

# A história da cirurgia das paratireoides

## *The history of the parathyroid surgery*

MARCELO GARCIA TONETO<sup>1</sup>; SHANDI PRILL<sup>1</sup>; LETICIA MANOEL DEBON<sup>1</sup>; FERNANDO ZUCUNI FURLAN<sup>1</sup>; NEDIO STEFFEN<sup>1</sup>.

### RESUMO

Os autores fizeram uma revisão dos principais aspectos históricos da progressão do conhecimento sobre o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo. Por meio de revisão bibliográfica, foram analisados artigos selecionados sobre a história da evolução do conhecimento anatômico, fisiológico, patológico e cirúrgico das glândulas paratireoides. Devido às suas características anatômicas peculiares, as paratireoides foram as últimas das glândulas endócrinas a serem descobertas, o que dificultou sobremaneira seu tratamento adequado até as primeiras décadas do Século XX. A evolução tecnológica ocorrida nos últimos 30 anos facilitou sobremaneira a localização das glândulas e a cirurgia do hiperparatireoidismo. Contudo, um cirurgião experiente e dedicado ao tratamento dessa enfermidade ainda é fundamental para a excelência do tratamento.

**Descritores:** Hormônio Paratireoideo. Hiperparatireoidismo. Cirurgia. Paratireoidectomia. História da Medicina.

### INTRODUÇÃO

Hiperparatireoidismo é a condição na qual existe uma elevação anormal dos níveis do hormônio paratireoideo (PTH), responsável pela regulação do nível de cálcio e de fosfatos do sangue. A causa mais comum de hiperparatireoidismo, verificada em cerca de 80% dos casos, é a disfunção primária da glândula devido a um adenoma. Adenomas múltiplos ou hiperplasia das paratireoides são diagnosticados nos demais pacientes. Raramente a causa do hiperparatireoidismo é resultado de um carcinoma de paratireoide. É uma enfermidade cuja terapêutica pode ser cirúrgica, que consiste na remoção das glândulas afetadas. Quando a cirurgia é indicada em pacientes sem tratamento prévio, o índice de cura aproxima-se de 95%<sup>1</sup>. Nos casos em que a operação inicial não é bem sucedida, tornam-se necessárias novas explorações cirúrgicas, aumentando sobremaneira o número de complicações e diminuindo as taxas de sucesso para cerca de 80%<sup>2</sup>. Portanto, independente da origem do hiperparatireoidismo, é indiscutível a necessidade de o cirurgião que vai tratar esses pacientes possuir habilidade, experiência e conhecimento técnico para obtenção de resultados satisfatórios. Atualmente a cirurgia das paratireoides está muito facilitada pelos avanços na identificação das glândulas através de exames diagnósticos realizados no pré-operatório. Biópsias de congelação<sup>3</sup>, mensuração transoperatória dos níveis de PTH<sup>4</sup>, e cirurgias menos invasivas<sup>5</sup>

permitem grande melhora na qualidade de vida dos doentes operados<sup>6</sup>. Contudo, a identificação das glândulas paratireoides, o reconhecimento de sua importante função e a compreensão das enfermidades que a acometem, percorreram uma longa jornada até o estágio atual do conhecimento. Desde o seu reconhecimento inicial, a história das paratireoides está repleta de achados incidentais, situação frequente na história da medicina.

O objetivo deste estudo é fornecer ao leitor uma revisão histórica da evolução das descobertas fundamentais para o entendimento das glândulas paratireoides e a compreensão do papel atual e das perspectivas futuras da cirurgia para o tratamento do hiperparatireoidismo.

### ANATOMIA DAS PARATIREOIDES

As paratireoides são glândulas originadas do terceiro e quarto arcos branquiais, usualmente localizadas junto à glândula tireoide. Situam-se mais comumente contíguas à cápsula, na face posterior da tireoide, duas junto aos polos superiores e duas nos polos inferiores, embora algumas vezes possam estar localizadas no interior da glândula. Um pequeno número de pacientes pode apresentar três, cinco ou, ocasionalmente, uma quantidade maior de glândulas. Variações anatômicas da sua localização são frequentes, podendo ser encontradas até mesmo no mediastino, próximas ao timo<sup>7</sup>. Cada glândula mede entre três e seis milímetros, com peso aproximado de 30 a 40 miligramas. Durante o ato operatório podem ser de difi-

