



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS.  
CURSO DE MEDICINA



JOSÉ VIRGÍLIO DA SILVA JÚNIOR

**CARCINOMA DE PARATIREOIDE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

JOÃO PESSOA – PB  
2023

JOSÉ VIRGÍLIO DA SILVA JÚNIOR

**Carcinoma de Paratireoide: Revisão integrativa da literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal da Paraíba (UFPB), como parte das exigências para obtenção do título de Bacharelado em Medicina.

Orientadora: Dra. Narriane Chaves Pereira de Holanda.

JOÃO PESSOA - PB

2023

**Catalogação na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

J95c Junior, Jose Virgilio da Silva.  
Carcinoma de Paratireoide: Revisão integrativa da literatura / Jose Virgilio da Silva Junior. - João Pessoa, 2023.  
43 f. : il.

Orientação: Narriane Chaves Pereira de Holanda.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Hiperparatireoidismo Primário. 2. Carcinoma de Paratireoide. 3. Hipercalcemia. 4. Neoplasia Endócrina.  
I. Holanda, Narriane Chaves Pereira de. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.43(043.2)

JOSÉ VIRGÍLIO DA SILVA JÚNIOR

**CARCINOMA DE PARATIREOIDE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso à Banca  
Examinadora designada pelo Curso de  
Graduação em Medicina da Universidade  
Federal da Paraíba (UFPB) como requisito  
para obtenção do grau de Bacharel em  
Medicina.

Aprovado em: 04 de dezembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Assinatura: Narriane Chaves P. Holanda  
Dra. Narriane Chaves Pereira de Holanda  
(Orientadora)  
HULW-UFPB - Hospital Universitário Lauro Wanderley

Assinatura: Keilly Grangeiro Wanderley  
Prof. Keilly Grangeiro Wanderley  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Assinatura: Klecius Leite Fernandes,  
Prof. Klecius Leite Fernandes  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço, com humildade, a Deus, cuja graça e orientação foram faróis em noites escuras, moldando não apenas este trabalho, mas também minha jornada como um todo.

À minha eterna companheira, Giuliana Laura Eguino Rodrigues, você foi a calmaria durante as tormentas probatórias dessa jornada. Seu apoio inabalável e compreensão foram a âncora em meio às tempestades acadêmicas e da vida. Se dizem que por trás de todo grande homem existe uma grande mulher, essa frase a mim não serve. Pois, a minha encontra-se ao meu lado, onde se um tropeça o outro estende a mão.

À minha mãe, Marta Maria de Azevedo, à meu pai, José Virgílio da Silva e a outros da minha família, que não sobraria espaço para relatar todos os nomes, cujo amor é o alicerce que sustenta meus sonhos, agradeço por cada encorajamento, entendimento e por serem os protagonistas silenciosos desta epopeia.

Às amizades que floresceram nos corredores da universidade e do hospital, vocês tornaram os dias dessa jornada mais leve.

Nas trilhas do conhecimento, expresso minha gratidão a Dra. Narriane Chaves, que guiou meus passos na intrincada jornada da elaboração deste trabalho.

À Universidade Federal da Paraíba, Hospital Universitário Lauro Wanderley e todos os envolvidos na condução desses espaços, onde proporcionou todos os recursos para que meu conhecimento fosse construído ao longo desses anos.

Neste capítulo da minha vida, agradeço a todos que, com pinceladas de apoio e sabedoria, coloriram as páginas desta jornada.

Com profunda gratidão, José Virgílio da Silva Júnior.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>7</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>11</b>
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
4.1 Etapa 1: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa.....	13
4.2 Etapa 2: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura.....	13
4.3 Etapa 3: extração de dados/categorização.....	17
4.4 Etapa 4: análise crítica dos estudos incluídos.....	17
4.5 Etapa 5: interpretação dos resultados.....	18
4.6 Etapa 6: apresentação da revisão integrativa/síntese do conhecimento.....	18
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **FIGURAS**

Figura 1: fluxograma para seleção de amostra.....	16
Figura 2: efeito do status mutacional do CDC73.....	35
Figura 3: taxa de sobrevivência de acordo com a presença ou ausência da mutação CDC73.....	36

### **QUADROS**

Quadro 1: instrumento 1.....	19
Quadro 2: instrumento 2.....	21

### **TABELAS**

Tabela 1: características clínicas sugestiva de CP em paciente com HPTP.....	32
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC73	Ciclo de Divisão Celular 73
CP	Carcinoma de Paratireoide
HPT-JT	Síndrome de Hiperparatiroidismo Associado a Tumor de Mandíbula
HPTP	Hiperparatiroidismo Primário
HR	Hazard Ratio (Taxa de Risco)
IC	Índice de Confiabilidade
MeSH	Medical Subject Headings
MIBI	Tomografia Computadorizada com Infusão de Tecnécio Sestamibi 99m
Mut+	Mutação Positiva
Mut-	Mutação Negativa
NEM	Síndrome Neoplásica Endócrina Múltipla
p	P-value (Valor-p)
PTH	Paratormônio
Rec/Met+	Desenvolvimento de Recidiva e/ou Metástase
Rec/Met-	Sem Desenvolvimento de Recorrência e/ou Metástase
TC	Tomografia Computadorizada
Tc	Tecnécio
TC4D	Tomografia Computadorizada Quadridimensional
USG	Ultrassonografia

## RESUMO

O carcinoma de paratireoide (CP) é uma forma rara e maligna do hiperparatireoidismo primário (HPTP), que é caracterizado por hipercalcemia devido à hiperatividade das glândulas paratireoides. Representando menos de 1% de todos os casos de HPTP, o CP é uma condição clinicamente desafiadora devido à sua falta de especificidade clínica e biológica em comparação com adenomas paratireoides benignos. Este estudo tem como objetivo uma revisão integrativa da literatura sobre o CP, destacando sua raridade e as complexidades diagnósticas e de tratamento associadas. Será realizada uma revisão das manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas, bem como dos métodos de diagnóstico e tratamento, a fim de atualizar os leitores sobre as últimas evidências a respeito dessa condição. O carcinoma de paratireoide é uma entidade clínica rara e desafiadora. Através desta revisão, pretende-se contribuir para a melhor compreensão do CP, ressaltando a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces.

**Palavras-chave:** Neoplasia Endócrina; Hiperparatireoidismo Primário; Carcinoma de Paratireoide; e Hipercalcemia.

## 1 INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPTP) é uma doença causada pela hiperatividade das glândulas paratireoides, levando à hipercalcemia (Bilezikian, 2005). A principal causa, em 85%-90% dos casos, é a presença de um adenoma solitário da paratireoide (Bandeira, 2006). Na maioria dos outros casos, a etiologia envolve múltiplas glândulas paratireoides hiperfuncionantes, incluindo hiperplasia e adenomas múltiplos (Rodgers, 2008). O carcinoma de paratireoide (CP) tem ocorrência rara, sendo responsável por apenas 0,7% de todos os casos (Bandeira, 2006).

Além de sua baixa incidência no HPTP, o CP é uma neoplasia endócrina que comprehende aproximadamente 0,005% de todas as neoplasias malignas na América do Norte e na maioria dos países ocidentais (Cetani, 2018). Diferentemente do HPTP benigno, o CP afeta igualmente homens e mulheres, enquanto a proporção de mulheres em relação aos homens no HPTP comum é significativamente maior. A idade média de diagnóstico do CP é de cerca de 40 ou 50 anos, aproximadamente 10 anos antes do HPTP benigno (Ryhanen, 2017).

O primeiro caso conhecido de CP, descrito por De Quervain em 1909, era um tumor não funcional cuja malignidade só se tornou evidente devido às características macroscópicas invasivas da lesão. Em 1938, Armstrong relatou outro caso de CP metastático associado ao hiperparatireoidismo primário. (Sturniolo, 2013)

O CP apresenta desafios diagnósticos consideráveis, uma vez que não demonstra especificidades clínicas ou biológicas em comparação com o adenoma de paratireoide (Kassahun, 2011). Em alguns casos, a descoberta só ocorre nas fases pré e intraoperatórias, mas na maioria dos casos é feita no pós-operatório na histologia (Harari, 2011). Além disso, o diagnóstico histológico continua sendo um desafio, especialmente na ausência de metástases ou invasão de órgãos adjacentes (Kassahun, 2011).

Em sua maioria, o CP é uma neoplasia funcionante, tendo uma tendência à invasão local de crescimento indolente. Portanto, as manifestações clínicas estão associadas ao paratormônio (PTH) e à hipercalcemia, com complicações subsequentes,

como doença óssea, comprometimento renal, arritmias cardíacas e distúrbios neurocognitivos. As manifestações clínicas relacionadas à carga tumoral costumam ocorrer em estágios mais avançados (Cetani, 2016). A variante não funcionante do CP, caracterizada por níveis normais de cálcio sérico e PTH, é extremamente rara (representando apenas 2% de todos os CP) e manifesta-se por sintomas e sinais de crescimento local e invasão (Harari, 2011).

Uma abordagem cirúrgica radical é a abordagem inicial de escolha no tratamento do CP, com ressecção em bloco do tumor de paratireóide, excisão do lobo tireoidiano ipsilateral adjacente, a fim de obter uma ressecção completa do tumor com margens livres de doença. Essa abordagem permite uma maior probabilidade de cura (Wei, 2012).

