

Murilo Catafesta das Neves

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERPARATIREOIDISMO
RELACIONADO A DOENÇA RENAL CRÔNICA: PROPOSTA DE
ADEQUAÇÃO À REALIDADE BRASILEIRA E AVALIAÇÃO DA
TÉCNICA DO AUTOENXERTO.**

Tese apresentada a Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

São Paulo

2018

Murilo Catafesta das Neves

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERPARATIREOIDISMO
RELACIONADO A DOENÇA RENAL CRÔNICA: PROPOSTA DE
ADEQUAÇÃO À REALIDADE BRASILEIRA E AVALIAÇÃO DA
TÉCNICA DO AUTOENXERTO.**

Tese apresentada a Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. Onivaldo Cervantes

Coorientador

Dr. Rodrigo Oliveira Santos

São Paulo

2018

Neves, Murilo Catafesta das

Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo relacionado a doença renal crônica: Proposta de adequação a realidade brasileira e avaliação da técnica do autoenxerto / Murilo Catafesta das Neves -- São Paulo, 2018

xviii, 67f

Tese de doutorado apresentada para obtenção do título de Doutor em Ciências. – Universidade Federal de São Paulo. Programa de pós-graduação em Otorrinolaringologia

Título em inglês: Surgical treatment of hyperparathyroidism related to chronic kidney disease: Adequation to Brazilian reality and evaluation of the autograft technique.

1 hiperparatireoidismo, 2 doença renal crônica, 3 paratireoidectomia, 4 paratireoide

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM OTORRINILARINGOLOGIA

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Marcio Abrahão

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dra. Norma de Oliveira Penido

Dedicatórias

“Conhecimento,
a única coisa que quanto mais você divide,
mais ele multiplica!”

Essa frase me foi dita pela minha madrinha **Isilda**, no dia que disse a ela que havia me inscrito no doutorado!

A minha linda **Flávia**,

Nem vou tentar expressar em palavras! Já são 22 anos de amor e apoio.
Por ser meu lado humano! Simplesmente te amo!

Aos meus filhos, **Lucas e Pedro**.

Por me forçarem a ser melhor a cada dia

Trem-Bala

Não é sobre ter todas as pessoas do mundo pra si
É sobre saber que em algum lugar alguém zela por ti
É sobre cantar e poder escutar mais do que a própria voz
É sobre dançar na chuva de vida que cai sobre nós

É saber se sentir infinito
Num universo tão vasto e bonito, é saber sonhar
Então fazer valer a pena
Cada verso daquele poema sobre acreditar

Não é sobre chegar
No topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo
E também ter morada em outros corações
E assim ter amigos contigo em todas as situações

A gente não pode ter tudo
Qual seria a graça do mundo se fosse assim?
Por isso eu prefiro sorrisos
E os presentes que a vida trouxe pra perto de mim

Não é sobre tudo que o seu dinheiro é capaz de comprar
E sim sobre cada momento, sorriso a se compartilhar
Também não é sobre
Correr contra o tempo pra ter sempre mais
Porque quando menos se espera a vida já ficou pra trás

Segura teu filho no colo
Sorria e abraça os teus pais enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala parceiro
E a gente é só passageiro prestes a partir

Compositor: Ana Carolina Vilela Da Costa

Ao meu pai, **Manoel** (in memoriam)

Foi breve, mas intenso.

Hoje será, mais um daqueles dias, em que você fará muita falta!

Along For the Ride

At this moment words fail me
And my vision's unclear
Blind to the truth
Like hands reaching out in the
darkness

I can't stop the world from turning
around
Or the pull of the moon on the tide
But I don't believe that we're in this
alone
I believe we're along for the ride
I believe we're along for the ride

Through the gift of surrender
I'm embracing the fight
Breaking the code
There's clarity on the horizon

I can't stop the world from turning
around
Or the pull of the moon on the tide
But I don't believe that we're in this

alone

I believe we're along for the ride
I believe we're along for the ride

I will not live under a shadow of fear
Never be crippled by chaos and doubt
Fall prey to your madness
I am not shattered
Out of the ashes I rise
Knowing that nothing is stronger than
faith
Finding hope in our hopeless lives

I can't stop the world from turning
around
Or the pull of the moon on the tide
But I don't believe that we're in this
alone
I believe we're along for the ride
I believe we're along for the ride
I believe we're along for the ride

Dream Theater- Compositores: John
Petrucci / Jordan Rudess

À minha mãe, **Maria Lúcia**.

Por me mostrar todos os dias o que é ter resiliência, enfrentando bravamente todas as adversidades que a vida lhe apresentou! Jogou a vida com maestria ímpar!!

The Gambler

On a warm summer's evenin'
On a train bound for nowhere
I met up with the gambler
We were both too tired to sleep
So we took turns a-starin'
Out the window at the darkness
When boredom overtook us
He began to speak

He said: Son, I've made a life
Out of readin' people's faces
Knowin' what the cards were
By the way they held their eyes
So if you don't mind my sayin'
I can see you're out of aces
For a taste of your whiskey
I'll give you some advice

So I handed him my bottle
And he drank down my last swallow
Then he bummed a cigarette
And asked me for a light
And the night got deathly quiet
And his faced lost all expression
He said: If
You're gonna play the game, boy
You gotta learn to play it right

You've got to know
When to hold 'em
Know when to fold 'em
Know when to walk away
Know when to run

You never count your money
When you're sittin' at the table
There'll be time enough for countin'
When the dealin's done

Now every gambler knows
The secret to survivin'
Is knowin' what to throw away
And knowin' what to keep
'Cause every hand's a winner
And every hand's a loser
And the best that you can hope for
Is to die in your sleep

And when he finished speakin'
He turned back toward the window
Crushed out his cigarette
And faded off to sleep
And somewhere in the darkness
The gambler he broke even
And in his final words I found
An ace that I could keep

You've got to know
When to hold 'em
Know when to fold 'em
Know when to walk away
Know when to run
You never count your money
When you're sittin' at the table
There'll be time enough for countin'
When the dealin's done

Compositor: Kenny Rogers

Agradecimentos

Os primeiros agradecimentos obviamente são a minha família, que sempre esteve muito presente em minha vida. Devo a ela todos os meus valores, são minha referência para todos os aspectos da vida. Todos são importantes, e não pretendo cita-los todos aqui. Mas não poderia deixar de mostrar brevemente a “veia” da família para a educação, que explica muitos, dos meus próprios objetivos.

Primeiramente meu pai **Manoel**, mestrado, docência e livre-docência pela Escola Paulista de Medicina; não me esqueço dos intermináveis carrosséis de slides e de todas as aulas que o vi ensaiar. Minha mãe **Maria Lucia** graduada pela PUC. Minha madrinha **Isilda**, a maior educadora que conheço, formada pela PUC com mestrado em pedagogia, até hoje atuante e responsável pela formação de inúmeras gerações de alunos. Meu tio **Maurício**, docente pela USP, pesquisador na área de exatas e professor da FEI. Meu padrinho **Norival** que por anos lecionou no curso de direito no Mackenzie. Meu “irmão mais velho” **Marcio** engenheiro químico com doutorado pela UNICAMP, leciona em faculdades e na escola da família. Meu outro “irmão” **Marcos** que além de formado pela Academia do Barro Branco fez direito no Mackenzie e engenharia na UNG, atua hoje como porta voz do corpo de bombeiros de São Paulo que, entre outras funções, serve a educar e orientar a população. Por fim, os médicos. Minha irmã (sem aspas) **Maura**, doutora em medicina pela USP, tenho um carinho e admiração especial. Agradeço por sempre estar à minha frente e por ter deixado claro o meu próprio caminho! E meus “irmãos” **Marcel** e **Fernanda**, ambos atualmente fazendo doutorado nesta mesma instituição que me acolheu, a Escola Paulista de Medicina.

Ao **Dr. Rodrigo Oliveira Santos**, coorientador da tese e da minha vida. Não tenho dúvidas sobre o quanto me influenciou e me ajudou, sendo mais um “irmão mais velho” que a vida me deu. Claro que também a **Dra. Monique Nakayama Ohe**, uma das pessoas mais gentis que conheci, e com seu conhecimento que muitas vezes me parece infinito. Agradeço por terem verdadeiramente me acolhido como amigo e por terem incentivado minha curiosidade sobre o estudo das glândulas paratireoides. Foram incontáveis reuniões e opiniões sobre medicina e sobre a vida!

A **Dra Lillian Rocha** mais que a nefrologista que cuidou de todos os pacientes do Hospital Brigadeiro, uma amiga que me ajudou por horas a fio no preenchimento

da planilha com os dados laboratoriais dos pacientes e ainda me auxiliou na revisão de partes da tese. Muito provavelmente nenhuma análise teria sido possível sem a sua ajuda.

Ao **Prof. Dr. Onivaldo Cervantes**, amigo de meu pai e que me conhece desde menino, participou da minha formação como cirurgião de cabeça e pescoço e agora me orienta nesta tese.

Ao **Prof. Dr. Marcio Abrahão**, o grande responsável pela minha mudança para a Escola Paulista de Medicina, pelo que lhe serei eternamente grato. Ofereceu ajuda ao meu pai no momento que ele mais precisou e não sei se poderei retribuir. Mas levo esse ensinamento para a vida. Espero, no momento certo, ter iluminação suficiente para fazer o mesmo!