1 - Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

cil distinção da tireoide e do tecido adiposo adjacente, entretanto, sua coloração amarelo-mostarda é bastante característica. Provavelmente, devido a essas peculiaridades anatômicas, permaneceram ignoradas nos tratados de medicina, somente sendo descritas em 1850, pelo curador do Museu da História Natural de Londres, Sir Richard Owen. A descoberta aconteceu enquanto era realizada a necropsia de um rinoceronte. Owen a descreveu como “uma estrutura glandular pequena, compacta, amarela, anexada à tireoide no ponto de onde emergem as veias”<sup>8</sup>. O famoso patologista alemão Rudolph Virchow pode ter identificado uma glândula paratireoide em 1863, quando descreveu uma estrutura na região cervical, enfatizando que não se tratava de uma glândula tireoide acessória, nem linfonodo, ou qualquer outra estrutura que fosse familiar a ele, porém, não exibiu interesse sobre o achado<sup>8</sup>. Apesar dessas descrições iniciais, passaram-se vários anos até que, em 1880, um estudante de medicina sueco de apenas 25 anos de idade, Ivar Sandström, elucidasse de maneira definitiva a existência das paratireoides. Em seu trabalho intitulado “Descoberta de uma nova glândula no homem e em diversos mamíferos” descreveu a presença de uma glândula até então desconhecida em cães, gatos, coelhos e outros animais. Após, iniciou disseções em cerca de 50 cadáveres e confirmou a presença dessas glândulas em humanos, e, devido à sua localização, empregou a denominação de paratireoides<sup>9</sup>. De uma forma detalhada, descreveu coloração, forma, variações na localização das glândulas e ainda realizou análises microscópicas minuciosas. Como seu relato foi muito extenso, cerca de 50 páginas, foi rejeitado pelos editores da época, conseguindo publicar seus achados apenas muito tempo depois somente em sua língua materna<sup>10</sup>. A descrição em um idioma pouco difundido, associada a falta de compreensão da função dessas pequenas glândulas, fizeram com que Sandström não obtivesse o reconhecimento adequado de seu achado. Sandström, que recebeu o título de médico em 1887, ficou tão perturbado com a falta de reconhecimento de sua descoberta que entrou em profunda depressão. Talvez esse fato possa ter contribuído para seu suicídio aos 37 anos de idade.

## A DESCOBERTA DA RELAÇÃO ENTRE CÁLCIO E PARATIREOIDES

Hipercalcemia acontece quando os níveis séricos de cálcio estão elevados. É um diagnóstico frequente

na prática clínica, que ocorre quando a entrada de cálcio na circulação excede sua excreção na urina ou sua deposição nos ossos. Dentre as etiologias mais frequentes está a função exacerbada das paratireoides. O hiperparatireoidismo resulta da produção aumentada do PTH, hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Quando esse excesso na produção do PTH é originado por uma disfunção na própria paratireoide, é chamado de primário. Quando advém em resposta a níveis plasmáticos baixos de cálcio, como ocorre em situações de deficiência de vitamina D ou em doença renal crônica, é chamado de secundário. Estima-se que cerca de 90% dos pacientes em hemodiálise apresentem hiperparatireoidismo secundário<sup>11</sup>. O hiperparatireoidismo é chamado de terciário quando ocorre nos pacientes renais crônicos submetidos ao transplante renal que persistem com níveis elevados de PTH. Independente de sua origem, o excesso na produção do hormônio da paratireoide é nocivo ao metabolismo, devendo ser tratado<sup>12</sup>. A ressecção das glândulas paratireoides exerce um papel fundamental no manejo desses pacientes, sendo suas indicações atualmente bem definidas<sup>13</sup>.

A expressão tetania é empregada para descrever um conjunto de sintomas neuromusculares causados por hiperexcitabilidade do sistema nervoso, os quais podem variar de parestesias periorais até câimbras e rigidez muscular<sup>10</sup>. A contratatura das extremidades, associada ou não a convulsões peculiares, já era descrita há cerca de 100 anos, quando Corvisard introduziu o termo tetania pela primeira vez em 1852<sup>14</sup>. Trousseau, em 1862, e, Chvostek, em 1876, já definiram os sinais clínicos que a caracterizam, sem, entretanto, definirem sua origem. O sinal de Trousseau é dito presente quando espasmos carpais, manifestados como flexão do punho e das articulações metacarpofalangeanas, extensão das falanges distais e das articulações interfalangeanas proximais e adução do polegar e dedos, são provocados ao se ocluir a artéria braquial. Para realizar esta manobra, um manguito de medição de pressão sanguínea é colocado ao redor do braço e inflado até um nível pressão maior do que a pressão sanguínea sistólica. O Sinal de Chvostek consiste na presença de espasmos dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial na região zigomática<sup>15</sup>. A associação de sintomas de tetania após tireoidectomias totais foi reconhecida pela primeira vez por Anton Wolfer, em