Este estudo tem como objetivo realizar uma síntese abrangente da literatura disponível, concentrando-se na avaliação da abordagem de condução ideal para o carcinoma de paratireoide, fornecendo, assim, conhecimento atualizado para a gestão futura desta condição rara. A revisão incluirá uma análise aprofundada das manifestações clínicas, exames laboratoriais, achados radiológicos, métodos de diagnóstico e opções de tratamento associados ao CP. O foco específico será direcionado à melhoria da compreensão desta entidade clínica desafiadora e ao desenvolvimento de estratégias eficazes de acompanhamento.

## 2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo realizar uma síntese abrangente da literatura existente sobre o carcinoma de paratireoide, enfatizando sua raridade, manifestações clínicas, complexidades diagnósticas e opções terapêuticas. O enfoque central é a avaliação minuciosa da abordagem de condução mais eficaz, visando fornecer diretrizes práticas e substanciais para o manejo futuro dessa condição rara. A revisão abrangerá uma análise detalhada dos aspectos mencionados, incluindo manifestações clínicas, exames laboratoriais, achados radiológicos, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas associadas ao CP. Adicionalmente, objetivamos explorar criticamente estratégias de acompanhamento, visando desenvolver abordagens eficazes e adaptáveis à diversidade de cenários clínicos.

Foi realizada busca extensa na literatura para identificar nuances e características distintivas para uma compreensão mais refinada desta entidade clínica desafiadora, com foco na melhor compreensão quanto à heterogeneidade do CP, considerando variações individuais.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A descrição do comportamento clínico, diagnóstico e tratamento do CP é de suma importância, tanto do ponto de vista teórico quanto prático. A relevância social deste estudo reside no fato de o CP ser uma condição médica rara, representando apenas 0,7% de todos os casos de hiperparatireoidismo primário e afetando um número limitado de indivíduos na população (Bandeira, 2006). No entanto, a raridade dessa neoplasia não diminui sua significância clínica, já que sua rareza pode residir no fato da sua complexidade diagnóstica, portanto, podendo ser uma doença subdiagnosticada. Além disso, devido a essa complexidade diagnóstica, a abordagem terapêutica tende a ser mais difícil ainda, já que o diagnóstico em estágios avançados da doença pode não ter bom arsenal terapêutico à sua disposição, aumentando a mortalidade e diminuindo a sobrevida.

A pesquisa sobre CP oferece a oportunidade de contribuir para a formulação de protocolos clínicos ao aprofundar o conhecimento sobre seus aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento.

Em resumo, esta pesquisa sobre o carcinoma de paratireoide justifica-se não apenas pela sua relevância teórica em ampliar o conhecimento sobre uma condição rara, mas também pela sua importância prática em melhorar o diagnóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes. Busca-se fornecer informações valiosas que contribuam tanto para a esfera acadêmica quanto para a prática médica, abrindo caminho para um melhor entendimento e gestão dessa condição clínica complexa.

#### 4 METODOLOGIA

O presente estudo adota uma abordagem de coleta de dados a partir de fontes secundárias, realizando um levantamento bibliográfico com o objetivo da realização de uma síntese abrangente da literatura existente sobre o carcinoma de paratireoide, enfatizando sua raridade, manifestações clínicas, complexidades diagnósticas e opções terapêuticas.

O foco primordial reside na avaliação minuciosa da abordagem de condução mais eficaz, com o propósito de oferecer diretrizes práticas e substanciais para o futuro manejo dessa condição rara. A revisão abrange uma análise detalhada dos aspectos mencionados, que englobam manifestações clínicas, exames laboratoriais, achados radiológicos, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas associadas ao CP. Além disso, busca-se explorar criticamente estratégias de acompanhamento, visando desenvolver abordagens eficazes e adaptáveis à diversidade de cenários clínicos.

O estudo se utilizou do método de revisão integrativa da literatura, que tem como finalidade reunir, e resumir o conhecimento científico, antes produzido sobre o tema investigado. Avalia, sintetiza e busca nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento da temática (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa surge como uma ferramenta essencial para a compreensão aprofundada de uma temática específica, ao buscar identificar, analisar e sintetizar os resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto. (TAVARES, DIAS e CARVALHO, 2010, apud SILVEIRA, 2005). Sua aplicação não apenas contribui para o desenvolvimento de políticas, protocolos e procedimentos, mas também exerce uma influência significativa no pensamento crítico exigido pela prática diária. Destaca-se assim, que seu impacto se reflete positivamente na qualidade dos cuidados prestados ao paciente (TAVARES, DIAS e CARVALHO, 2010, apud STETLER *et al.*, 1998).

Realizou-se uma extensa busca na literatura para identificar nuances e características distintivas dessa entidade clínica desafiadora, com ênfase na compreensão aprimorada da heterogeneidade do CP, considerando variações

individuais. A seguir, apresentam-se detalhadamente as seis etapas que orientaram toda a pesquisa.

#### **4.1 Etapa 1: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa**

A revisão integrativa da literatura proposta para este trabalho tem como foco o carcinoma de paratireoide, uma condição médica rara que apresenta desafios consideráveis no seu diagnóstico e tratamento. A escolha desse tema se fundamenta na necessidade de aprofundar o entendimento sobre o CP, dada a sua baixa incidência e as complexidades associadas à sua abordagem clínica. A hipótese central desta revisão integrativa é que a análise aprofundada da literatura científica permitirá identificar lacunas no conhecimento atual sobre o CP, contribuindo para uma melhor compreensão dos aspectos clínicos, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas disponíveis. A questão de pesquisa que orientará esta revisão é: "O que temos de consenso e atualização na literatura científica em relação ao carcinoma de paratireoide, e como essas informações podem informar estratégias mais eficazes na condução dos casos desta doença?"

#### **4.2 Etapa 2: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura**

O primeiro passo foi gerar as palavras-chave do Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores gerados tem como finalidade facilitar a busca de estudos na base de dados. As expressões utilizadas para gerar os termos MeSH foram: *parathyroid carcinoma*, *parathyroid* e *carcinoma*. Os descritores MeSH gerados foram: *parathyroid neoplasms*, *parathyroid*, *carcinoma*, *parathyroid carcinoma*, *parathyroid glands*, *glands*, *parathyroid*, *parathyroidism*, *carcinomas*. As estratégias de busca estabelecidas foram baseadas nas combinações dos descritores a partir dos operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos: 1) estudos publicados na íntegra 2) estudos quantitativos que abordam pelo menos um das seguintes informações: manifestações clínicas, sintomatológicas, abordagens diagnósticas, manejos terapêuticos e recidiva com sua respectiva condução; 3) artigos publicados a partir de 1985, já que foi identificado previamente que existem apenas relatório dispersos publicados antes de 1982 com diferenças inerentes aos métodos atuais de exame e tratamento; 4) estudos que abordem adultos de 18 até 65 anos. Os estudos foram excluídos com base nos seguintes critérios: 1) aqueles em que abordam adenoma de paratireoide, hiperplasia de paratireoide e carcinoma de paratireoide de topografia não tireoidiana 2) aqueles dos quais os dados não puderam ser coletados adequadamente; e 3) aqueles que o texto completo dos estudos não poderão ser acessados on-line ou mediante solicitação aos autores 4) estudos que abordam simultaneamente o carcinoma de paratireoide, mas que seus métodos não tem como objetivo primário elucidar questionamentos sobre essa doença

A amostra inicial constituiu-se de 4.446 artigos, todos encontrados no PubMed, e foi realizado o recorte temporal do período de 1985 a 2023.