Ao já brevemente citado **Dr. Marcel das Neves Palumbo**, além de ser meu irmão, é colega de especialidade. Foram inúmeras conversas sobre a tese e tenho a sensação que você sempre tem uma boa alternativa para as minhas dificuldades. É um privilégio tê-lo ao meu lado.

Ao **Dr. Marcello Rosano**, que foi primeiro colega de residência e depois se transformou um grande amigo. Agradeço por ter participado de todas as cirurgias realizadas no Hospital Brigadeiro!

Ao **Prof. Dr. Aluizio B. Carvalho**, pela sua paciência e dedicação em conseguir ensinar um reles cirurgião, um pouco da difícil arte de cuidar dos pacientes com osteodistrofia renal.

Aos demais colegas da gloriosa Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Escola Paulista de Medicina que tanto me ensinaram e me orientaram em minha formação **Dr. Fernando Walder** (hoje grande amigo e que me deu meu primeiro emprego como cirurgião de cabeça e pescoço), **Dr. Giulianno Molina**, **Dr. Leonardo Haddad**, **Dr. Fernando Danelon** e **Dr. Roberto Takimoto**.

Agradeço aos atuais colegas da CCP, mas que me deram a honra de terem sido meus residentes. Também não irei citá-los nominalmente pois já são 10 anos orientando, mas realmente acredito que ensinar é a melhor forma de aprender! Meu muito obrigado a todos.

Ao **Dr. Flávio Carneiro Hojaij** que tanto me ensinou a operar, entre outras, a glândula tireoide (sempre) insistentemente preservando as paratireoides. Foram

tantas as conversas sobre anatomia e embriologia das paratireoides que o primeiro estudo por mim idealizado foi justamente sobre a anatomia.

Ao **Prof. Dr. Fabio Montenegro**, que foi meu primeiro orientador em cirurgia de cabeça e pescoço quando eu ainda era um residente de cirurgia geral, lá em 2004. Como não poderia ser diferente, o tema do trabalho foram as glândulas paratireoides.

Agradeço também os colegas da cirurgia de cabeça e pescoço do grupo de paratireoide que me incentivam ao estudo dessas glândulas **Dr. Sergio Arap, Dra. Marilia Brescia e Dr. Climério Nascimento**.

Agradeço secretários da CCP **Leandro e Erika** pela ajuda burocrática, e as enfermeiras **Carlinha e Flávia** pelo cuidado com os pacientes ao longo desses anos.

Agradeço a secretária da pós-graduação da ORL **Maria José**, a Zezé, sempre prestativa e pronta para aquela “correria” de última hora!

Agradeço também a todos da equipe médica, enfermagem e setor administrativo do Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini e do Hospital do Rim e Hipertensão pela ajuda e pelo suporte, que de forma direta ou indireta me auxiliaram no tratamento dos pacientes e na elaboração da tese.

Agradeço sempre aos pacientes por confiarem em mim para a realização da cirurgia (uma enorme responsabilidade) e por aceitarem o desafio de participar de uma pesquisa científica doando tempo e energia para o desenvolvimento da ciência e para os futuros pacientes que virão a ser tratados.

Por fim, agradeço a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo auxílio financeiro com uma bolsa de estudos recebida durante parte do tempo dedicado a esta tese.

Sumário

Dedicatórias	iv
Agradecimentos	viii
Lista de figuras e tabelas	xiii
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	xiv
Resumo estruturado 1	xv
Abstract estruturado 1	xvi
Resumo estruturado 2	xvii
Abstract estruturado 2	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença Renal Crônica	2
1.2 Distúrbio mineral ósseo relacionado a doença renal crônica (DMO-DRC)	4
1.3 Anormalidades do paratormônio	5
1.3.1 Fósforo e hiperfosfatemia	5
1.3.2 Calcemia	6
1.3.3 Fator de crescimento fibroblástico 23	9
1.3.4 Calcitriol	10
1.4 Osteodistrofia renal	11
1.5 Calcificação extra esquelética	12
1.6 Tratamento clínico do hiperparatireoidismo secundário	12
1.6.1 O alvo do tratamento do hiperparatireoidismo secundário	15
1.6.2 Transplante renal	16
1.7 Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário e do hiperparatireoidismo pós-transplante renal	17
1.8 Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini	21
1.9 Otimização do autoenxerto	24
1.10 Direcionamentos finais	26
2 OBJETIVOS	27
3 MÉTODO	28
3.1 Comitê de ética em pesquisa	28
3.2 População estudada – critério de inclusão	28
3.3 População estudada – critério de exclusão	30
3.4 Avaliação pré-operatória	30
3.5 Seleção dos pacientes	30

3.6 Técnica cirúrgica	31
3.6.1 Preparo do paciente	31
3.6.2 Técnica da paratireoidectomia	32
3.6.3 Técnica do autoenxerto e criopreservação	34
3.7 Coleta de dados para análise	35
3.8 Dados referentes ao período pré-operatório	35
3.8.1 Dados demográficos	35
3.8.2 Dosagens laboratoriais	36
3.9 Dados referentes a cirurgia	37
3.10 Dados referentes ao período de seguimento pós-operatório	38
3.10.1 Dosagens Laboratoriais	38
3.10.2 Quantificação de reposição oral de Ca e Vitamina D	39
3.11 Análise estatística	39
4 RESULTADOS	41
4.1 Resultados referentes ao Método 1	41
4.2 Resultados referentes ao Método 2	51
5 DISCUSSÃO	59
7 BIBLIOGRAFIA	69
ANEXOS	
ANEXO 1 – Termo consentimento informado	
ANEXO 2 – Ficha de coleta de dados cirúrgicos	
ANEXO 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	
ANEXO 4 – Bibliografia consultada	

Lista de figuras e tabelas

Lista de figuras

Figura 1: Gráfico com a representação da curva sigmoide que demonstra a relação entre níveis séricos de paratormônio e Cálcio.. _____	7
Figura 2: Progressão da hiperplasia tecidual da paratireoide durante a evolução do hiperparatireoidismo secundário _____	8
Figura 3: Gráfico demonstrando desvio do set-point para a direita. _____	9
Figura 4: Gráfico com a evolução dos valores médios do paratormônio entre os grupos de pacientes _____	54
Figura 5: Gráfico de barras mostrando a distribuição dos pacientes segundo os o KDIGO _____	55

Lista de tabelas

Table 1: Características pré-operatórias dos pacientes de cada grupo. _____	45
Table 2: Quantidade de glândulas paratireóides corretamente identificadas por cada exame localizatório. _____	46
Table 3: Tipo de cirurgia realizada e falha cirurgica _____	47
Table 4: Valores médios do paratormônio sérico _____	55
Table 5 Distribuição dos pacientes com PTH inferior a 68 pg/mL. _____	56

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Ca – cálcio	Mg – magnésio
CaSR - receptores transmembrana de cálcio	mg – miligrama
cm ³ - centímetros cúbicos	mg/dL - miligrama por decilitro
Cr – creatinina	mL/min - mililitro por minuto
DMO - distúrbio mineral ósseo	mm – milímetro
DMO-DRC - distúrbio mineral ósseo relacionado a doença renal crônica	mm ³ - milímetros cúbicos
DRC - doença renal crônica	mmol/L - milimol por litro
ET AL – e outros	P – Fósforo
FA - Fosfatase alcalina	pg/mL - picograma por mililitro
FGF23 - fator de crescimento fibroblástico 23	PTH – paratormônio
HPT – hiperparatireoidismo	PTHio - PTH intraoperatório
HPTS - hiperparatireoidismo secundário	PTs - paratireoides
HPTPT – hiperparatireoidismo pós-transplante renal	PTX – paratireoidectomia
HTEJZ-HB - Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini – Hospital Brigadeiro	PTXT - paratireoidectomia total
m ² - metro quadrado	PTXT + AE paratireoidectomia total com autoenxerto
	RNA - ácido ribonucleico
	SUS - Sistema Único de Saúde
	TGF - taxa de filtração glomerular
	TxR - transplante renal
	VDR - receptores de vitamina D

Resumo estruturado 1

Quinhentas Paratireoidectomias para o Tratamento do Hiperparatireoidismo Relacionado ao Doença Mineral Ósseo da Doença Renal Crônica: resultados cirúrgicos iniciais.

RESUMO

Introdução: O tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo relacionado à doença renal crônica é desafiador mesmo para cirurgiões experientes. Ao longo dos anos, tecnologias adjuvantes foram sendo incorporadas a cirurgia a fim de auxiliar a equipe médica a melhorar os resultados cirúrgicos. Entretanto, em países mais pobres e com restrição de acesso a essas tecnologias, a equipe médica apresenta dúvidas sobre a efetividade do tratamento cirúrgico e acaba limitando sua utilização de forma mais rotineira.

Objetivo: O objetivo é avaliar a efetividade da paratireoidectomia para tratamento do hiperparatireoidismo secundário sem a utilização de tecnologias adjuvantes.