1879, em uma paciente submetida à tireoidectomia total por Billroth. Sua explicação para as convulsões que ocorriam nesses pacientes era que decorriam de uma “hiperemia cerebral” pela remoção da tireoide<sup>16</sup>. Essa explicação levou ao desenvolvimento da teoria da desintoxicação, que assumia que os tremores e as convulsões eram causados por toxinas não mais removidas da circulação pelas glândulas tireoide e paratireoide<sup>10</sup>. Os avanços na anestesia geral (1840s), a compreensão da importância da antisepsia (1860s) e da hemostasia (1870s) proporcionaram nas décadas seguintes o início das primeiras operações bem sucedidas sobre a tireoide. A alta mortalidade operatória enfrentada pelos cirurgiões da época (acima de 40%) começava a ser reduzida, principalmente através do trabalho de dois notáveis cirurgiões nessa área: Theodor Kocher e Theodor Billroth. O crescente sucesso demonstrado através de muitos pacientes operados sobrevivendo ao procedimento da tireoidectomia começou a ser confrontado com o surgimento de complicações até então inéditas para a época. Os pacientes operados por Kocher apresentavam como complicação sinais, hoje, claramente associados ao hipotireoidismo. Curiosamente os pacientes de Billroth raramente desenvolviam essa sintomatologia, contudo, muitos pacientes desenvolviam tetania grave com evolução fatal. William Halsted, após assistir operações dos grandes mestres, constatou que a diferença provavelmente estava na distinção da técnica empregada. Kocher era extremamente meticuloso e preciso, operando de forma cuidadosa com hemostasia rigorosa. Ele removia toda a glândula e seus pacientes raramente sofriam alterações de voz ou tetania, devido a preservação do nervo laríngeo recorrente e das paratireoides. Billroth, ao contrário, trabalhava rapidamente, com menos rigor na hemostasia. Provavelmente a falta de identificação ocasionava maior risco de remoção das paratireoides e a quantidade de tecido tireoideo que permanecia no paciente evitava que casos graves de hipotireoidismo ocorressem. Por sua contribuição para a fisiologia, patologia e cirurgia da glândula tireoide, Kocher recebeu o Prêmio Nobel em 1909<sup>17</sup>.

Em 1891, o fisiologista francês Eugene Gley, ao realizar testes em ratos, coelhos e cachorros, descreveu que a tetania ocorria após tireoidectomia apenas se as glândulas descritas por Sandström também fossem removidas. Posteriormente confirmou que a remoção apenas

das paratireoides apresentaria o mesmo efeito. Com base nesses achados, recomendava extrema cautela para os cirurgiões não danificarem as paratireoides nas tireoidectomias e foi, provavelmente, o primeiro a definir o caráter imprescindível dessas glândulas, ainda que não identificasse claramente suas funções<sup>9</sup>. Nesse mesmo ano, Friedrich von Recklinghausen, famoso patologista alemão, descreveu pela primeira vez uma condição caracterizada por descalcificação generalizada do esqueleto, associada à formação de cistos nos ossos, a qual denominou doença fibrocística óssea, sem identificar a origem da disfunção. Na avaliação desse paciente, descreveu o aumento de uma glândula paratireoide, mas, no entanto, não estabeleceu uma relação causal entre os achados<sup>9</sup>. Max Askanazy, em 1903<sup>18</sup>, descreveu o achado de uma tumoração na paratireoide em necropsia em paciente que havia falecido com a doença descrita por von Recklinghausen, porém, também não fez a relação entre os dois achados. No início do Século XX começou a ficar claro que a remoção ou a isquemia das paratireoides causavam a tetania, entretanto, a hipótese principal era de que as glândulas eram responsáveis pela remoção de toxinas desconhecidas do corpo humano. As primeiras evidências da relação entre as paratireoides e o metabolismo do cálcio surgiram em 1907, quando Jakob Erdheim, patologista austríaco que estudava as paratireoides em portadores de doença óssea, notou que vários pacientes com afecções ósseas, como osteomalácia e osteíte fibrosa, apresentavam paratireoides aumentadas. Infelizmente acreditava erroneamente que o aumento das glândulas era uma resposta compensatória causada pela doença óssea. De forma imaginativa, nesse mesmo ano, Erdheim relatou o diagnóstico de um paciente com dois tumores simultâneos, na paratireoide e na pituitária, um presságio das neoplasias endócrinas múltiplas que seriam descritas mais de 50 anos depois. A determinação dos níveis séricos de cálcio, a partir de 1909, permitiu finalmente a associação entre esse íon e as paratireoides. William MacCallum<sup>19</sup> foi o primeiro a descrever a melhora da tetania em animais com a instilação do extrato de paratireoide. Como complementação a esses estudos, foi também pioneiro na comprovação que a tetania pós-paratireoidectomia poderia ser corrigida com injeção de cálcio. Apesar da inconsistência de seus resultados, foi um dos primeiros a sugerir que a causa da tetania estava relacionada aos