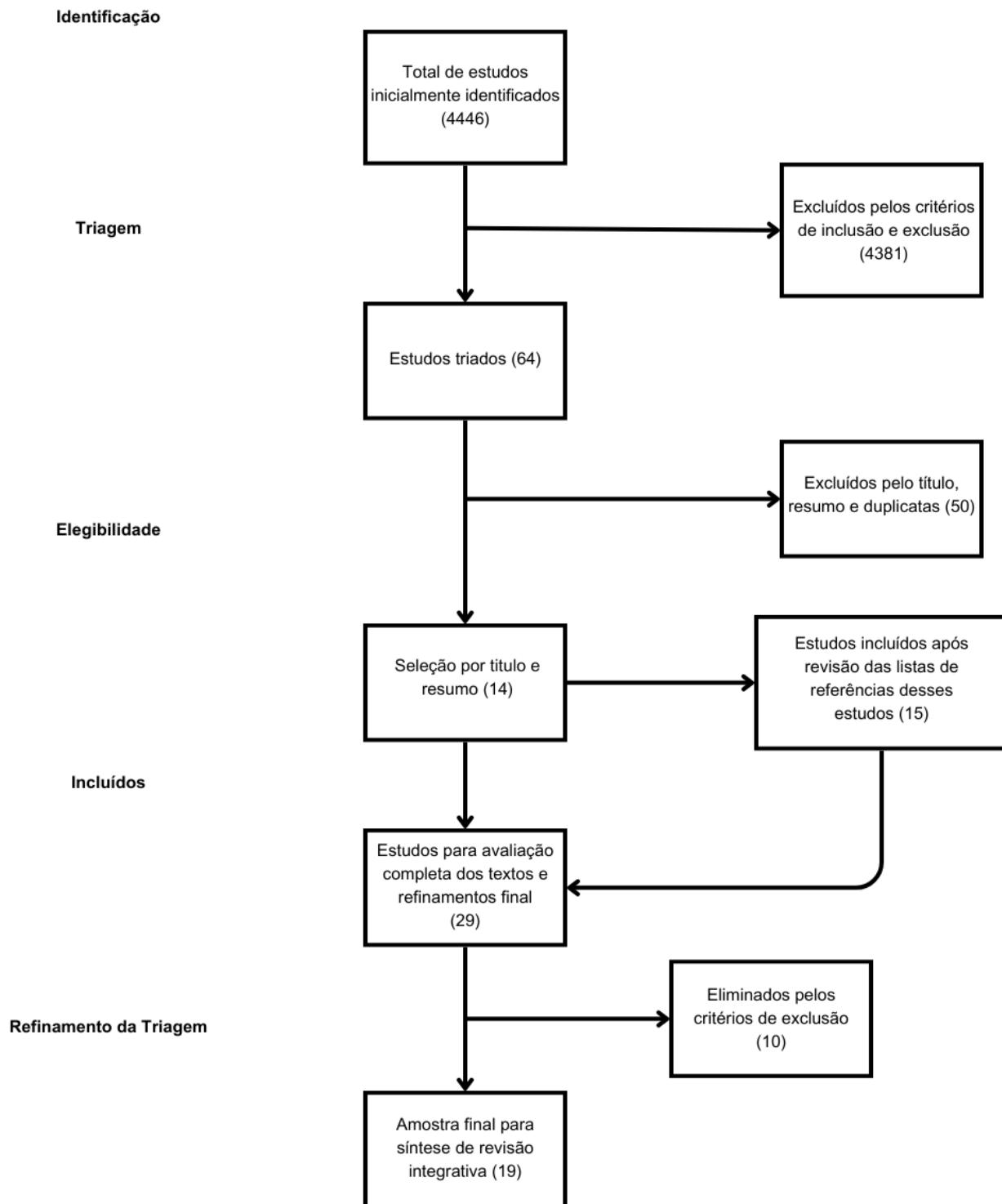
Posteriormente, realizou-se a seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão que estavam previamente definidos. Para um melhor refinamento, foram aplicados filtros de buscas diretamente na plataforma, os utilizados foram “*Free full text, Books and Documents, Review, Systematic Review, Adolescent: 13-18 years, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Middles Aged: 45-64 years, Aged: 65+ years.*”

Após a conclusão da aplicação dos filtros anteriormente mencionados, restaram 64 estudos para a análise manual dos títulos e resumos para exclusão de duplicatas e um melhor refinamento dos critérios de inclusão e exclusão, visto que nem todos os preceitos foram plenamente atendidos pelos filtros disponíveis pela plataforma. Após isso, 14 publicações atenderam todas as ponderações propostas. Além disso, com o intuito de abranger mais estudos e enriquecer a revisão integrativa, 15 artigos adicionais foram incluídos após revisão das listas de referências destes estudos. Por fim, 29 estudos totais permaneceram para avaliação completa do texto na íntegra.

Mediante a leitura completa e com base nos critérios de exclusão, 10 estudos precisaram ser retirados.

Para elaboração desta revisão integrativa, um total de 19 artigo foram rigorosamente selecionados. O processo estruturado e completo de seleção dos estudos é apresentado na **figura 1**:

**Figura 1:** fluxograma para seleção de amostra



Fonte: Própria (2023)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fluxograma do processo de seleção da amostra.

#### **4.3 Etapa 3: extração de dados/categorização**

Após a seleção e composição da amostra, as etapas subsequentes envolvem a organização e sumarização dos dados de forma clara e concisa. Este processo inclui a criação de instrumentos, visando facilitar a comparação entre os estudos relacionados ao carcinoma de paratireoide.

Essa abordagem permitiu a descrição das principais contribuições de cada artigo de maneira prática durante a análise. Desta forma, os instrumentos supracitados se estabelecem como uma ferramenta valiosa para a extração eficiente de informações relevantes, contribuindo para uma revisão abrangente e fundamentada sobre o CP.

De maneira específica, visando extrair informações para responder a pergunta norteadora do estudo, dentro dos principais resultados ou núcleo central dos estudos adequadamente selecionados, os seguintes dados foram ativamente pesquisados: epidemiologia, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, alterações radiológicas e ultrassonográfica, abordagem terapêutica, diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímico, morbidade pós-operatória, recorrência, risco de metástase, sobrevida livre de doença e sobrevida global.

#### **4.4 Etapa 4: análise crítica dos estudos incluídos**

Foi conduzida uma análise crítica abrangente dos estudos selecionados, atentando para diversos aspectos metodológicos. Durante essa avaliação, foram considerados critérios como nível de evidência, rigor científico e grau de recomendação dos resultados presentes nos artigos. Este processo meticuloso buscou elucidar respostas para a pergunta norteadora desta revisão integrativa, congregando resultados semelhantes e eliminando resultados discrepantes, principalmente se não condizem com os conhecimentos e tecnologias médicas atualmente disponíveis. Os detalhes dessa avaliação crítica estão apresentados na próxima seção.

#### **4.5 Etapa 5: interpretação dos resultados**

Nesta fase, foi feita uma discussão dos principais resultados na pesquisa convencional. Se houve identificação de lacunas, foram apontadas sugestões pertinentes direcionadas a futuras pesquisas na assistência à saúde.

Os resultados foram fundamentados na avaliação crítica dos estudos selecionados, tendo realizado comparação dos estudos e das temáticas abordadas frente ao objeto de pesquisa proposto. Assim, foi observado o conhecimento científico acerca do CP, como as lacunas no conhecimento.

Por meio da revisão integrativa realizada, foi possível identificar novos conhecimentos, como *background* genético, combinações de métodos de imagens para um melhor diagnóstico e a comparação da morbidade pós-operatória entre as abordagens cirúrgicas terapêuticas. Assim como, confirmar e excluir qualquer viés de dúvida sobre conceitos compreendidos em estudos mais antigos, como as manifestações clínicas e laboratoriais.

E assim, portanto, foi estabelecido ganhos pontuais e de profunda importância em diversos aspectos sobre o carcinoma de paratireoide.

#### **4.6 Etapa 6: apresentação da revisão integrativa/síntese do conhecimento**

A etapa final desta revisão abrange a apresentação da síntese dos dados de maneira clara, detalhada e objetiva, proporcionando uma compreensão abrangente das informações, respondendo a pergunta norteadora e seguindo-se na produção dos resultados que serão apresentados a seguir na seção de resultados. Este processo assegura uma entrega coesa e acessível do conhecimento adquirido ao longo da revisão, proporcionando uma visão integrativa das descobertas e conclusões alcançadas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após meticulosa seleção e composição da amostra, foram destacados 19 estudos para as fases subsequentes, que compreenderam a organização e sumarização dos dados de maneira clara e concisa. Essa etapa abarcou a criação de instrumentos, com o propósito de facilitar a comparação entre os estudos relacionados ao carcinoma de paratireoide. O primeiro instrumento (**instrumento 1 - apresentado no Quadro 1**) visa a identificação do estudo, autores, fonte de informação, periódico e ano de publicação. O segundo instrumento (**instrumento 2 - apresentado no Quadro 2**) visa identificar os objetivos, método, amostra estudada (caso seja especificado) e principais resultados ou núcleo central do estudo.

**Quadro 1:** instrumento 1

Nº	Identificação do estudo	Autores	Periódicos	Ano
1	Parathyroid carcinoma: Current management and outcomes – A systematic review.	Niall James McInerney, Tom Moran, Fergal O'Duffy	American Journal of Otolaryngology	2023
2	Preoperative Clinical Prediction of Parathyroid Carcinoma: Two Rare Case Presentations and a Review of Literature	Sara A. Assiri, Dhuha A. Alhumaidi, Sarah A. Alkashgry, Arif Khurshid, Eidha Fawzan Aljuaid, Hussain A. Alharbi	American Journal of Case Reports	2023
3	Prevalence of Prathyroid Carcinoma and Atypical Parathyroid Neoplasms in 153 Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Case Series and Literature Review	An Song, Yi Yang, Shuzhong Liu, Min Nie, Yan Jiang, Mei Li, Weibo Bia, Ou Wang, Xiaoping Xing	Frontiers in Endocrinology	2020
4	Surgical treatment of recurrent metastatic parathyroid gland carcinoma	Zavisa Colovic, Mladen Krnié, Zlatko Kjajié, Mirko Kontié, Nikola Kolja Poljak, Robert Tafra, Petar Ivanisevié	Acta Clin Croat	2020
5	Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective	Filomena Cetani, Elena Pardi, Claudio Marcocci	Minerva endocrinologica	2018