Método: Por um período de 5 anos, pacientes com hiperparatireoidismo com falha de tratamento clínico foram tratados com cirurgia. Paratireoidectomia total com autoenxerto e paratireoidectomia subtotal foram os procedimentos realizados. As cirurgias foram realizadas em um hospital de atendimento terciário da rede pública de saúde do Brasil, com limitado acesso a tecnologias adjuvantes. Congelação intraoperatória, monitorização de nervos laríngeos e cirurgia radio-guiada não foram utilizadas. Dosagem do paratormônio intraoperatório e exames localizatórios pré-operatórios foram utilizados com restrições.

Resultados: Um total de 518 pacientes, sendo 128 com hiperparatireoidismo secundário e 390 após transplante renal foram tratados cirurgicamente. Paratireoidectomia total foi realizada em 81,5%, subtotal em 12,4%; sendo que 6,1% apresentaram falha cirúrgica inicial. De todas as falhas, apenas 1,4% necessitaram de uma segunda cirurgia, determinando que 98,6% dos pacientes se beneficiaram com a primeira cirurgia. As complicações comuns como hematomas e paresia de prega vocal ocorreu em 1,9% e 1,5% dos pacientes.

Conclusão: A cirurgia é segura e reprodutível mesmo sem tecnologias adjuvantes.

Abstract estruturado 1

Five Hundred Parathyroidectomies for Hyperparathyroidism related to Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disease: initial surgical results

ABSTRACT

Introduction: Surgical treatment of hyperparathyroidism related to chronic kidney disease is a challenging procedure even for experienced parathyroid surgeons. Over the years adjuvant techniques have been developed to assist medical team to improve surgical outcome. However, in poor countries, medical staff have less access to these techniques creating doubts about the real effectiveness of surgery in this context.

Objective: verify the effectiveness of surgery for treatment of hyperparathyroidism related to chronic kidney disease without adjuvant techniques. **Methods:** Over a 5-years period, patients with hyperparathyroidism with clinical therapeutic failure were evaluated for surgical treatment. Total parathyroidectomy with autograft or subtotal resection were the selected procedures. Surgery were performed in a tertiary hospital in Brazil without the assistance of some of the adjuvant techniques that are usually applied. Frozen section, nerve monitoring and gamma probe were not utilized in any procedure. Intraoperative PTH and localization pre-operative exams were applied, but with huge restrictions.

Results: A total of 518 patients, 128 secondary and 390 tertiary hyperparathyroidism were surgically treated. Total parathyroidectomy was realized in 81,5%, subtotal in 12,4% and 6,1% of patients had a surgical failure. Between all failures only 1,4% needed a second surgery making a 98,6% of successful initial surgical treatment. Neck hematoma and unilateral vocal fold paralysis occurred in 1,9% and 1,5%, respectively.

Conclusion: parathyroidectomy is a safe and reproducible surgical procedure even in the absence of adjuvant techniques.

Resumo estruturado 2

Paratireoidectomia com números diferentes de fragmentos de tecido paratireoideano autoenxertados para adequação dos níveis séricos do PTH aos valores sugeridos pelos consensos.

RESUMO

Introdução: A cirurgia para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica é a última opção de tratamento para os pacientes com falência as terapias medicamentosas. No entanto, a paratireoidectomia total com autoenxerto tem grande dificuldade em atingir os valores recomendados de paratormônio (PTH) no pós-operatório. O objetivo deste estudo é avaliar se diferentes quantidades de fragmentos de tecido de paratireoide utilizados no autoenxerto conseguem atingir esses valores recomendados.

Método: Após a realização de paratireoidectomia total, pacientes receberam 30, 50 ou 70 fragmentos de paratireoide em seus autoenxertos heterotópicos. Exames laboratoriais e doses de medicação foram observados ao longo de 12 meses de seguimento.

Resultados: Um total de 112 pacientes foram alocados nos três grupos e seguidos ao longo do tempo. Houve diferença estatística entre os valores médios do paratormônio entre os grupos com 6 e 9 meses, no entanto não houve diferença com 12 meses. O mesmo ocorreu para a classificação frente ao KDIGO, para o hipoparatireoidismo e para a quantidade de medicação durante o seguimento.

Conclusão: O aumento do número de fragmentos no autoenxerto não foi capaz de aumentar significativamente os valores séricos do PTH, apesar dos pacientes do grupo de 70 fragmentos terem apresentado uma tendência a maiores valores maiores do PTH e menores taxas de hipoparatireoidismo.

Abstract estruturado 2

Parathyroidectomy with different numbers of grafted parathyroid fragments for achievement of guideline-recommended PTH target values

ABSTRACT

Background: Surgery for renal hyperparathyroidism is the last therapeutic resource for patients who fail medical treatment. However, total parathyroidectomy with autograft faces huge challenges in terms of achieving the postoperative parathyroid hormone (PTH) levels recommended by the guidelines. The objective of this study was to evaluate whether different numbers of grafted parathyroid tissue fragments after total parathyroidectomy would achieve adequate postoperative PTH levels during the first year of surgery.

Design: During surgery, patients received 30, 50, or 70 fragments of parathyroid tissue as heterotopic autograft. Laboratory tests and medication doses were assessed during 1 year of follow-up.

Results: A total of 112 patients were allocated to the groups. There was significant difference between groups regarding PTH levels at 6 and 9 months of follow-up. Unfortunately, at 12 months PTH levels, KDIGO classifications, hypoparathyroidism rate and the requirement of medications were equivalent among all three groups.

Conclusion: An increased number of grafted parathyroid tissue fragments during surgery was unable to significantly increase PTH levels during follow-up, although the group receiving 70 fragments showed a tendency toward a higher PTH level and had a lower rate of definitive hypoparathyroidism.

1 INTRODUÇÃO

As paratireoides (PTs) são as glândulas endócrinas responsáveis pela síntese e secreção do paratormônio (PTH), que é um dos hormônios relacionados ao controle da calcemia. Localizadas na região cervical apresentam uma sintopia característica, e estão relacionadas aos polos da glândula tireoide, sendo, em geral, em número de quatro.

O mecanismo de ação do PTH é complexo e não totalmente compreendido, fazendo parte do intrincado mecanismo de metabolismo ósseo. O PTH apresenta como órgãos alvo o rim, o osso e o intestino, sendo que em última análise age promovendo o aumento da dosagem sérica do cálcio (Ca).

As alterações da função das PTs podem ser de hipo ou de hiperfuncionamento. O hipofuncionamento das PTs está praticamente restrito a situações pós-cirúrgicas (tireoidectomia e paratireoidectomia), sendo a sua ocorrência congênita extremamente rara e associada a elevada morbimortalidade. A baixa síntese e secreção do PTH em pacientes pós-cirúrgicos resultará em queda dos valores séricos de Ca com a necessidade de reposição por via oral e/ou intravenosa.

Já o hiperfuncionamento está associado à hiperplasia do tecido de uma ou mais PTs com excessiva síntese e secreção de PTH. A essa situação chamamos de hiperparatireoidismo (HPT).

O hiperparatireoidismo primário ocorre por defeito intrínseco na PT, que passa a produzir e secretar maior quantidade de PTH do que necessário. Por consequência ocorre um aumento da calcemia. Quando sintomático cursa com osteoporose e litíase renal, principalmente. O tratamento é cirúrgico na maioria das vezes e apresenta elevadas taxas de sucesso (1).

Já o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) não ocorre por um problema próprio da glândula. As PTs apenas reagem frente a uma desordem clínica de base, na tentativa de reestabelecer a homeostase do Ca.

Uma série de afecções clínicas e algumas medicações podem cursar com alterações metabólicas que geram mudanças no funcionamento das PTs. Doenças inflamatórias intestinais, síndromes desabsortivas, déficit de vitamina D, obesidade, hepatopatia crônica, utilização crônica de lítio e insuficiência renal são os principais distúrbios clínicos que causam HPTS (2–5).

É muito importante observar que o HPTS é uma resposta natural e necessária para se manter a homeostasia do Ca e, em última análise, a vida. Assim, nas fases iniciais de evolução, o HPTS não deve ser alvo de tratamentos clínicos ou cirúrgicos específicos; o tratamento deve ser voltado a se resolver a desordem clínica de base. Feito isso o distúrbio metabólico é corrigido, cessa-se o estímulo a hiperfunção das PTs, que retornam a um funcionamento normal.

No Brasil, assim como no restante do mundo, o principal fator clínico que acarreta no desenvolvimento do HPTS é a doença renal crônica (DRC) (2,5,6), e por esse motivo utilizaremos o termo HPTS neste texto para se referir exclusivamente a este tipo de pacientes.

1.1 Doença Renal Crônica

A DRC é um termo que engloba um grupo heterogêneo de desordens que caracteristicamente geram alterações estruturais e funcionais no parênquima renal. Manifestam-se de maneiras variadas, dependendo da causa de base, e apresentam múltiplos espectros de gravidade. Fatores de risco principais são os genéticos e os sociodemográficos.

A falência renal representa apenas a progressão para a última fase da evolução da DRC, quando a capacidade renal se encontra muito diminuída ou quando a terapia de diálise se faz necessária.