níveis baixos de cálcio sérico. Esses dados propiciaram a William Halsted a iniciar o uso de extrato de paratireóide e cálcio em seus pacientes que apresentavam tetania<sup>20</sup>. Somente em 1923, Adolf Hanson, ainda estudante na Universidade do Minnesota, conseguiu desenvolver um extrato de paratireóide estável e reproduzível a partir de paratireóide bovina<sup>21</sup>. James Collip, bioquímico canadense, reconhecido por colaborar nos estudos para identificação da insulina, de forma independente desenvolveu estudos para aperfeiçoar o extrato e definir a melhor forma de administração. Em 1925, provou que a tetania e os sintomas de hipocalcemia poderiam ser corrigidos de forma adequada e obteve a primeira patente do extrato de PTH<sup>22</sup>. A revisão de todos esses dados compilada por Boothby, condensando o conhecimento da época, concluía definitivamente que a função das paratireóides estava relacionada ao metabolismo do cálcio<sup>23</sup>.

### AS PRIMEIRAS CIRURGIAS E OS EQUÍVOCOS INICIAIS

Curiosamente, a história dos transplantes provavelmente iniciou-se com a glândula paratireóide. Anton von Eiselsberg, discípulo de Billroth, realizou o primeiro autotransplante de paratireóides, em 1892. Ele transplantou tecido de tireóide e de paratireóide no espaço pré-peritoneal de gatos e demonstrou a ausência de tetania e a formação de novos vasos após o procedimento. Em contraste, vários cirurgiões registraram que ocorria retorno da tetania quando os transplantes eram removidos<sup>16</sup>. Felix Mandl<sup>24</sup>, cirurgião da cidade de Viena, confirmou a incompreensão da fisiologia da paratireóide no início do Século XX. Ao tratar paciente com lesões ósseas císticas ao exame radiológico, que evoluiu com fratura de fêmur e elevação no cálcio urinário, inicialmente tentou o transplante de tecido paratireóide retirado de cadáveres para melhorar a condição clínica. Com o insucesso dessa forma de tratamento, em 30 de julho de 1925, indicou uma pioneira exploração cervical, sob anestesia local, para remoção de um tumor de paratireóide, com a resolução dos sintomas. Estudos radiológicos realizados quatro meses após a operação demonstravam melhora importante na densidade óssea. Seis meses após a cirurgia o paciente estava livre das dores ósseas. Apesar do sucesso da operação, os sintomas retornaram seis anos depois. Após dois anos de novas avaliações e com o diagnóstico de recorrência do hiperparatireoidismo, o paciente foi novamente operado, com a ressecção de

mais duas glândulas paratireóides, consideradas normais no exame histológico. Não houve remissão dos sintomas e o paciente faleceu três anos após. A autópsia não encontrou sinais de tecido paratireóide. Mesmo com o insucesso nesse caso, Mandl foi o responsável por diversas constatações que foram úteis nos anos seguintes: definiu que a doença não era primária óssea e sim originada nas paratireóides; demonstrou que a ressecção do tumor poderia ser bem sucedida no controle da hipercalcemia; constatou a possibilidade da recorrência e ainda sugeriu a possibilidade de doença familiar<sup>16</sup>. Mandl ainda teve o mérito de auxiliar Gold e Eiselsberg durante uma operação para remoção de um adenoma de paratireóide em uma paciente com doença de von Recklinghausen dois anos após sua pioneira cirurgia. A documentação da melhora clínica e bioquímica dessa cirurgia foi realizada através de monitorização rigorosa dos níveis séricos e urinários do cálcio. Após essa operação, o termo hiperparatireoidismo foi empregado pela primeira vez na literatura<sup>24</sup>. David Barr e Harold Bulger<sup>25</sup> atenderam um caso com apresentação clínica semelhante, em 1926, e indicaram exploração cervical com retirada de um adenoma em uma paciente de 56 anos de idade. Em um pós-operatório conturbado, que necessitou de elevadas doses de paratormônio e de cálcio via oral para tratar a tetania, os sintomas melhoraram e a paciente voltou à vida normal. Eles provavelmente foram os precursores em definir a apresentação clínica do hiperparatireoidismo com cinco características clínicas: rarefação óssea, tumores ósseos císticos múltiplos, hipotonia e fraqueza muscular, excreção anormal de cálcio na urina com formação de cálculos de cálcio e níveis elevados de cálcio sérico.