6	Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: The MD Anderson experience of 35 years	Ioannis Christakis, Angelica M Silva, Michelle D Williams, Adam Garden Elizabeth G Grubbs, Naifa L Busaidy, Jeffrey E Lee, Nancy D Perrier, Mark Zafereo	Practical radiation oncology	2017
7	The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomographyand sestamibi imaging in parathyroid carcinoma	Ioannis Christakis, Thinh Vu, Hubert H Chuang, Bryan Fellman, Angelica M Silva Figueroa, Michelle D Williams, Naifa L Busaidy, Nancy D Perrier	European journal of radiology	2017
8	Le carcinome parathyroïdien: à propos d'un cas et revue de la littérature	Naourez Kolsi, Sondos Jellalli, Jamel Koubaa	Pan African Medical Journal	2017
9	Update on parathyroid carcinoma	Filomena Cetani, Elena Pardi, Claudio Marcocci	Journal of endocrinological investigation	2016
10	A nonfunctioning parathyroid carcinoma misdiagnosed as a follicular thyroid nodule	Filomena Cetani, Gianluca Frustaci, Liborio Torregrossa, Silvia Magno, Fulvio Basolo, Alberto Campomori, Paolo Miccoli, Claudio Marcocci	World journal of surgical oncology	2015
11	Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature	Liang Wang, Dali Han, Wanjun Chen, Shuguang Zhang, Zhiqi Wang, Ke Li, Yongsheng Gao, Shujuan Zou, Aiju Yang	Cancer Biology & Therapy	2015
12	Parathyroid carcinoma: case report	G. Sturniolo, E. Gablano, A. Tonante, F. Taranto, E. Papalia, R. Cascio, C. Damiano, F. Vermiglio, G. Sturniolo	G Chir	2013
13	Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management	Christina H Wei, Avital Harari	Current treatment options in oncology	2012
14	Focus on parathyroid carcinoma	Woubet T Kassahun, Sven Jonas	International journal of surgery (London England)	2011
15	Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature	Carlos del Pozo, Luiz García-Pacual, Montserrat Balsells, María-José Barahona, Enrique Veloso, Clarisa González, Jordi Anglada-Barceló	Hormones (Athens, Greece)	2011
16	Parathyroid Carcinoma	B. Givi, J.P. Shah	Clin Oncol (R Coll Radiol)	2010

17	Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors: parathyroid carcinoma	Ronald A Delellis	Endocrine pathology	2008
18	Parathyroid Carcinoma	Claudio Marcocci, Filomena Cetani, Mishaela R Rubin, Shonni J Silverberg, Aldo Pinchera, John P Bilezikian	Journal of bone and mineral research	2008
19	Parathyroid carcinoma: a review	D R McCance, B D Kenny, J M Sloan, C F J Russel, D R Hadden	Journal of the Royal Society of Medicine	1987

Fonte: Própria (2023)<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Instrumento de coleta de dados 1: Apresentação da síntese dos artigos incluídos na Revisão Integrativa: Identificação do estudo, autores, periódicos e ano.

**Quadro 2:** instrumento 2

Nº	Objetivos	Métodos	Amostra estudada	Principais resultados
1	Sintetiza a literatura disponível para avaliar a abordagem de tratamento ideal, fornecendo assim orientações para o tratamento futuro.	Revisão Sistemática	2307 portadores de CP (1168 do sexo feminino, 50,6 %). A idade de apresentação variou entre 23 e 90 anos em todos os estudos.	A paratireoidectomia isolada foi a abordagem cirúrgica mais frequentemente utilizada em todos os estudos, seguida da ressecção em bloco (com tecido tiroideu e/ou nodal adjacente). Não houve diferença na morbidade pós-operatória, mortalidade ou sobrevida entre as abordagens cirúrgicas ( $p < 0,005$ ). Os pacientes que foram submetidos a qualquer forma de cirurgia tiveram uma sobrevida global mais longa do que aqueles tratados de forma não cirúrgica ( $p < 0,005$ ).
2	Relatar dois casos raros de carcinoma de paratireoide e fazer uma revisão da literatura.	Série de Casos	Uma mulher de 58 anos e uma mulher de 30 anos.	Pré-operatórios elevados de cálcio, paratormônio intacto, creatinina e fosfatase alcalina, além da relação linfócito-monócito e do diâmetro do tumor, são sugeridos como preditivos do diagnóstico de carcinoma de paratireoide e devem ser cuidadosamente analisados em todos os pacientes que apresentam hiperparatireoidismo primário.

3	<p>Relatar os casos de 3 pacientes com MEN1-PC/APN e discutir a prevalência em uma coorte chinesa de MEN1.</p>	<p>Série de Casos e Coorte Retrospectiva</p>	<p>153 pacientes com hiperparatireoidismo primário associado a MEN1 (MEN1-HPT), que incluiu 3 pacientes com PC/APN associados a MEN1 (MEN1-PC/APN).</p>	<p>Dos 153 pacientes com MEN1-HPT, 1 (0,7%) foi diagnosticado histopatologicamente com PC e 2 (1,3%) com EPA. Três mutações heterozigóticas foram identificadas nos 3 Pacientes MEN1-PC/APN (c.917 T &gt; G, c.431T &gt; C e c.549 G &gt; C). O cumulativo resultados de 3 casos com 18 casos de MEN1-PC/APN relatados anteriormente revelaram que o nível médio de cálcio sérico (Ca) foi de <math>3,15 \pm 0,44</math> mmol/L e a mediana da paratireoide nível de hormônio (PTH) foi de 327 pg/mL (214,1, 673,1), ambos significativamente maior em comparação com os respectivos níveis em pacientes MEN1 não-PC/APN do próprio centro [Ca: 2,78 mmol/L [2,61, 2,88], PTH: 185,5 pg/mL [108,3, 297,0]; P = 0,0003, 0,0034, respectivamente]. Os pacientes afetados registraram níveis séricos de Ca e níveis de PTH mais elevados do que aqueles com tumores benignos associados ao MEN1. No entanto, o diagnóstico de MEN1-PC/APN é baseado na patologia na maioria das vezes.</p>
---	--	--	---	---

4	<p>Apresentar o caso de um paciente do sexo masculino, 48 anos, submetido a cirurgia de carcinoma metastático recorrente da glângula paratireoide no espaço paratrqueal direito do pescoço.</p>	Relato de Caso	<p>Paciente do sexo masculino de 48 anos</p>	<p>As metástases foram ressecadas em bloco com esvaziamento cervical central ipsilateral e com remoção da glândula paratireoide inferior esquerda aumentada. Após exploração das glândulas paratireoides remanescentes, notaram que a glândula paratireoide inferior esquerda estava macroscopicamente aumentada, por isso decidiram removê-la para prevenir possível hipercalcemia no futuro e também para prevenir possível recorrência de câncer ou desenvolvimento de um novo primário, considerando a origem embriológica idêntica das glândulas paratireoides inferiores e possibilidade de tumores múltiplos e síncronos, que geralmente seguem a mesma origem embriológica, caso ocorram. O paciente também foi tratado com radioterapia após a cirurgia.</p>
5	<p>Definir um melhor cenário genômico e uma caracterização molecular complexa dos CPs.</p>	Revisão Narrativa	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada</p>	<p>Mutações somáticas de perda de função do gene CDC73, que codificam a parafibromina, são as alterações genéticas mais frequentes que ocorrem em CPs. Mutações do gene PRUNE2, alterações da via PI3K/AKT/mTOR e amplificação do gene CCND1 foram recentemente detectadas em CPs. A alteração do perfil de microRNA e o padrão de metilação foram identificados em CPs.</p>

6	<p>Analisar pacientes com carcinoma de paratireoide que receberam radioterapia (RTX) locorregional pós-operatório (1980-2015). Os pacientes foram agrupados com base no momento da RTX em relação à cirurgia inicial ou à cirurgia de recorrência.</p>	<p>Revisão Retrospectiva</p>	<p>8 pacientes foram submetidos a cirurgia e RTX locorregional pós-operatória, sendo 6 homens e 2 mulheres. Com a mediana de 52,8 anos.</p>	<p>Oito doentes receberam RTX, 4 em cada grupo, com um seguimento médio de 12,5 anos. Os 4 doentes que receberam RTX após a cirurgia inicial foram todos submetidos a uma operação oncológica, incluindo lobectomia da tiróide ipsilateral e esvaziamento central do pescoço, e todos estes doentes estavam livres de doença no último seguimento. Dos 4 doentes que receberam XRT após cirurgia de resgate, apenas 1 permaneceu livre da doença. Não se registaram complicações importantes/efeitos secundários a longo prazo associados à XRT.</p>
7	<p>Investigar a acurácia das modalidades de imagem disponíveis para CP e identificar qual modalidade de imagem, ou combinação delas, é ideal na determinação pré-operatória da localização precisa do tumor.</p>	<p>Coorte Retrospectivo</p>	<p>Todos os pacientes com PC operados na instituição entre 2000 e 2015 que realizaram pelo menos um dos seguintes exames pré-operatórios internos: ultrassonografia cervical (US), tomografia computadorizada 4D do pescoço (TC4D) e 99mTc Sestamibi SPECT/CT (MIBI); totalizando 20 pacientes, sendo 11 homens e 9 mulheres.</p>	<p>A sensibilidade da imagem pré-operatória solitária de pacientes com CP, seja por US, TC ou MIBI, é de aproximadamente 80%. Combinações de TC com MIBI e US aumentam a sensibilidade para 95% ou melhor. Recomenda-se, portanto, imagens pré-operatórias combinadas de pacientes com possibilidade clínica de PC.</p>