A DRC representa uma enfermidade de importância mundial; estima-se que afete entre 5 a 10% das pessoas globalmente (7). Além disso, acarreta, por si só, um aumento da morbidade e da mortalidade por todas causas, quando comparados a indivíduos sadios e da mesma idade (8).

Não raro, a DRC é completamente assintomática nos estágios iniciais de evolução, o que propicia sua progressão silente para graus mais graves, quando finalmente torna-se sintomática. Alterações metabólicas como anemia e o próprio HPT, toxicidade a drogas, doença cardiovascular, infecção, alterações cognitivas e psiquiátricas são os mais frequentes sintomas nas fases mais avançadas.

O diagnóstico da alteração da função renal é baseado na dosagem sérica de creatinina (Cr) e em suas equações derivadas que estimam a taxa de filtração glomerular (TFG) (6). A idade, gênero, raça e índice de massa corpórea são levados em consideração nesses cálculos. As fórmulas obtêm um resultado em mililitros por

minuto (mL/min), e de acordo com esse resultado pode-se classificar o paciente em determinado estágio de progressão da DRC.

Assim temos:

- Estágio 1 – TFG > 90 mL/min por 1,73 m²;
- Estágio 2 – TFG entre 89 e 60 mL/min por 1,73 m²;
- Estágio 3a – TFG entre 59 e 45 mL/min por 1,73 m²;
- Estágio 3b – TFG entre 44 e 30 mL/min por 1,73 m²;
- Estágio 4 – TFG entre 29 e 15 mL/min por 1,73 m²;
- Estágio 5 – TFG < 15 mL/min por 1,73 m² ou em tratamento de diálise.

Como toda forma de classificação, essa divisão (principalmente associada a albuminúria) serve para auxiliar no manejo terapêutico do paciente e identificar aqueles em maior risco de progressão da doença e do desenvolvimento de morbidades associadas.

É baseada nessa estratificação funcional que as diferentes sociedades de nefrologia publicam suas normas de práticas clínicas no manejo no paciente com de DRC, que acabam norteando o tratamento desses pacientes em todo o mundo.

As duas normas mais utilizadas sobre o assunto são o *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) (2) e o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI); este último lançado originalmente em 2003 (9) e depois revisado até sua última edição em 2015 (8). Neles ficou evidente que a partir do estágio 3 existe uma maior acurácia entre a associação da contínua piora da TFG e o aumento do risco de morbimortalidade por múltiplas causas.

Apesar da evolução do conhecimento médico acerca do tratamento da DRC ter proporcionado uma importante melhoria na taxa de mortalidade ao longo dos anos, com uma redução da ordem de 30% desde 1999, intervenções que melhorem os resultados da diálise ainda são urgentemente necessárias (2,8).

O atual estágio de manejo clínico desses pacientes é incapaz de controlar o paciente com DRC a ponto de evitar por completo a progressão do HPTS e o agravamento dos distúrbios metabólicos.

O transplante renal (TxR) poderia minimizar e, em alguns casos, até reverter a progressão do HPTS. No entanto, só é considerado como opção terapêutica diante da DRC estágio 5 (TFG < 15 mL/min por 1,73 m² ou em tratamento de diálise), quando justamente a progressão do HPTS está mais adiantada. Apesar do TxR apresentar a capacidade de controlar o HPTS, os pacientes podem persistir com hipercalcemia e

elevação do PTH. Esse HPT que se mantém mesmo após o reestabelecimento da função renal, antigamente chamado de hiperparatireoidismo terciário, será denominado de hiperparatireoidismo pós-transplante (HPTpT).

A fisiopatologia desses distúrbios metabólicos é altamente complexa e envolve uma série de respostas entre rim, osso e intestino. O principal objetivo desse emaranhado de interações é manter o equilíbrio sérico de Ca e fósforo (P). Isso é obtido por meio do sacrifício de outras vias e sistemas como, por exemplo, a hipersecreção de PTH.

É justamente por essa razão que o HPTS se inicia precocemente no curso da DRC, já se tornando evidente quando a TFG atinge o estágio 3 (com valores ao redor de 60 mL/min por 1,73 m²). Nesta fase, a excreção renal de P já está comprometida, o que leva ao aumento compensatório da secreção do PTH, que tem importante função tubular como hormônio fosfatúrico (2). Esse mecanismo compensatório feito pela elevação do PTH, por exemplo, objetiva evitar alterações séricas de Ca e P nesse estágio de desenvolvimento da DRC.

Com a evolução clínica da DRC, esses mecanismos compensatórios irão, progressivamente, tornando-se insuficientes. Mas apenas quando a TFG atinge o estágio 4 (níveis ao redor de 20 mL/min por 1,73 m²) é que as alterações laboratoriais do Ca, P e PTH tornam-se mais evidentes. Neste momento, o controle metabólico é imperativo a fim de se tentar reverter o desequilíbrio do metabolismo ósseo e hormonal (10).

1.2 Distúrbio mineral ósseo relacionado a doença renal crônica (DMO-DRC)

O distúrbio mineral ósseo (DMO) é, como o próprio termo já mostra, um conjunto de alterações metabólicas sistêmicas relacionadas a DRC que culminam com o descontrole do metabolismo mineral e do remodelamento ósseo. O DMO é responsável por um aumento na morbimortalidade destes pacientes, muito relacionado a complicações cardiovasculares (11,12).

Engloba as seguintes alterações, principalmente:

- Anormalidades do PTH, Ca, P e vitamina D;
- Anormalidades da mineralização óssea;

- Calcificações extra esqueléticas.

1.3 Anormalidades do paratormônio

Apesar dos papéis da hipocalcemia e da retenção de P no desenvolvimento do HPTS, a fisiopatologia da hipersecreção de PTH envolve alguns fatores conhecidos e alguns ainda desconhecidos. Esses fatores são responsáveis por iniciar e manter o estímulo a secreção de PTH. Como os principais podemos citar:

- Retenção de P;
- Queda da concentração sérica de cálcio ionizado;
- Queda da concentração sérica de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol);
- Aumento da concentração sérica do fator de crescimento fibroblástico (FGF-23);
- Redução da expressão de diversos receptores de membrana no tecido das PTs.

A importância de cada um destes fatores pode ser entendida através da observação da variação de suas concentrações diante do aumento do PTH e da progressão da DRC.

Uma breve discussão sobre os mecanismos que envolvem cada um destes distúrbios será realizada a seguir. No entanto, essa explanação não tem por objetivo esgotar o tema, mas apenas de relembrar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

1.3.1 Fósforo e hiperfosfatemia

A sinalização do acúmulo de P há muito é considerada o gatilho inicial para muitos dos componentes do DMO-DRC e em particular a hipersecreção de PTH (8,13). Vimos que a retenção de P inicia-se precocemente com a queda da TFG e, apesar do mecanismo pelo qual ele atua sobre o PTH não ser totalmente conhecido, existem teorias não excludentes aceitas (14):

- A indução da hipocalcemia;
- Redução da síntese e atividade do calcitriol;
- Aumento da expressão gênica do PTH;
- Estímulo do FGF-23.

Em resposta a retenção de P, que vimos se iniciar logo no estágio 3 da DRC quando a TFG cai abaixo de 60 mL/min por 1,73 m², a calcemia e a síntese de calcitriol diminuem. Essa relação é facilmente observada, pois diante da restrição de P ocorre a reversão parcial da hipocalcemia e da deficiência de calcitriol.

Já o aumento do PTH é a resposta ideal para a homeostase do P, uma vez que aumenta sua excreção renal. O PTH age no túbulo renal proximal diminuindo a reabsorção de P dos normais 80 a 95%, para menos de 15% do total filtrado (14). Além disso, o PTH age diretamente corrigindo a hipocalcemia (aumentando a reabsorção óssea) e corrigindo a deficiência de calcitriol (estimulando sua síntese renal).

Infelizmente, essa resposta adaptativa do PTH é boa inicialmente, mas limitada e deletéria a longo prazo. A progressiva piora da função renal demanda valores cada vez maiores de PTH para se obter o mesmo resultado. No estágio final da DRC, com a perda total da função, a excreção de P não é mais possível, mesmo na vigência de valores elevados de PTH.

Nesse momento somam-se fatores. Esse PTH elevado age diretamente sobre o osso, intensificando o processo de reabsorção, que inicialmente objetivava aumentar a calcemia, mas que também libera mais P no processo. Assim somam-se o P não excretado pelo rim com o oriundo do osso, elevando ainda mais a fosfatemia.