Um dos casos mais pitorescos que contribuíram para o entendimento da anatomia e da função das paratireóides ocorreu no famoso *Massachusetts General Hospital*<sup>6</sup>. O paciente, o oficial da marinha americana Charles Martell, internou devido à grave descalcificação de sua estrutura óssea. Exames indicavam níveis elevados de cálcio consistentes com quadro de hiperparatireoidismo. Seu pescoço foi explorado cirurgicamente seis vezes, entre 1926 e 1932. Na primeira cirurgia não foram encontradas as paratireóides. Explorações subsequentes identificaram apenas uma glândula considerada normal no exame histológico. O próprio paciente, intrigado com suas condições clínicas, conduziu extensa revisão de literatura na biblioteca da Universidade de Harvard, com en-

foque em localizações ectópicas das paratireoides. Após encontrar um relato sobre localização mediastinal das paratireoides no volume de dezembro de 1931 da revista *Acta Medica Scandinavica*, deu-se conta da possível similaridade com sua própria doença. Ele então insistiu que os cirurgiões realizassem mais uma exploração cirúrgica, dessa vez em seu mediastino através de uma esternotomia, onde foi então localizado um grande adenoma encapsulado. Cerca de 90% da lesão foi removida e proposto o transplante do tecido remanescente, o qual não foi efetivo. Os sintomas de hipocalcemia foram graves e, seis semanas após a operação, o paciente apresentou uma obstrução ureteral devido à impactação de um cálculo. Foi então novamente operado e morreu em decorrência de um laringoespasma após a cirurgia<sup>27</sup>.

### O HIPERPARATIREOIDISMO COMO DOENÇA

As primeiras décadas do Século XX testemunharam o aperfeiçoamento no diagnóstico e no tratamento do hipoparatiroidismo através dos estudos de MacCallum, Halsted, Hanson e Collip. Entretanto, a doença originada do excesso da produção hormonal ainda era uma incógnita. Aparentemente, médicos do *Barnes Hospital*, em Saint Louis, foram os primeiros a definir o hiperparatiroidismo, em artigo publicado em 1929: achados ósseos característicos, fraqueza muscular, cálculos renais e níveis elevados de cálcio no soro<sup>25</sup>. A operação inicial de Mandl e poucos outros casos bem sucedidos demonstravam que a cirurgia poderia ser uma boa opção de tratamento para os casos de hiperparatiroidismo. Contudo, pouco se sabia sobre a fisiopatologia dessa condição. A constatação de que muitos pacientes submetidos à ressecção de adenomas não melhoravam seus sintomas preocupava os cirurgiões da época. Os pacientes com doença óssea frequentemente apresentavam cálculos renais. Fuller Albright<sup>28</sup>, médico norte americano formado por Harvard, após passar um ano em Viena acompanhando o trabalho de Erdheim, começou a apresentar grande interesse sobre o metabolismo do cálcio. Empreendeu estudos em doentes com cálculos renais sem doença óssea e, pela primeira vez, conseguiu relacionar a patologia renal com afecções da paratireoide. Albright foi o primeiro pesquisador que conseguiu compreender que a gênese do hiperparatiroidismo poderia decorrer de diferentes etiologias. Em 1934, foi um