8	<p>Buscar as particularidades diagnósticas do CP e especificar suas modalidades terapêuticas por meio da observação e revisão da literatura.</p>	<p>Relato de Caso e Revisão da Literatura</p>	<p>Mulher de 59 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, perturbações de ansiedade e litíase renal direita recorrente há 30 anos.</p>	<p>Diante da apresentação atípica de um tumor de paratireoide, o diagnóstico de carcinoma de paratireoide é geralmente estabelecido pela conjunção de sinais clínicos, radiológicos, biológicos e histológicos. A gravidade desta patologia deve-se à hipercalcemia grave que agrava a mortalidade e ao risco de recorrência e metástases à distância que justificam uma monitorização prolongada.</p>
9	<p>Revisar os dados disponíveis sobre CP e focar sua patogênese molecular e a utilidade clínica do teste genético CDC73 e imunocoloração de seu produto, a parafibromina.</p>	<p>Revisão Narrativa</p>	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada.</p>	<p>O tratamento de escolha é a ressecção em bloco do tumor. O curso do CP é variável; a maioria dos pacientes apresenta recorrências locais ou metástases à distância e morre de hipercalcemia incontrolável.</p>
10	<p>Relatar o caso de um paciente com carcinoma de paratireoide não funcionante que foi diagnosticado erroneamente como um nódulo folicular da tireoide.</p>	<p>Relato de Caso</p>	<p>Um paciente do sexo masculino, 50 anos.</p>	<p>A CAAF pode não conseguir distinguir um tumor de paratireoide de um nódulo benigno da tireoide porque nela, as lesões da paratireoide e da tireoide apresentam algumas semelhanças morfológicas. Os critérios histológicos não são sempre suficientes para o diagnóstico diferencial, que pode definitivamente ser estabelecido usando imuno-histoquímica.</p>
11	<p>Apresentar um caso de carcinoma de paratireoide não funcional e fazer uma revisão da literatura para discutir os últimos avanços no diagnóstico e tratamento.</p>	<p>Relato de Caso e Revisão da Literatura</p>	<p>Mulher de 49 anos.</p>	<p>Sendo um tumor maligno raro de cabeça e pescoço, o carcinoma de paratireoide não funcional geralmente se manifesta como uma massa palpável no pescoço sem quaisquer outras distrações. A cirurgia é a principal tratamento do carcinoma de paratireoide não funcional, que consiste na ressecção em bloco do carcinoma, tireóide ipsilateral lobo e istmo juntamente com esvaziamento cervical apenas em caso de envolvimento de linfonodos.</p>

12	<p>Os autores apresentam um caso de carcinoma da paratiróide num doente com hiperparatiroidismo primário. Após uma revisão da literatura, são discutidos o perfil clínico e diagnóstico, o tratamento e o prognóstico desta doença rara.</p>	<p>Relato de caso e Revisão da Literatura</p>	<p>Homem de 35 anos</p>	<p>O caso reportado foi um típico caso de CP relatado nas literaturas. A revisão da literatura revelou que este tipo de câncer é raro, cerca de 1 a 2% dos casos de HPTP tem esta neoplasia como causa, ocorrendo normalmente em pessoas com 40 anos. A maioria dos casos são esporádicos. As manifestações decorrem da secreção aumentada de PTH, provocando hipercalcemia, doenças ou renal.</p>
13	<p>O objetivo do estudo foi descrever atualizações e abordar <i>guidelines</i> para o melhor manejo do Carcinoma de Paratireoide.</p>	<p>Revisão Narrativa</p>	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada</p>	<p>A progressão natural do CP é lenta com uma evolução clínica prolongada, marcada pela recorrência do tumor, por complicações decorrentes das reoperações e por lesões progressivas dos órgãos terminais devido a perturbações da homeostase do cálcio. A cirurgia é o principal modo de tratamento e o acompanhamento a longo prazo é importante para monitorizar as recorrências. Nos casos inoperáveis, existem poucas opções de tratamento paliativo. A maioria dos doentes acaba por sucumbir a complicações da hipercalcemia e não devido à carga ou infiltração do tumor.</p>
14	<p>Nesta revisão, foram discutidos os fatores etiológicos, a patogénesis molecular, as características clínicas, o diagnóstico e o tratamento atual do carcinoma da paratiróide.</p>	<p>Revisão Narrativa</p>	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada.</p>	<p>O carcinoma das paratiróides, um tumor raro, apresenta desafios no diagnóstico e tratamento. Com alta taxa de recorrência (80%) e baixa sobrevida (&lt;50% aos 10 anos), a incerteza diagnóstica contribui para cirurgias inadequadas. A busca por melhorias na detecção precoce e tratamentos derivados de pesquisas moleculares e avanços em imunoimagem é crucial. A radioterapia adjuvante é relatada esporadicamente, e a quimioterapia carece de apoio rotineiro fora de ensaios clínicos.</p>

15	Apresentar o caso de um paciente com MEM1 com CP associado a gastrinoma e adenomas adrenais não funcionais.	Relato de caso e Revisão da Literatura	Paciente do sexo masculino, 50 anos, com história de alergia a contrastes iodados, um episódio de cólica renal por litíase renal, fratura traumática do esterno, pneumonia com derrame pleural parepneumônico, obesidade e fumante até 2004.	Embora o carcinoma de paratireoide seja tradicionalmente considerado resistente à radioterapia, alguns estudos demonstraram seu benefício e alguns autores recomendam seu uso adjuvante de forma sistemática. Quando a ressecção cirúrgica não é possível ou houve disseminação metastática, o uso de bifosfonatos ou calcimiméticos é eficaz na maioria dos casos no controle da hipercalcemia.
16	O estudo revisa a epidemiologia, a patogênese, a apresentação clínica e o diagnóstico desta doença. A gestão cirúrgica em diferentes cenários é analisada em pormenor, seguida de outros tipos de tratamento e da gestão da doença incurável	Revisão Narrativa	Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada.	O carcinoma das paratiróides, uma doença rara que afeta homens e mulheres na quarta ou quinta década de vida, está associado à hipercalcemia. Mutações no gene HRPT2 são indicativas na patogênese. A diferenciação entre benigno e maligno é desafiadora. A ressecção cirúrgica completa na primeira operação oferece a melhor chance de cura, mas recorrências são comuns, exigindo múltiplas ressecções. Quimioterapia e radiação não mostraram eficácia consistente. Em casos não ressecáveis, tratamentos médicos aliviam sintomas. Pesquisas genéticas são necessárias, e ensaios clínicos são desafiadores devido à raridade. A cirurgia permanece a opção terapêutica mais eficaz, enquanto avanços biológicos podem influenciar futuros tratamentos.

17	<p>O artigo aborda os desafios diagnósticos nas neoplasias da paratireoide, com foco na diferenciação entre adenomas e carcinomas. Discute critérios diagnósticos, destacando fibrose e atividade mitótica, ressaltando a importância de crescimento invasivo ou metástases para diagnóstico inequívoco. Explora fatores genéticos, como mutações HRPT2, e o papel da imunohistoquímica da parafibromina no diagnóstico, reconhecendo a necessidade de mais estudos para validar essa abordagem.</p>	Revisão Narrativa	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada.</p>	<p>O exame histológico enfrenta o desafio crucial de diferenciar o carcinoma paratireoidiano (CP) dos adenomas atípicos. Os adenomas atípicos apresentam semelhanças histológicas com o CP, como um padrão de crescimento difuso, septos fibrosos e alta atividade mitótica. No entanto, eles não exibem os sinais histológicos clássicos de malignidade, como invasão tumoral capsular, vascular ou perineural.</p>
18	<p>Esta revisão centra-se nos avanços mais recentes no carcinoma da paratireoide, particularmente na sua patogênese molecular, diagnóstico e tratamento.</p>	Revisão Narrativa	<p>Pela característica do método do estudo não houve amostra especificada.</p>	<p>Diagnosticar o carcinoma da paratireoide durante a cirurgia inicial é crucial para uma cura eficaz. Dada a ambiguidade no diagnóstico inicial, esforços recentes utilizando análises genéticas e imuno-histológicas mostram promissoras distinções entre doença benigna e maligna. Embora a doença seja indolente, mas progressiva, abordagens para controlar recorrências locais e metástases oferecem benefícios a curto e longo prazo. No entanto, quimioterapia e radioterapia não demonstraram utilidade, e a terapêutica médica atual concentra-se nas consequências da doença, como a hipercalcemia, não na doença em si.</p>

19	Apresentar um caso de carcinoma de paratireoide e fazer uma revisão da literatura sobre diagnóstico, abordagem terapêutica e prognóstico	Relato de caso e Revisão da Literatura	Mulher de 53 anos.	O carcinoma da paratireoide envolve critérios histopatológicos, com ênfase em mitoses e características como cor e consistência. Apesar de operações bem-sucedidas, recorrências são comuns, sendo a ressecção para alívio sintomático uma opção, mas a cura é rara. Tratamentos adicionais têm sucesso limitado, e a radioterapia mostra pouco efeito. A padronização diagnóstica é crucial, destacando a importância da abordagem cirúrgica inicial para a melhor chance de cura, enquanto a detecção precoce e cuidado constante são fundamentais para resultados mais favoráveis a longo prazo.
----	--	--	--------------------	---

Fonte: Própria (2023)<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Instrumento de coleta de dados 2: Apresentação dos objetivos, método, amostra estudada (caso seja especificado) e principais resultados ou núcleo central do estudo síntese dos artigos incluídos na Revisão Integrativa.