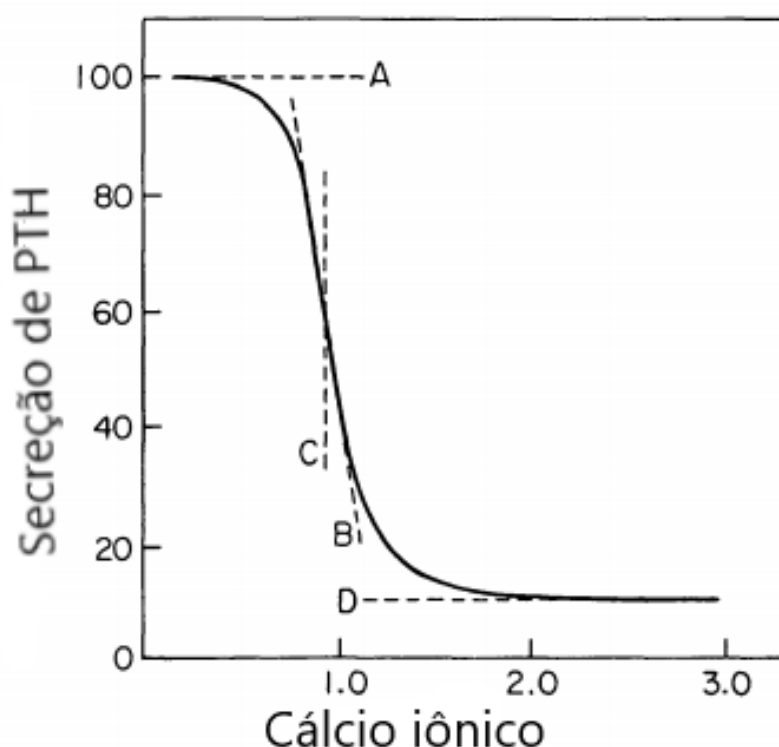
Estudos experimentais também sugerem a existência de ação direta do P sobre a síntese e estabilidade do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro do PTH (2,7–9), na qual a redução da fosfatemia seria capaz de reduzir os valores de PTH e vice-versa, independentemente dos demais fatores.

O tratamento e a prevenção a essa retenção de P hoje são parte integrante do tratamento e manejo clínico dos pacientes com DRC já nos estágios iniciais. A hiperfosfatemia está relacionada ao aumento da mortalidade em todos os pacientes com DRC já a partir do estágio 3, principalmente pelo aumento do risco cardiovascular (2).

1.3.2 Calcemia

A calcemia é o principal regulador da secreção de PTH. As células principais da PT expressam receptores transmembrana sensíveis à cálcio (CaSR) que respondem minuto a minuto às suas mudanças séricas.

A relação entre a calcemia e a secreção de PTH é inversamente proporcional, sendo bem representada por sua famosa curva em sigmoide invertida, na qual pequenas variações da Ca podem provocar grandes variações do PTH (15). (Figura 1)



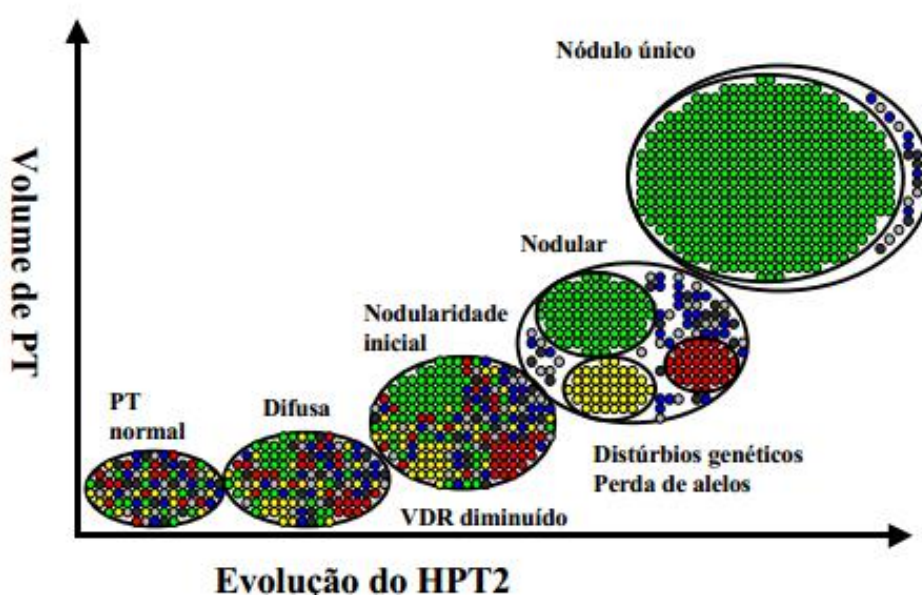
Fonte: Adaptado de Brown 1983 (15).

Figura 1: Gráfico com a representação da curva sigmoide que demonstra a relação entre PTH e Cálcio. Valores de PTH em mg/dL e valores de Cálcio iônico mmol/L.

A curva obtida através dos dados experimentais no trabalho de Brown em 1983 (15), pode ser representada graficamente por uma fórmula matemática onde: A representa a secreção máxima de PTH; B a inclinação da curva; C o *set-point*; e D a secreção mínima de PTH. Vale lembrar que o *set-point* representa o valor sérico de Ca capaz de reduzir a secreção do PTH em 50%. (Figura 1)

Já está demonstrado que o Ca extracelular age através do CaSR, regulando a transcrição e secreção do PTH, e que a hipocalcemia causa hiperplasia das células da PT (16). Assim, durante a evolução da DRC, a queda da concentração sérica de Ca representa um poderoso estímulo para a secreção de PTH e hiperplasia tecidual.

Essa hiperplasia tecidual é inicialmente difusa e policlonal, ou seja, representada por todos os tipos celulares presentes nas glândulas PTs. Ao longo do tempo e com a progressiva perda da função renal, o estímulo constante à hiperplasia tecidual promove a redução da expressão do CaSR pelas células da PT. Essas células das PTs desprovidas de CaSR, são resistentes a estímulos externos e aos mecanismos de controle celular, e formarão áreas de hiperplasia monoclonal dentro das glândulas com surgimento de nódulos dentro das PTs (17,18). O acúmulo desta hipertrofia nodular e monoclonal determinará a progressão para um estado de funcionamento autônomo e independente das PTs, com secreção muito elevada de PTH (18). (Figura 2)

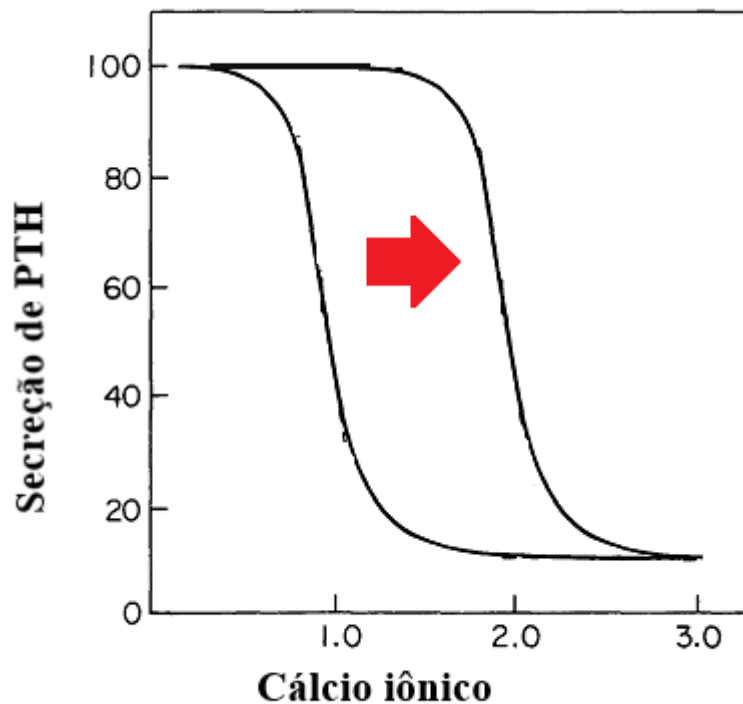


Fonte: Adaptado de Tominaga et al 1996 (18); imagem cedida por Dr. Sergio S. Arap

Figura 2: Progressão da hiperplasia tecidual da paratireoide durante a evolução do HPTS.

Assim, nas fases mais avançadas da DRC, a PT apresenta uma hiperplasia com predomínio de nódulos compostos por clones de células com uma expressão reduzida do CaSR. A secreção do PTH se eleva muito pois são necessários valores cada vez maiores de Ca sérico para estimular os poucos receptores ainda presentes e, assim, inibir o PTH.

É durante essa progressão que ocorre o chamado desvio do *set-point* para a direita, ou seja, tornam-se necessário valores cada vez maiores de Ca sérico para suprimir a secreção do PTH. (Figura 3)



Fonte: Adaptado de Brown 1983 (15).

Figura 3: Demonstração esquemática do desvio do *set-point* para a direita. Valores de PTH em mg/dL e valores de Cálcio iônico mmol/L.

1.3.3 Fator de crescimento fibroblástico 23

O FGF-23 é um hormônio produzido pelos osteócitos que integra o eixo de comunicação entre osso e rim, principalmente. Tem uma importante ação sobre a homeostase e mineralização óssea, sendo que seu efeito sistêmico se dá através de duas formas.

A primeira é de promover no rim um efeito fosfatúrico. Age diretamente no túbulo renal proximal, região de maior reabsorção renal de P, inibindo a bomba sódio-fósforo (11). Esse efeito coordena-se com o aumento do efluxo de P do osso em função do elevado remodelamento e mineralização óssea.

A segunda é por prevenir o organismo de uma exposição excessiva a vitamina D, sendo um hormônio regulador de sua síntese. Isso se dá por meio da supressão da 25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilase, enzima que converte calcidiol em calcitriol. Com a diminuição dos níveis de calcitriol, ocorre uma redução da absorção intestinal de P (19).