dos pioneiros na distinção entre os diferentes tipos de hiperparatiroidismo<sup>28,29</sup>. A compreensão das diferentes etiologias do hiperparatiroidismo propiciou uma mudança no paradigma das operações para tratamento da hipercalcemia. Nos pacientes diagnosticados com hiperparatiroidismo primário sintomático a cirurgia é a única modalidade terapêutica que oferece possibilidade de cura de forma definitiva. Nos pacientes assintomáticos existe certa controvérsia sobre a indicação da remoção cirúrgica. Cálcio sérico 1mg/dl acima do limite, excreção de cálcio urinário >400mg, redução de 30% na depuração da creatinina, osteoporose na densitometria óssea e idade menor do que 50 anos são os critérios aceitos para indicar a cirurgia<sup>30</sup>. O hiperparatiroidismo secundário é tratado de forma clínica. Dor importante ou fraturas ósseas, prurido significativo e calcificações de órgãos não vasculares em pacientes refratários ao tratamento clínico adequado são as indicações cirúrgicas nessa situação. Pacientes com hiperparatiroidismo terciário são normalmente tratados com paratiroidectomia total com preservação de uma pequena fração de uma das glândulas.

### A IMPORTÂNCIA DA MENSURAÇÃO LABORATORIAL DO PTH

Após os primeiros achados de Hanson e Collip, os testes laboratoriais realizados para detecção do PTH eram muito imprecisos, prejudicando sua aplicabilidade. Demorou cerca de 40 anos até a descoberta de um método mais efetivo para mensuração do PTH e de outros peptídeos por Berson e Yalow<sup>31</sup>, provocando uma verdadeira revolução na avaliação desses pacientes. O aperfeiçoamento na determinação dos níveis séricos de cálcio e de PTH originou uma melhoria na compreensão das doenças metabólicas relacionadas com esse importante íon. O número de pacientes diagnosticados com hiperparatiroidismo, mesmo assintomáticos, aumentou de forma considerável<sup>32</sup>, possibilitando que se desvendassem os diversos aspectos clínicos e metabólicos relacionados às afecções das paratireoides. Contudo, verificou-se que os métodos de detecção ainda não eram suficientemente precisos, gerando confusão em alguns pacientes nos quais a diferenciação entre as diversas causas de hipercalcemia ainda era inadequada. A busca de maior precisão diagnóstica originou o desenvolvimento de um teste de análise por radioimunoensaio realizado por Rosalyn Yalow. A partir

desse aperfeiçoamento, a obtenção de um diagnóstico definitivo foi mais facilmente determinada. Devido à relevância dessa descoberta, a pesquisadora foi premiada com o Prêmio Nobel em 1977<sup>33</sup>. Essa facilidade no diagnóstico laboratorial do hiperparatireoidismo originou um aumento exponencial nas operações durante a década 1980. Devido à melhora diagnóstica, os pacientes não mais se apresentavam em estágios avançados da doença, e muitos ainda eram assintomáticos. A responsabilidade dos cirurgiões em indicar a operação adequada aumentou de forma considerável. Entretanto, surgiram novas discussões a respeito do diagnóstico histológico das lesões. Dados conflitantes no diagnóstico fornecido pelos patologistas mostravam a dificuldade diagnóstica entre os adenomas e a hiperplasia da glândula. Obviamente essa confusão abria a possibilidade de procedimentos cirúrgicos insuficientes ou demasiadamente agressivos<sup>16</sup>. Para tentar dirimir as dúvidas terapêuticas no tratamento do hiperparatireoidismo primário foi realizada uma grande análise com 143 pacientes acompanhados por dez anos<sup>34</sup>. As principais conclusões desse bem conduzido estudo foram as seguintes: 1) existia uma grande perda de seguimento, tanto de pacientes quanto dos médicos; 2) ausência de consenso sobre testes específicos para acompanhamento; 3) ausência de fatores preditivos para ativação da doença; 4) recomendação de cirurgia por cirurgião experiente (mínimo de nove a dez operações ao ano).

## OS AVANÇOS DA TECNOLOGIA FACILITANDO A CIRURGIA DAS PARATIREOIDES

O sucesso dos casos isolados descritos anteriormente encorajou os cirurgiões a recomendar a paratireoidectomia como cirurgia de rotina para tratar a hipercalcemia, logo surgindo as primeiras séries de casos operados com bons resultados<sup>35</sup>. Também houve a compreensão de que o hiperparatireoidismo não estava associado apenas ao adenoma solitário de paratireoide, mas também aos adenomas múltiplos e a hiperplasia glandular, que poderia acometer todas as glândulas. Alicerçado nesse conhecimento, a exploração cervical bilateral passou a ser o procedimento recomendado de rotina. Cirurgias de paratireoide eram frequentemente operações prolongadas, tediosas e muitas vezes mal sucedidas. Avanços no manejo perioperatório, o posicionamento adequado do paciente na mesa de operações,