O carcinoma de paratireoide (CP) é uma condição médica rara, mas clinicamente relevante, que merece atenção especial devido às suas características distintivas em relação ao hiperparatireoidismo benigno. Trata-se de uma neoplasia maligna originada nas glândulas paratireoides, caracterizada por sua natureza indolente de invasão local e potencial metastático. Portanto, suas manifestações estão relacionadas à elevação do PTH e à hipercalcemia. Enquanto as manifestações clínicas da carga tumoral ocorrem tardeamente (Cetani, 2016).

A incidência do CP é extremamente baixa, representando apenas 0,7% de todos os casos de hiperparatireoidismo primário (Cetani, 2018). Uma incidência aumentada (até 0,05 por 100.000 habitantes) de CP foi relatada em vários países (Ryhanen, 2017). As possíveis explicações para este aumento incluem o aumento do rastreio, a evolução dos critérios de diagnóstico e um verdadeiro aumento na incidência da doença. Surpreendentemente, afeta igualmente homens e mulheres e tende a se manifestar em uma idade média de cerca de 40 ou 50 anos (Cetani, 2018).

Embora a etiologia exata do CP ainda não seja totalmente compreendida, geralmente ocorre como uma doença esporádica, mas foram relatados casos familiares, particularmente na Síndrome de Hiperparatireoidismo associado a Tumor de mandíbula ou maxila (HPT-JT), uma doença autossômica dominante rara na qual até 15% dos pacientes desenvolvem CP, bem como hiperparatireoidismo familiar isolado (Cetani, 2018). Alguns relatos de caso citam o aparecimento do CP no contexto da Síndrome neoplásica endócrina múltipla (NEM) tipo 1 e tipo 2, mas essas associações não são unâimes na literatura. Uma base genética foi estabelecida para formas familiares, bem como para subconjuntos de casos esporádicos (Cetani, 2018). Mutações do gene supressor de tumor CDC73, que codifica a expressão de parafibromina - uma proteína de supressão tumoral; são responsáveis pela CP relacionada ao HPT-JT e por até 70% dos CP esporádicos. Em até um terço dos pacientes, as mutações são germinativas, sugerindo que um subconjunto de pacientes com CP aparentemente esporádico pode ter a síndrome HPT-JT ou uma variante (Cetani, 2018).

O CP tem sido associado à exposição à radiação externa, embora a associação com radiação anterior no pescoço seja mais comumente observada em tumores benignos da paratireoide (Nikita, 2019). Um estudo retrospectivo nacional na Finlândia durante os anos 2000-2010 relatou a ocorrência de CP em pacientes com histórico de câncer de tireoide e adenoma de paratireoide (Ryhanen, 2017). No entanto, não houve evidência de transformação maligna de adenoma de paratireoide preexistente (Nikita, 2019).

A maioria dos CP tem curso indolente. As manifestações clínicas do CP estão, em grande parte, relacionadas à hipercalcemia relacionada ao PTH, resultando em doença óssea (osteopenia difusa, fraturas patológicas e dor óssea) e envolvimento renal (nefrolitíase, nefrocalcinoze, função renal reduzida) em até 80 e 90% dos pacientes, respectivamente. A reabsorção subperiosteal, crânio “sal e pimenta” e osteíte fibrosa cística em mais de 40% na radiografia. Arritmias cardíacas e distúrbios neurocognitivos também estão presentes como resultado da hipercalcemia (Cetani, 2018).

Sintomas músculo-esqueléticos menos específicos, como fadiga e fraqueza podem ocorrer. Sintomas urinários como polidipsia e poliúria, assim como sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor, úlcera péptica, pancreatite grave e recorrente e constipação também podem ocorrer (Niall, 2023).

Entretanto, nenhuma dessas características é patognomônica do CP, além disso, é importante destacar que as apresentações clínicas relacionadas à carga tumoral ocorrem tarde, o que torna o diagnóstico ainda mais desafiador. Portanto, o desafio para o clínico é distinguir os pacientes com HPTP com CP daqueles com afecções benignas muito mais comum (Cetani, 2018).

O exame físico geralmente não revela achados importantes, mas a presença de massa palpável no pescoço e disfonia sugere fortemente uma malignidade nessa topografia, que deve ser prosseguido para maiores investigações (Cetani, 2016).

O diagnóstico do CP é bastante difícil devido à falta de critérios diagnósticos clínicos confiáveis e na maioria dos casos é feito no pós-operatório no exame histopatológico (Cetani, 2018). A ocorrência de metástases é o único critério inequívoco de malignidade, mas ele geralmente se desenvolve tarde durante o acompanhamento. A suspeita do CP durante a propedêutica pré-operatória é de extrema relevância, pois a chance de cura definitiva depende da cirurgia inicial mais extensa preconizada pelo CP. Os sinais e sintomas que podem levantar a suspeita de CP em um paciente com HPTP estão resumidos na **tabela 1** (Cetani, 2019):

**Tabela 1:** características clínicas sugestiva de CP em paciente com HPTP

**Sexo masculino**

Idade relativamente jovem (média de idade no diagnóstico de CP: 50 anos)

Manifestações renais (poliúria, polidipsia, cálculos renais, nefrocalcinose e lesão renal aguda) e esqueléticas graves concomitantes (fraturas patológicas, dores osteoarticulares e fadiga)

**Sinais neurológicos**

Massa cervical palpável e/ou paralisia do nervo laríngeo

Níveis de PTH plasmático acentuadamente elevados (3 a 10 vezes acima dos valores normais)

Níveis séricos de cálcio acentuadamente elevados (geralmente >14 mg/dL)

Fonte: Adaptado de Cetani et. al, 2019.

O achado combinado de níveis séricos de cálcio > 12 mg/dL (> 3 mmol/L) e um tamanho >3 cm de lesão da paratireoide (a chamada regra > 3 + > 3 sugerida por Talat e Schulte) deveria levantar a suspeita do CP (Talat, 2010). Além disso, deve-se suspeitar de CP no pré-operatório em todos os pacientes com HPTP cujo cálcio sérico ionizado é > 1,77 mmol/L (Ryhanen, 2017).

Ultrassonografia cervical (USG) e cintilografia de paratireoide com tecnécio-99m + sestamibi e, em casos selecionados, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética, embora sensíveis, têm uma especificidade limitada porque não podem distinguir, durante o pré-operatório, um CP de um tumor benigno da paratireoide, a menos que sinais de invasão sejam evidentes (Cetani, 2018). Recentemente, a precisão da ultrassonografia cervical, tomografia computadorizada quadridimensional (TC4D) do pescoço e tomografia computadorizada com infusão de tecnécio sestamibi 99m (MIBI), isoladamente ou em combinação, foi investigado retrospectivamente para identificar corretamente a localização pré-operatória do CP. A sensibilidade de cada procedimento pré-operatório foi de aproximadamente 80%. A combinação da USG e TC4D atingiu uma sensibilidade de 88%, já a combinação de TC4D e MIBI chegou a 95% e quando combinado os três métodos chegou a 100%. Apesar da sensibilidade aproximada de 80%, a TC4D apresenta especificidade de 100%, representando um dos

melhores métodos de imagens para ser usado de maneira única para gerenciamento da doença (Christakis, 2017).

O principal desafio no exame histológico é distinguir o CP dos adenomas atípicos. Estes últimos tumores compartilham algumas características histológicas com o CP, como um padrão de crescimento difuso, septos fibrosos, alta atividade mitótica, mas falta sinais histológicos de malignidade clássicos, como invasão tumoral capsular, vascular e/ou perineural (Delellis, 2008).

No que diz respeito ao tratamento, as opções incluem cirurgia, radioterapia e terapia médica, sendo a cirurgia a terapia de primeira linha. A abordagem padrão mais recomendada é a cirurgia radical, com ressecção em bloco da lesão primária no momento da operação inicial e excisão dos lobos tireoidianos ipsilaterais adjacentes com margens claras e macroscópicas adjacentes às estruturas envolvidas (Wei, 2012). Entretanto, já existem estudos mais recentes que mostram que quando comparada à paratireoidectomia isoladamente, a cirurgia radical não apresentou qualquer benefício prognóstico na análise univariada ou multivariada (NIALL, 2023, apud VILLAR-DEL-MORAL, 2014). A ressecção completa do tumor parece ser o fator mais importante na análise da sobrevida (HR 0,39, IC 95% 0,20–0,75; p = 0,005). A cirurgia radical (remoção da massa da paratireoide com ressecção em continuidade com outros órgãos, geralmente lobo tireoidal ipsilateral) não conferiu melhores benefícios de sobrevida (HR 0,54, IC 95% 0,27–1,06; p = 0,07). Os pacientes que foram submetidos a uma operação com remoção incompleta do tumor tiveram uma sobrevida global mais longa em comparação com aqueles que não foram submetidos a cirurgia (HR 0,47, IC 95% 0,26–0,83; p = 0,01) (Niall, 2023, apud Asare, 2015).

