, Carty SE. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? Journal in Ultrassound in Medicine. 2009 Feb;28(2):183-90.
18. Boudou P IF, Cormier C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC. Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism.. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2005;90(12):6370.
19. Portaria n.º 271/2012. In: Saúde Md, editor. Diário da República 1.ª série4 de Setembro de 2012.

ANEXOS