intubação endotraqueal e o uso adequado dos drenos contribuíram para o progressivo sucesso da cirurgia<sup>36</sup>. Contudo, o maior desafio ainda era a precisa localização das paratireoides. A busca de um método de localização pré-operatória das glândulas doentes surgia como uma necessidade para evitar explorações infrutíferas ou mal indicadas que poderiam piorar a qualidade de vida dos pacientes. A arteriografia foi um dos métodos iniciais tentados, mas não comprovou benefícios<sup>37</sup>. Coleta de sangue seletiva das veias cervicais mostrou-se superior a arteriografia, entretanto era de difícil aplicação e morbidade considerável. O anedotário cirúrgico da época, frente às dificuldades de localização das paratireoides, originou a citação: "A maneira mais convincente de localizar as paratireoides é identificar um cirurgião experiente"<sup>38</sup>. O uso da medicina nuclear foi mais um avanço importante, assim como, a ultrassonografia da região cervical, permitindo que a exploração cervical pudesse ser unilateral em casos selecionados<sup>39</sup>.

Nova revolução no tratamento desses pacientes ocorreu em 1987, quando Samuel Nussbaum descreveu um método para detecção rápida do PTH<sup>40</sup>. No passado, a mensuração dos níveis de PTH demorava cerca de 20 horas e não era incomum o paciente, ainda em recuperação da cirurgia, ser informado da necessidade de uma nova exploração cervical<sup>27</sup>. Devido à meia vida de poucos minutos do PTH ativo, sua mensuração rápida durante a operação, antes e após a ressecção da lesão, garante com maior grau de certeza, a retirada completa das glândulas anormais. Se o nível de PTH cair mais de 50%, a probabilidade de remoção de todas as glândulas afetadas é praticamente assegurada<sup>41</sup>. A introdução desse novo método de detecção, chamado permitiu uma maior segurança do procedimento, possibilitando operações mais conservadoras, menor taxa de recorrência da hipercalcemia, cirurgias sem necessidade de internação hospitalar e uma redução de cerca de 40% nos custos hospitalares<sup>42</sup>. Dispositivos para identificação intraoperatória, através de um mapeamento pela marcação das paratireoides, também contribuem para realização de uma cirurgia mais eficiente<sup>43</sup>. A adaptação das técnicas minimamente invasivas permite hoje a realização de cirurgias com curtíssimo tempo de internação, menos dor, menor custo e cicatrizes mínimas, melhorando o aspecto cosmético da cirurgia<sup>44</sup>.

## COMENTÁRIOS FINAIS

As paratireoides foram as últimas das glândulas endócrinas a serem descobertas, sendo talvez esse um dos motivos que justifiquem as dificuldades na avaliação dos pacientes com hiperparatireoidismo no século passado. A história da cirurgia das paratireoides prosperou de uma maneira particularmente semelhante à história da cirurgia. A evolução do conhecimento desenvolveu-se de forma lenta, a partir de achados ocasionais, relatos de casos, contribuições ao acaso de pacientes e estudantes de

medicina, pesquisas de laboratório e apenas recentemente de estudos científicos mais bem elaborados. Pacientes com hiperparatireoidismo podem se apresentar com um amplo espectro de sintomas, mas, frequentemente são assintomáticos e seu diagnóstico é obtido em um exame rotineiro. Diretrizes atuais bem estruturadas permitem que o tratamento seja bem orientado, permitindo taxas de sucesso altamente satisfatórias. Essa é a responsabilidade que recai sobre os cirurgiões dos dias atuais, garantindo um procedimento cirúrgico de excelência em centros hospitalares adequados.

## ABSTRACT

*The authors conducted a review of the major aspects of progression of knowledge about the surgical treatment of hyperparathyroidism. Through literature review, we analyzed articles on the history of the evolution of anatomical, physiological, pathological and surgical knowledge of the parathyroid glands. Because of their unique anatomical features, the parathyroid glands were the last of the endocrine glands to be discovered, which greatly hindered proper treatment until the first decades of the twentieth century. Technological developments in the last 30 years greatly facilitated the location of the glands and hyperparathyroidism surgery. However, an experienced and dedicated surgeon is still essential to the excellence of treatment.*