Qualquer ruptura capsular do tumor e extravasamento de células neoplásicas deve ser evitada, pois sua disseminação leva à recorrência. A dissecção dos linfonodos cervicais é recomendada no caso de metástases. O papel da dissecção profilática do compartimento linfonodal central do pescoço ainda é controverso, pois não melhora o prognóstico e ainda pode aumentar a morbidade (Cetani, 2018).

A cirurgia bem-sucedida é geralmente seguida por hipocalcemia e hipofosfatemia graves (também referida como “síndrome do osso faminto”), exigindo terapia adequada

com cálcio e vitamina D ativada. Quando o diagnóstico do CP é feito no pós-operatório na histopatologia, o manejo é mais difícil. Nesta situação, o julgamento clínico e a tomada de decisão imediata para escolher mais exploração ou vigilância do pescoço são necessários. Se houver sinais histológicos de extensa invasão vascular e capsular ou se houver persistência de hipercalcemia, a reexploração pode ser considerada. Se os níveis séricos de cálcio e PTH estiverem normais, a maioria dos médicos tende a acompanhar os pacientes (Cetani, 2018).

Apesar de todos os esforços, as recorrências ocorrem em mais de 50% dos pacientes com CP, mais frequentemente após 3 anos. As metástases linfonodais ocorrem em cerca de 15 a 30% dos pacientes (Cetani, 2016). A maioria dos CP tende a recorrer localmente, com disseminação para estruturas contíguas no pescoço. Cerca de um terço dos pacientes têm metástases distantes, geralmente nos pulmões, fígado e osso. A disseminação metastática tende a ocorrer tardiamente no curso da doença. Cirurgias repetidas para as recorrências locais, metástases linfonodais do pescoço e do mediastino podem ser necessárias, pois oferecem uma opção paliativa valiosa, embora a morbidade cirúrgica também deva ser levada em consideração. Metástases à distância, se possível, também devem ser ressecadas, embora a cirurgia raramente seja curativa. A redução paliativa da massa tumoral pode aumentar a eficácia do tratamento médico destinado a controlar a hipercalcemia (Cetani, 2018).

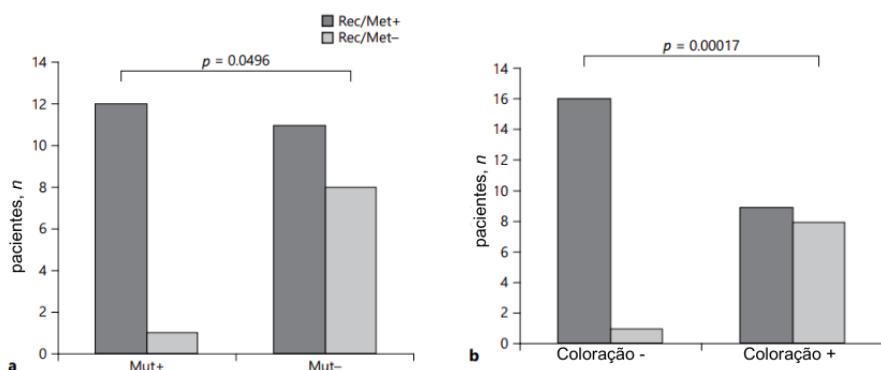
O carcinoma de paratirose é um tumor incurável por radioterapia, sendo considerado "radioresistente" (Cetani, 2018). Mas vale ressaltar, que embora seja tradicionalmente considerado resistente à radioterapia e alguns autores não ressaltam seu uso nem como adjuvante pós-operatória (Cetani, 2018), alguns estudos demonstraram seu benefício e alguns autores recomendam seu uso adjuvante de forma sistemática. Estudos mais recentes estabelecem um racional mais ponderado, o qual recomenda o tratamento radioterápico adjuvante naqueles pacientes que apresentam uma falha no declínio do PTH no pós-operatório (Niall, 2023). A eficácia da quimioterapia no CP não foi demonstrada na literatura (Betea, 2015).

Foi relatada uma sobrevida entre 5 e 10 anos entre 77–100 e 49–91%, respectivamente. Os fatores prognósticos negativos para a sobrevida foram cirurgia

inicial limitada (apenas paratireoidectomia), cálcio sérico elevado no momento da recorrência, várias recorrências locais, presença de metástases, necessidade de uso de vários medicamentos redutores de cálcio e CP não funcionante (Wei, 2012). Apesar de estudos mais recentes contrariar essa informação (NIALL, 2023, apud VILLAR-DEL-MORAL, 2014).

O entendimento genético também ajudou a avaliar complementarmente o prognóstico desse câncer. Os baixos níveis de coloração da parafibromina e, em menor extensão, a presença de uma mutação CDC73 no tecido prediz um comportamento maligno (invasão local e/ou metástases) e um risco aumentado de mortalidade, como mostra a **figura 2 e 3** abaixo (Cetani, 2019):

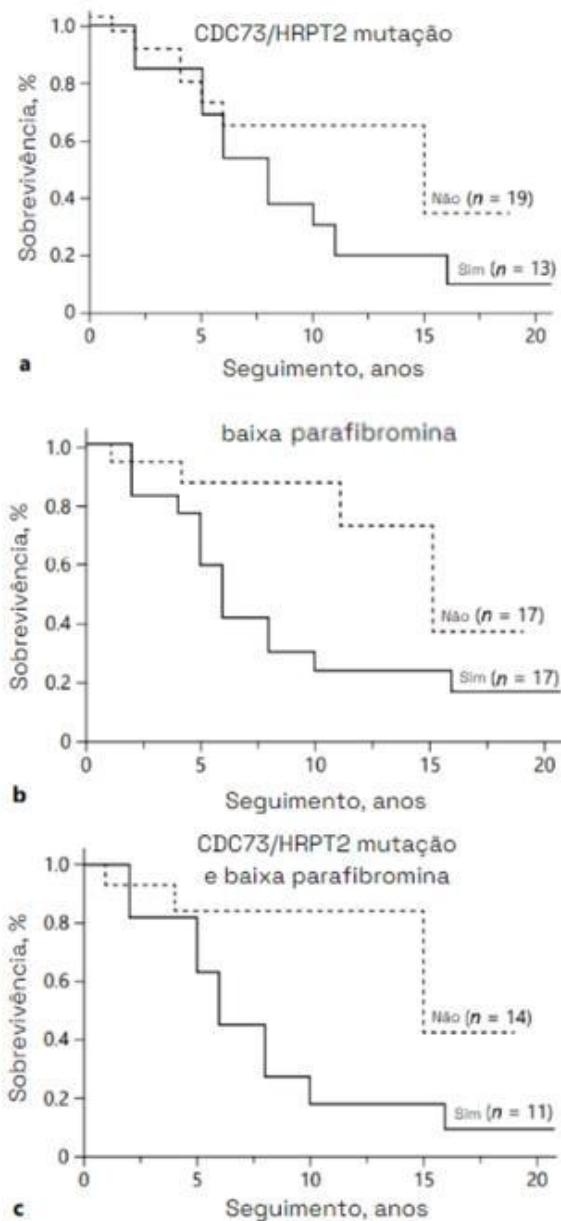
**Figura 2:** efeito do status mutacional do CDC73



Fonte: adaptado de Cetani et al., 2019<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> **a** Correlação da presença da mutação do gene supressor de tumor CDC73 nas recorrências locais e/ou metástases em 32 pacientes com carcinoma de paratireoide. Mut<sup>+</sup>, mutação positiva; Mut<sup>-</sup>, mutação negativa; Rec/Met+, desenvolvimento de recidiva e/ou metástases; Rec/Met-, sem desenvolvimento de recorrência e/ou metástases. **b** Correlação dos resultados da coloração parafibromina com recorrência local e/ou metástases em 34 pacientes com carcinoma de paratireoide. Coloração -, baixa coloração de parafibromina; Coloração +, alta coloração de parafibromina; Rec/Met+, desenvolvimento de recidiva e/ou metástases; Rec/Met-, sem desenvolvimento de recorrência e/ou metástases. Adaptado de Cetani et al., 2019.

**Figura 3:** taxa de sobrevivência de acordo com a presença ou ausência da mutação CDC73



Fonte: adaptado de Cetani et al., 2019<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> **a** Taxa de sobrevivência de acordo com a presença ou ausência da mutação CDC73. As taxas de sobrevida em 10 anos não diferiram significativamente entre os dois grupos de pacientes. **b** Taxa de sobrevivência de acordo com a perda de parafibromina. A perda da coloração parafibromina foi associada a uma diminuição estatisticamente significativa na sobrevida em 10 anos. **c** Taxa de sobrevivência de acordo com a presença ou ausência de mutação CDC73 e perda de parafibromina. A presença de ambas as anomalias foi associada a uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de sobrevida em 10 anos. Adaptado de Cetani et al., 2019.