Estudos mais recentes tem sugerido que o FGF-23 também tem uma ação direta sobre células das PTs, negativamente regulando a expressão de RNAm do PTH, por fim suprimindo a secreção de PTH (20).

A elevação do FGF-23 ocorre precocemente, logo no estágio 2 quando a TFG cai abaixo de 90 mL/min por 1,73 m² e, portanto, antes da elevação do PTH no curso da DRC (21). Estudos estão correlacionado o FGF-23 como um fator prognóstico, uma vez que está relacionado à progressão da DRC e a causas de morbidade cardiovascular (22).

1.3.4 Calcitriol

A queda da concentração de calcitriol ocorre em diferentes frentes e apresenta um processo complexo. Nas fases iniciais da DRC, ocorre pela elevação do FGF-23 e mais tardiamente em consequência da hiperfosfatemia e da perda da função do próprio tecido renal. No entanto, todas essas diferentes frentes agem suprimindo a ação da 1-alfa-hidroxilase no parênquima renal.

A queda da síntese do calcitriol determina um aumento do PTH por uma via direta e outra indireta (5,23).

O calcitriol liga-se diretamente aos receptores de vitamina D (VDR) presentes nas células da PT, inibindo a transcrição do PTH. Dessa forma, a queda do calcitriol libera a síntese de PTH. É importante ressaltar que, cronicamente, a queda do calcitriol promove a deleção dos VDR das células da PT. Assim, em conjunto com a deleção do CaSR discutido anteriormente, a deleção do VDR promove a hiperplasia das células da PT com surgimento de clones de células (dentro das hiperplasias nodulares) que não responderão às medidas terapêuticas e às correções metabólicas quando elas ocorrerem (5).

O mecanismo indireto é através da diminuição da absorção intestinal de cálcio e da queda da liberação de cálcio pelo osso, ambos dependentes de calcitriol. Isso promove a hipocalcemia que é típica dos pacientes com DRC e, como vimos anteriormente, um potente estímulo para a elevação do PTH.

1.4 Osteodistrofia renal

A osteodistrofia renal é um termo que hoje está restrito a descrever o espectro de doenças ósseas associados ao DMO-DRC. De acordo com o KDIGO a osteodistrofia renal caracteriza-se por alterações de remodelamento, mineralização e volume do osso (2).

A análise obtida por biopsia óssea apresenta um amplo espectro de características que podem ser resumidas principalmente pelos seguintes estados metabólicos:

- Doença de alto remodelamento e/ ou osteíte fibrosa cística – ocorre quando a reabsorção e a formação óssea ocorrem de maneira descontrolada, usualmente prevalecendo a maior reabsorção. Essa condição pode levar o paciente tanto a osteopenia e osteoporose como à fibrose da medula e a formação de tumor marrom
- Doença óssea adinâmica – estado de baixa taxa de remodelamento. Pode ser causada pela intoxicação óssea por alumínio ou pelo excesso de supressão à função das PTs (clínica ou cirúrgica, principalmente)
- Osteomalácia – é caracterizada por um déficit de mineralização, normalmente associada à doença de baixa mineralização óssea. No passado, era comum nos pacientes com DRC que utilizaram antiácidos (que continham alumínio) como quelantes de P, já que o alumínio inibia o remodelamento ósseo. Atualmente a osteomalácia carencial é a mais frequente, causada pela deficiência de vitamina D (2).
- Doença mista – engloba uma série de condições de alteração de remodelamento (alto ou baixo), mas sempre com alteração da mineralização, e que não podem ser classificadas nos outros itens.

Apesar do caráter progressivo de lesão, os sinais e sintomas dessas patologias ósseas ocorrem apenas quando o paciente já se encontra nos estágios mais avançado da DRC e geralmente em diálise. Os mais comuns são a reabsorção das falanges distais, diminuição da estatura, reação subperiosteal visível a radiografia, dor óssea e fraturas patológicas (2,8).

1.5 Calcificação extra esquelética

A calcificação de partes moles é um evento relativamente comum no curso da DRC e ocorre com maior frequência à medida que a função renal se deteriora. Vários são as regiões que podem sofrer com calcificação e, portanto, variados serão os sintomas.

O quadro mais exuberante clinicamente fica por conta da arteriopatia calcificante urêmica (a antiga calcifilaxia) que é decorrente da calcificação da pequena circulação da derme levando a isquemia e necrose de subcutâneo, causando lesões ulceradas e com muita dor associada.

Já as calcificações vasculares, principalmente as que envolvem as coronárias, as válvulas cardíacas e o miocárdio, são as mais comuns e as responsáveis pelas elevadas taxas de mortalidade e de eventos cardiovasculares nos pacientes com DRC (2,24). Considera-se a hiperfosfatemia como um dos fatores independentes mais relacionados à progressão das calcificações vasculares (25).

1.6 Tratamento clínico do hiperparatireoidismo secundário

Tanto o tratamento de um quadro de HPTS já instalado como a prevenção de sua evolução, já nas fases iniciais da DRC, são realizados através de medidas clínicas voltadas a controlar as causas de base.

Tradicionalmente, o manejo clínico envolve:

- Controle da hiperfosfatemia;
- Controle da hipocalcemia;
- Controle do PTH.
- Controle da hipovitaminose D

O tratamento é simples quando considerado de forma didática, no entanto, é complexo de ser realizado na prática.

O controle da hiperfosfatemia é realizado com restrição dietética de P associado ou não a utilização de quelantes, e em última análise, através da diálise. A restrição alimentar de P é conseguida principalmente com a limitação da ingestão de proteína e alimentos processados. Nas fases iniciais da DRC é possível ser realizada

com certa tranquilidade; no entanto, com a progressão da DRC, muitos pacientes em diálise acabam evoluindo para um estado nutricional limítrofe ou com tendência a desnutrição. Nessa situação, uma restrição proteica deve ser evitada e a utilização dos quelantes de P estimulada (2,8,9,12).

Atualmente os quelantes a base de Ca e os com cloridrato de sevelâmer são as opções mais utilizadas, entretanto, estão associados a muitos sintomas de intolerância gastrointestinal e dificuldades de aderência por parte do paciente. Além do mais tem pouca capacidade de controlar o HPTS quando utilizados isoladamente, sendo que o quelante à base de Ca pode ainda contribuir para hipercalcemia em até 40% dos pacientes (26) e para a progressão da calcificação vascular (25). Sua indicação deve ser criteriosa e individualizada. Sugere-se que a fosfatemia deva ser mantida dentro de uma faixa alvo (2,8).

As evidências para o manejo da calcemia são menos claras. Não existem informações que suportem aumento de risco de mortalidade ou de fratura com alteração dos valores do Ca, uma vez que é muito difícil analisar o Ca separadamente no âmbito da DRC.

A opinião da maioria dos especialistas é de que o Ca deve ser mantido na faixa de normalidade (2,8). A hipocalcemia é manejada com a utilização de sais de Ca e reposição de vitamina D, e nos pacientes em diálise, com aumento da concentração de Ca no banho da diálise.

No entanto, como já discutimos anteriormente, a DRC tende a ter uma evolução clínica progressiva. Nesse cenário, essas medidas terapêuticas invariavelmente acabam não conseguindo evitar a progressão dos distúrbios metabólicos e a instauração do DMO-DRC. O elevado nível de remodelamento ósseo acarreta na elevação acentuada dos níveis de P e PTH, redução do nível de calcitriol e a calcemia, que antes tendia a normal-baixa, passa a ser elevada. A própria utilização de vitamina D torna-se limitada, uma vez que, apesar de ser capaz de reduzir os níveis de PTH, pode aumentar os níveis séricos de P e Ca pela elevação da absorção intestinal (26).

Estruturalmente, as glândulas PTs apresentam-se com hiperplasia nodular monoclonal constituída por células com deleção de receptores de membrana que as tornam cada vez menos responsivas a medidas clínicas.

A associação dos eventos descritos acima é extremamente mórbida. Uma série de trabalhos e meta-análises correlacionam a hiperfosfatemia, a hipercalcemia,

a elevação do produto $\text{Ca} \times \text{P}$ e a elevação do PTH na piora da sobrevida dos pacientes em hemodiálise (2,8,9,12,27).

Nesse contexto surgiu uma nova classe de medicação: o calcimimético. Age diretamente modulando CaSR presente na superfície das células, aumentando sua sensibilidade ao Ca extracelular, gerando a desativação do processo de síntese de PTH e, possivelmente, reduzindo a hiperplasia das PTs. Com isso, resulta em diminuição dos níveis séricos de PTH, Ca e P (25,28).

Apesar de ter se mostrado uma medicação promissora de início, o primeiro grande estudo randomizado intitulado EVOLVE com 3883 pacientes de 22 países foi incapaz de mostrar superioridade do calcimimético frente a placebo na prevenção de eventos cardiovasculares. O resultado mais concreto do calcimimético foi de reduzir em 56% a necessidade de tratamento cirúrgico (29). Uma meta-análise mais recente com mais de 8 mil pacientes seguidos por 10 anos mostrou que a medicação teve pouco efeito em reduzir o risco de fraturas e nenhum efeito na hospitalização e na mortalidade por motivos cardiovasculares (30). Já a Cochrane Collaboration concluiu que o único real benefício da medicação foi de reduzir a necessidade de cirurgia em um pequeno grupo de pacientes sem indicação de tratamento cirúrgico (31).