**Keywords:** Parathyroid Hormone. Hyperparathyroidism. Surgery. Parathyroidectomy. History of Medicine.

## REFERÊNCIAS

1. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235(5):665-70; discussion 670-2.
2. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2658-65.
3. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):538-44.
4. Clark OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3011-4.
5. Howe JR. Minimally invasive parathyroid surgery. *Surg Clin North Am.* 2000;80(5):1399-426.
6. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan JA Jr. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg.* 2002;137(9):1022-6; discussion 1026-8.
7. Prospero JD, Baptista PPR, Amary MFC, Santos PPC. Paratireoides: estrutura, funções e patologia. *Acta ortop bras.* 2009;17(2):53-7.
8. Dubose J, Ragsdale T, Morvant J. "Bodies so tiny": the history of parathyroid surgery. *Curr Surg.* 2005;62(1):91-5.
9. Vermeulen AH. The birth of the endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Arch.* 2010;457(3):283-90.
10. Hackett DA, Kauffman GL Jr. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(4):689-700, vii.
11. Memmos DE, Williams GB, Eastwood JB, Gordon EM, Cochrane CL, Gower PE, et al. The role of parathyroidectomy in the management of hyperparathyroidism in patients on maintenance haemodialysis and after renal transplantation. *Nephron.* 1982;30(2):143-8.
12. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374(9684):145-58.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1746-51.
14. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leout-

- sakos B. The history of the parathyroid glands. *Hormones*. 2011;10(1):80-4.
15. Hoffman E. Clinical evaluation of the Chvostek sign. *Am Surg*. 1960;26:501-5.
  16. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *J Am Coll Surg*. 2000;191(3):284-99.
  17. Nobelprize.org [base de dados na Internet]. The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1909 [acessado em 15 out 2015]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1909/kocher-article.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1909/kocher-article.html).
  18. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1205-25.
  19. MacCallum WJ. The physiology and the pathology of the parathyroid glands. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1905;86:625-33.
  20. Halsted WS, Evans HM. I. The parathyroid glands. Their blood supply and their preservation in operations upon the thyroid gland. *Ann Surg*. 1907;46(4):489-506.
  21. Li A. J. B. Collip, Hanson and the isolation of the parathyroid hormone, or endocrines and enterprise. *J Hist Med Allied Sci*. 1992;47(4):405-38.
  22. Collip JP. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the levels of blood calcium. *J Biol Chem*. 1925;63:395-438.
  23. Boothby WM. The parathyroid glands: a review of the literature. *Endocrinology*. 1921;5:403-40.
  24. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B. Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):181-90.
  25. Barr DP, Bulger HA, Dixon HH. Hyperparathyroidism. *JAMA*. 1929;92(12):951-2.
  26. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*. 1966;274(21):1174-82.
  27. Rogers-Stevane J, Kauffman GJ Jr. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(6):1059-67, vii.
  28. Albright F, Bloomberg E, Castleman B, Churchill E. Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma of one-clinical studies on three such cases. *Arch Inter Med*. 1934;54(3):315-29.
  29. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(4):701-13, vii-viii.
  30. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11(1):49-54.
  31. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1963;49(5):613-7.
  32. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):433-40.
  33. Nobelprize.org [base de dados na Internet]. The Nobel Prize in Physiology and Medicine 1977 [acessado em 15 de outubro de 2015]. Disponível em: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1977/yalow-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/yalow-facts.html).
  34. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR, Arnaud CD. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med*. 1971;50(5):670-8.
  35. Castleman B, Mallory TB. The pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism: a study of 25 cases. *Am J Pathol*. 1935;11(1):1-72.17.
  36. Esmeraldo R, Paloyan E, Lawrence AM. Thyroidectomy, parathyroidectomy, and modified neck dissection. *Surg Clin North Am*. 1977;57(6):1365-77.
  37. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect. *Ann R Coll Surg Engl*. 1976;58(4):255-65.
  38. Brennan MF. Lessons learned... *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1322-8.
  39. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. <sup>99</sup>Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10(11):791-4.
  40. Nussbaum SR, Zahrachnik RJ, Lavigne JR, Brennan

- GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem*. 1987;33(8):1364-7.
41. Gordon LL, Snyder WH 3rd, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery*. 1999;126(6):1030-5.
42. Irvin GL 3rd. The William H. Harrige memorial lecture. Parathormone and the disease. *Am J Surg*. 2007;193(3):301-4.
43. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg*. 2003;238(3):332-7; discussion 337-8.
44. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1996;83(6):875.

Recebido em: 09/01/2016

Aceito para publicação em: 03/04/2016

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

**Endereço para correspondência:**

Marcelo Garcia Toneto

E-mail: mtoneto@terra.com.br