A literatura médica registra uma série limitada de estudos abordando o carcinoma de paratireoide, cada um contribuindo para o entendimento dessa condição rara e destacando sua heterogeneidade clínica, bem como os desafios diagnósticos e terapêuticos. Nesse contexto, a análise de estudos anteriores sobre CP desempenha um papel fundamental ao oferecer uma visão aprofundada sobre sua apresentação clínica, diagnóstico e tratamento. Esses estudos contribuem para a literatura médica, aprimorando a compreensão e o manejo dessa condição rara e complexa. No entanto, mesmo com essas contribuições, persistem lacunas de conhecimento em relação à etiologia, prognóstico e manejo adequado do CP, enfatizando a necessidade contínua de pesquisa nesse campo.

## 6 CONCLUSÃO

Embasada em toda abordagem que trouxe esta revisão integrativa, é possível perceber o quanto a compressão da temática é ampliada, oferecendo diversas novas informações valiosas sobre o tema estudado, como etiopatogênese genética, otimização diagnóstica por meio de combinações de métodos de imagem e uma análise crítica da morbidade pós-operatória. Além disso, a revisão contribui para consolidar conhecimentos ao confirmar ou refutar conceitos previamente estabelecidos, dissipando dúvidas sobre manifestações clínicas e laboratoriais.

Uma das dificuldades desta revisão, foi que uma parte significativa dos estudos cobria pacientes com idades mais abrangentes, envolvendo os extremos das idades nas mesmas amostras, não trazendo uma abordagem propedêutica e terapêutica personalizada para grupos etários específicos. Com isso, os estudos retrospectivos futuros devem especificar melhor as faixas etárias das amostras, possibilitando uma análise personalizada dos aspectos que permeiam o CP naquela respectiva faixa etária.

A raridade do CP é citada na maioria dos estudos, se aproximando de 1 a 2% das causas dos casos de hiperparatiroidismo. É mais comumente encontrado em pacientes com hiperparatiroidismo primário, mas é menos comum nas formas secundária ou terciária, sendo uma particularidade diferencial dos casos apresentados.

O achado PTH elevado com hipercalcemia grave, sexo masculino, idade em torno de 50 anos foi citado como aumento do risco de CP de forma unâime.

As características histológicas não são específicas, pois elas também foram encontradas em adenomas ou mesmo em recidivas locais de tumores benignos. Por esse motivo, a malignidade do tumor deve ser confirmada de forma inequívoca somente após seguimento prolongado, levando-se em consideração tanto as características histológicas e imuno-histoquímicas, quanto as clínicas, laboratoriais, ultrassonografias e radiológicas.

Através dessa revisão, recentemente descobriu-se que a combinação de exames de imagens pré-operatórios pode apresentar sensibilidade superior a 95%, ajudando a localizar corretamente o CP.

As taxas de recorrência ainda apresentam taxas significativas, levando a hipótese de que a abordagem cirúrgica pode se beneficiar de outros métodos terapêuticos auxiliares no pós-operatório. Logo, estudos prospectivos randomizados são necessários para elucidar tal hipótese.

A suspeita clínica de CP antes da cirurgia deve levar a uma abordagem cirúrgica mais agressiva do que nos tumores benignos da paratireoide. A cirurgia continua sendo o tratamento de primeira linha e o acompanhamento cuidadoso a longo prazo é obrigatório para a identificação precoce de recorrências e/ou metástases. No entanto, ainda não existe consenso sobre a extensão ideal da cirurgia e, como tal, estudos prospectivos randomizados são necessários para avaliar os efeitos de diferentes abordagens cirúrgicas na morbidade, mortalidade e resultados oncológicos.

Além de entender a etiopatogenia, marcadores genéticos também podem conferir estimativa do prognóstico do paciente, o qual os estudos presentes nesta revisão citam a presença do gene CDC73 e a menor coloração da proteína parafibromina como risco aumentado para recorrência. Já na presença de ambas as anomalias foi associada a uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência em 10 anos.

Essas descobertas convergem para fortalecer a base de evidências, que gerou uma análise abrangente e integrada das informações disponíveis sobre o tema em questão. Além disso, oferece subsídios significativos para aprimorar estratégias de diagnóstico e intervenção no enfrentamento do carcinoma de paratireoide. Foram destacados lacunas e pontos cruciais, oferecendo métodos de estudos futuros que melhor podem responder tais questões. Esse trabalho se beneficia da robustez e abrangência da revisão integrativa, solidificando a base teórica e contribuindo para o avanço do conhecimento do comportamento clínico, diagnóstico e tratamento do CP.

## REFERÊNCIAS

- ASSIRI, S. A. et al. Preoperative Clinical Prediction of Parathyroid Carcinoma: Two Rare Case Presentations and a Review of Literature. **The American Journal of Case Reports**, v. 24, p. e940611, 28 jun. 2023.
- BANDEIRA, F. et al. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the Brazilian experience. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 4, p. 657–663, ago. 2006.
- BILEZIKIAN, J. P. et al. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. **Journal of Internal Medicine**, v. 257, n. 1, p. 6–17, jan. 2005.
- CETANI, F. et al. **A nonfunctioning parathyroid carcinoma misdiagnosed as a follicular thyroid nodule**. World Journal of Surgical Oncology, v. 13, n. 1, 8 set. 2015;
- CETANI, F.; PARDI, E.; MARCOCCI, C. **Parathyroid Carcinoma. Parathyroid Disorders**, p. 63–76, 19 nov. 2019;
- CETANI, F.; PARDI, E.; MARCOCCI, C. **Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective**. Minerva endocrinology, v. 43, n. 2, 1 maio 2018;
- CETANI, F.; PARDI, E.; MARCOCCI, C. Update on parathyroid carcinoma. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 39, n. 6, p. 595–606, 21 mar. 2016;
- CHRISTAKIS, I. et al. Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: The MD Anderson experience of 35 years. **Practical radiation oncology**, v. 7, n. 6, p. e463–e470, 1 nov. 2017.
- ČOLOVIĆ, Z. Surgical Treatment of Recurrent Metastatic Parathyroid Gland Carcinoma. **Acta Clinica Croatica**, 2020.
- CHRISTAKIS, I. et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. **European Journal of Radiology**, v. 95, p. 82–88, 1 out. 2017.
- DELELLIS, R. A. Challenging Lesions in the Differential Diagnosis of Endocrine Tumors: Parathyroid Carcinoma. **Endocrine Pathology**, v. 19, n. 4, p. 221–225, dez. 2008

DEL POZO, C. et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. **HORMONES**, v. 10, n. 4, p. 326–331, 15 out. 2011.

GIVI, B.; SHAH, J. P. Parathyroid Carcinoma. **Clinical oncology** (Royal College of Radiologists (Great Britain)), v. 22, n. 6, p. 498–507, 1 ago. 2010.

HARARI, A. et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 12, p. 3679–3686, 1 dez. 2011.

JESÚS VILLAR-DEL-MORAL et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. **Surgery**, v. 156, n. 5, p. 1132–1144, 1 nov. 2014.

KASSAHUN, W. T.; JONAS, S. Focus on parathyroid carcinoma. **International Journal of Surgery**, v. 9, n. 1, p. 13–19, 2011.

MACHADO; WILHELM. Parathyroid Cancer: A Review. **Cancers**, v. 11, n. 11, p. 1676, 28 out. 2019.

MARCOCCI, C. et al. Parathyroid Carcinoma. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 23, n. 12, p. 1869–1880, dez. 2008.

MCCANCE, D. R. et al. Parathyroid carcinoma: a review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 80, n. 8, p. 505–509, 1 ago. 1987.

NAOUREZ KOLSI; SONDOS JELLALI; KOUBAA, J. Le carcinome parathyroïdien: à propos d'un cas et revue de la littérature. **The Pan African medical journal**, v. 27, 1 jan. 2017.

NIAILL JAMES MCINERNEY; MORAN, T. D.; F. O'DUFFY. Parathyroid carcinoma: Current management and outcomes – A systematic review. **American Journal of Otolaryngology**, v. 44, n. 4, p. 103843–103843, 1 jul. 2023.

RODGERS, S. E.; LEW, J. I.; SOLÓRZANO, C. C. Primary yperparathyroidism. **Current Opinion in Oncology**, v. 20, n. 1, p. 52–58, 1 jan. 2008.

RYHÄNEN, E. M. et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. **Acta Oncologica**, v. 56, n. 7, p. 991–1003, 31 mar. 2017.

SONG, A. et al. Prevalence of Parathyroid Carcinoma and Atypical Parathyroid Neoplasms in 153 Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Case Series and Literature Review. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 30 set. 2020.

- STURNILO, G. et al. Parathyroid carcinoma: case report. **Il Giornale Di Chirurgia**, v. 34, n. 5-6, p. 170–172, 2013.
- TALAT, N.; SCHULTE, K.-M. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 17, n. 8, p. 2156–2174, 10 mar. 2010.
- TAVARES DE SOUZA, M.; DIAS DA SILVA, M.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.
- WANG, L. et al. Non-functional parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature. **Cancer Biology & Therapy**, v. 16, n. 11, p. 1569–1576, 25 set. 2015.
- WEI, C. H.; HARARI, A. Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 13, n. 1, p. 11–23, 12 fev. 2012.
- WITTEVEEN, J. E. et al. Challenges and Pitfalls in the Management of Parathyroid Carcinoma: 17-Year Follow-Up of a Case and Review of the Literature. **Hormones & cancer**, v. 1, n. 4, p. 205–214, 19 nov. 2010.