No entanto, outro estudo mostrou que a medicação foi sim capaz de reduzir a mortalidade, mas apenas de pacientes com quadros de HPTS considerados graves (32).

Em relação ao custo, o calcimimético não apresentou custo-benefício justificável para pacientes candidatos a paratireoidectomia; no entanto, para pacientes que não são candidatos a tratamento cirúrgico, a medicação mostrou-se efetiva (33).

O mesmo foi observado em análise de custo-benefício para o cenário brasileiro (34). Este estudo foi utilizado como base e permitiu a incorporação do calcimimético como opção terapêutica para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Por esta análise a medicação passou a estar disponível para todos os pacientes com HPTS inicial (objetivando minimizar a progressão do HPT) e para pacientes graves (como preparativo para cirurgia). A cirurgia ainda estaria indicada para pacientes com HPTS grave e nos casos de falência do tratamento clínico.

Esses resultados sugerem que a efetividade do tratamento clínico do HPTS depende e varia conforme a população analisada. A condição clínica que os pacientes com DRC se apresentam em nosso país é precária e não deve ser comparada a

países mais desenvolvidos. Isso impacta diretamente na qualidade do resultado de terapias clínicas ou cirúrgicas aplicadas nessa população.

1.6.1 O alvo do tratamento do hiperparatireoidismo secundário

Ao longo dos anos uma série de trabalhos objetivaram definir níveis ideais de Ca, P e PTH para os pacientes com DRC em diálise. Todos esses trabalhos foram reunidos em consensos publicados em conjunto por várias sociedades de nefrologia que sugeriam valores alvo a serem mantidos.

Os consensos mais utilizados são o KDOQI e o KDIGO e suas constantes atualizações. Mas algumas sociedades pelo mundo adotam valores distintos que são mais condizentes com as realidades locais (35). Apesar disso, as recomendações são parecidas com relação aos valores alvo de Ca e P, sendo que ambos devem permanecer dentro dos valores de referência para o método (2,8,9,35,36).

Já os valores de PTH diferem entre os consensos. O KDOQI, por exemplo, sugere um valor do PTH entre 150 e 300 pg/mL, enquanto que o KDIGO recomenda manter o PTH entre 2 a 9 vezes o limite superior do método (2,8,9). Se considerarmos que a maioria dos laboratórios do Brasil tem o limite superior da normalidade do PTH ao redor de 68 pg/mL, teríamos uma faixa de variação do PTH entre 136 a 612 pg/mL.

Uma meta-análise com mais de 20 mil pacientes em diálise mostrou que valores de PTH > 600 pg/mL estão associados a um aumento de 21% do risco de mortalidade (27). Outro estudo evidenciou um aumento de 2x no risco neste mesmo cenário (36). A observação de que os valores elevados de PTH, Ca e P aumentam a mortalidade destes pacientes é comum a todos os estudos que objetivam tal análise.

No extremo oposto estão os estudos que evidenciaram a relação entre valores baixos de PTH e a mortalidade (36–40). Enquanto alguns observaram que pacientes com valores reduzidos de PTH (ao redor de 60 pg/mL) também cursam com elevação das taxas de mortalidade (36–38,40), outros identificaram o hipoparatiroidismo como fator de proteção para eventos cardiovasculares (39).

Apesar de alguns dados conflitantes em relação a margem inferior da faixa-alvo, o conjunto destas análises determinou a elaboração de curvas de sobrevida baseadas nos valores do PTH em forma de U, onde a mortalidade aumenta para valores muito baixos e muito altos do PTH (36).

E foi justamente por este motivo que os consensos elaboraram suas faixas-alvo para os valores de PTH.

Esses valores-alvo recomendados vêm norteando o tratamento metabólico desses pacientes nos últimos anos e causando um impacto relevante na conduta clínica e cirúrgica, de modo que, simplesmente tratar os distúrbios metabólicos tornou-se insuficiente; o objetivo agora é muito mais funcional, sendo necessário manter os valores de Ca, P e PTH dentro da faixa-alvo.

Como entre 5,5 a 30% de todos os pacientes em diálise evoluem com falência do tratamento clínico (12), a cirurgia passa a apresentar um papel central e decisivo na conduta terapêutica. Um procedimento bem planejado e bem executado que promova a interrupção da produção autônoma de PTH e possibilite o controle do Ca e P de acordo com os consensos.

A Sociedade Brasileira de Nefrologia publicou em 2011 o censo nacional de paratireoidectomia (12). Nesse censo, a incidência de HPTS com indicação de cirurgia foi estimada em 10,7% de todos os pacientes em diálise, ou incríveis 9.800 pacientes em todo território brasileiro.

1.6.2 Transplante renal

O TxR não é somente uma forma de tratamento da DRC, também tem a capacidade de minimizar (em alguns casos até de reverter) a progressão do HPTS por meio da correção dos distúrbios metabólicos relacionados ao desenvolvimento do HPT.

A descrição sistemática dos mecanismos e da maneira como esses eventos se sucedem após o TxR fogem ao escopo deste estudo. No entanto é importante salientar que, ao longo dos primeiros meses após o transplante, Ca, P e PTH tendem a se normalizar gradativamente (41).

Não obstante, alguns pacientes apresentam tamanha progressão do HPT que mesmo após o TxR permanecem com níveis elevados de Ca e PTH. A depender da população estudada e da forma de classificação, esse HPTPT pode ocorrer de 10 a 66% dos pacientes que são submetidos a TxR (42–44).

Essa hipercalcemia crônica é um fator de risco independente de mortalidade, de desenvolvimento de nefrocalcinose e de perda do enxerto renal (45). Normalmente são tolerados valores elevados de Ca e PTH até 1 ano após o TxR, momento que

usualmente o tratamento cirúrgico passa a estar indicado. Da mesma forma, valores de calcemia muito elevados (Ca total > 14 mg/dL ou Ca iônico >1,80 mmol/L) ou a evidência de perda progressiva da função do enxerto renal também constituem critérios de indicação cirúrgica (42–45).

1.7 Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário e do hiperparatireoidismo pós-transplante renal.

O tratamento cirúrgico do HPTS se impõe diante da falência da capacidade de manejo clínico do paciente, sendo que a necessidade da cirurgia é diretamente proporcional ao tempo de diálise (2,8,9,12). Estudos estimam que 2,5% dos pacientes em diálise necessitem de cirurgia a cada ano (46) e que, após 10 e 20 anos de diálise, cerca de 15% e 40% dos pacientes, respectivamente, tenham sido submetidos a tratamento cirúrgico (47).

A Sociedade Brasileira de Nefrologia sugere a opção pelo tratamento cirúrgico quando o PTH permanece insistentemente acima de 800 pg/mL em associação com (12):

- Hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias ao tratamento clínico;
- Calcificação extra óssea;
- Doença óssea progressiva e/ou debilitante;
- Prurido intratável;
- Hiperplasia da glândula PT com volume estimado maior que 1cm³.

A cirurgia tem a capacidade de reduzir dramaticamente os valores de PTH, Ca e P; além de corrigir o distúrbio metabólico vigente, melhorando a imunidade e o estado nutricional, reduzindo a incidência de insônia e otimizando funções cognitivas em geral. Apesar da falta de meta-análises que comprovem definitivamente, muitos estudos sugerem uma melhora na sobrevida em virtude da redução do risco de eventos cardiovasculares (5,46,48,49).

A técnica cirúrgica ideal seria aquela que conseguisse resolver o HPTS com a retirada da menor quantidade de tecido das glândulas PTs possível, que não deixasse o paciente em hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e que resolvesse os distúrbios metabólicos (prevenindo recidivas ou persistências). Como a realidade ainda está distante do ideal, existem alguns procedimentos e técnicas cirúrgicas distintas que ora contemplam mais uma destas características em detrimento das outras.

A evolução histórica da paratireoidectomia (PTX) para doença multiglandular evoluiu com 3 procedimentos principais: a paratireoidectomia subtotal; a paratireoidectomia total sem autoenxerto (PTXT); e a paratireoidectomia total com autoenxerto (PTXT+AE) (50–55).

A PTX subtotal para tratamento do HPTS a DRC foi primeiramente descrita por Stanbury em 1960 (51) e consiste na retirada da maioria do tecido glandular hiperplásico de PT com preservação de uma pequena parte do tecido em seu leito cirúrgico. Em geral são removidas 3 PT inteiras e mais parte da quarta glândula. Atualmente apenas o equivalente ao volume de 2 PTs normais (80mg de tecido) é preservado em seu leito cirúrgico com sua vascularização própria (50,51).

Já a PTX total obviamente consiste na retirada de todo tecido paratireoideano, que em geral é representado pelas 4 glândulas PTs, podendo ou não ser acompanhada do autoenxerto e da criopreservação.

O autoenxerto é uma técnica de enxerto de tecido da PT do próprio paciente em posição heterotópica. Os primeiros relatos datam do final do século XIX e início do século XX com estudos em animais (56,57) sendo descrito com sucesso pela primeira vez em humanos em 1926 por Lahey (58,59). Mas coube a Wells, no final dos anos 1970 (53–55,60), padronizar e divulgar a técnica para o tratamento do HPTS. O autoenxerto consiste da fragmentação de parte do tecido de uma glândula PT pré-selecionada que é recolocado em um leito onde possa ser nutrido por embebição (maioria dos autores utiliza leito muscular), para que passe a produzir e secretar PTH.

A criopreservação é uma técnica de preservação de tecido das PTs coletado a fresco durante a cirurgia inicial para tratamento do HPT. Coube novamente a Wells realizar o primeiro enxerto bem sucedido de tecido preservado e popularizar este método para tratamento de pacientes com DRC (57). Atualmente o material é conservado em meio de cultura específico e congelado em nitrogênio líquido. Uma vez armazenado, o tecido pode ser mantido por longos períodos e ainda ser utilizado em prol do paciente caso ele evolua com hipofunção do coto cervical (nos pacientes submetidos a PTX subtotal) ou do autoenxerto (nos pacientes submetidos a PTXT+AE) (61).

As técnicas da PTX diferem em seus resultados funcionais e expectativas de recidiva ou hipoparatiroidismo. A PTXT é o procedimento mais controverso da literatura. Apesar de ser realizado por alguns grupos e de apresentar baixas taxas de

recidiva, é considerado um procedimento de exceção em função do alto risco de hipoparatireoidismo e doença óssea adinâmica (50,62).

A PTXT+AE e a PTX subtotal constituem técnicas aceitas e estabelecidas mundialmente (62–65), cada qual com suas vantagens e desvantagens. Apesar de ambas terem taxas de recidivas comparáveis na literatura (66,67), o local onde a recidiva ocorre, sendo no leito cirúrgico cervical no caso da PTX subtotal, ou na área do enxerto, na PTXT+AE, é diferente.

E essa diferença é de suma importância. Ela implica em que, no caso de persistência ou recidiva do HPT com necessidade de nova cirurgia, a reabordagem da área do autoenxerto seja considerada mais simples e segura (anestesia local, ausência de estruturas nobres) do que a reexploração cervical pelo inerente risco de lesão do nervo laríngeo inferior (62).

A grande vantagem da PTX subtotal frente a PTXT+AE é que ela promove função (produção de PTH) imediatamente após a cirurgia e com baixa probabilidade de o remanescente não funcionar. Porém, esta mesma característica serve de argumento para alguns autores que descrevem uma maior tendência a recidiva na técnica subtotal (50).

A literatura científica ainda não chegou a conclusão se existe alguma técnica superior as demais. A escolha do procedimento deve ser realizada com base nas características socioeconômicas da população, no grau de evolução da DRC, na facilidade ou dificuldade com que os pacientes realizarão um TxR ou terão acesso a medicações de alto custo (62).

Em função dos riscos de lesão de nervo laríngeo nas reexplorações cervicais e pelas primeiras experiências com PTX subtotal e PTXT não terem sido satisfatórias em função de recidivas e do hipoparatireoidismo, respectivamente, em nosso serviço optamos pela realização mais rotineira da PTXT+AE (68), reservando a PTX subtotal para casos específicos de pacientes menos sintomáticos e com glândulas macroscopicamente próximas à normalidade.

No entanto, o surgimento dos calcimiméticos e a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais funcionais, objetivando enquadrar o paciente dentro dos valores propostos pelo KDOQI e KDIGO, suscitaram adaptações no manejo cirúrgico desses pacientes.

Em situações onde a introdução do calcimimético ou a cirurgia são opções possíveis, os estudos com a medicação se mostraram superiores em atingir os valores

de recomendação dos consensos (69). No entanto, a utilização do calcimimético mostrou-se uma boa opção apenas em curto período de tempo, idealmente menos de 8 meses e como preparação para TxR (70).

Em nosso meio o calcimimético enfrenta dois grandes problemas. O primeiro é o fato de ser uma medicação de alto custo recentemente incorporada ao SUS, com restrições potenciais relacionadas ao cenário político; e segundo, em função do grau avançado da progressão do HPTS em parte dos pacientes e consequentemente menor expressão tecidual dos CaSR, levando a diminuição da eficiência da medicação (31).

A realidade nacional tornou-se ainda mais evidente em 2011 com a publicação do censo brasileiro de paratireoidectomia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (12). Neste estudo foi estimado que no país existiam na época cerca de 92 mil pessoas em hemodiálise e que 10,7% (aproximadamente 9.800 pacientes) apresentavam indicação cirúrgica de PTX. Não bastasse essa quantidade enorme de pacientes, apenas 350 a 500 cirurgias eram realizadas anualmente em todo o país, o que permitiu estimar em 20 anos o tempo para se “zerar” a fila, sem contar com o ingresso de novos pacientes, obviamente.

Outra observação do censo foi a desigual distribuição geográfica dos serviços que realizavam a PTX, sendo que 84% estavam localizados no sul e sudeste e nenhum na região norte do país.

Apesar do acesso à cirurgia ser realmente uma restrição importante para o tratamento desses pacientes, cerca de 40% dos serviços que realizam PTX estão atrelados a hospitais universitários (12) e, dessa forma, todos os anos novos profissionais estão se formando e se encontram habilitados, do ponto de vista técnico, para a realização do procedimento.

A estimativa nacional mais recente data de 2014, e por ela calcula-se que haja cerca de 13 mil pacientes com HPT moderado (pacientes com PTH entre 500 e 800 pg/mL), 9 mil com HPT grave (PTH entre 800 e 1500 pg/mL) e 4 mil muito grave (PTH > 1500 pg/mL) (71).

Compreende-se também que não é a simples falta de cirurgiões a responsável por esses números, faltam centros com nefrologistas especializados em DMO-DRC com condições e estrutura que permitam o tratamento pré e pós-operatório destes pacientes.

1.8 Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini

Felizmente, em meados desse mesmo ano de 2011, houve a oportunidade de expandir o alcance do serviço realizado na Universidade Federal de São Paulo junto do Hospital do Rim e Hipertensão, e iniciar o programa de tratamento clínico e cirúrgico de pacientes com HPT no Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini – Hospital Brigadeiro (HTEJZ-HB).

Inicialmente montado para auxiliar no tratamento do grande número de pacientes com HPT que se encontravam na fila do serviço de nefrologia da Universidade Federal de São Paulo, nos anos que se sucederam ao início de suas atividades, o ambulatório de paratireoides do HTEJZ-HB passou a atender pacientes referenciados de todo o país.

No serviço do HTEJZ-HB, todos os pacientes são avaliados por apenas dois médicos nefrologistas, ambos especializados em DMO-DRC e, de modo similar, operados por apenas dois cirurgiões de cabeça e pescoço, o que auxilia na homogeneidade das condutas médicas.

Apesar de ser um serviço altamente especializado e de ser destinado ao tratamento de enfermidades de alta complexidade pelo SUS, o hospital apresenta muitas das limitações que são comuns a todos os serviços do restante do Brasil: dificuldades estruturais e logísticas, ausência de medicações, dificuldade de vagas em unidades de terapia intensiva e impossibilidade de realização de alguns exames de imagem são alguns dos exemplos mais comuns.

No âmbito cirúrgico, os procedimentos são realizados com limitado acesso a tecnologias adjuvantes ou facilitadoras no intraoperatório, a saber:

PTH intraoperatório (PTHio) – Durante a cirurgia para tratamento do HPT pode-se utilizar a dosagem rápida sequencial de PTH como uma forma de auxiliar na definição do sucesso cirúrgico. Uma diminuição dos valores do PTH entre o início e o fim do procedimento, de pelo menos 70% pode indicar que todo tecido hiperplásico fora ressecado, permitindo o término da cirurgia com baixa probabilidade de recidiva da doença (72). No HTEJZ-HB o PTHio é coletado para todos os pacientes, no entanto, o exame é processado apenas no dia seguinte. Dessa forma, o resultado não influi nas decisões durante o ato cirúrgico, sendo analisado apenas de forma retrospectiva.

Congelamento intraoperat3ria – A congelamento 3 uma t3cnica patol3gica de an3lise de tecidos a fresco, que 3 r3pida e que pode auxiliar o cirurg3o, durante o ato cir3rgico, a distinguir as estruturas cervicais que s3o, muitas vezes, parecidas macroscopicamente (como na distin3o entre paratireoide e linfonodo). Apesar do hospital dispor de servi3o de patologia, a an3lise por congelamento n3o est3 estruturada no centro cir3rgico sendo necess3rio o envio de material para outro setor, o que torna impeditivo seu uso rotineiro.

Monitoriza3o de nervos lar3ngeos – Consiste em uma das tecnologias que mais recentemente foi incorporada 3 pr3tica das cirurgias da regi3o. 3 uma eletroneuromiografia que monitora a fun3o dos nervos lar3ngeos durante as cirurgias que envolvem 3 sua dissec3o. Sendo uma tecnologia recente, apresenta um custo elevado que impede sua utiliza3o de forma rotineira no servi3o p3blico. Nas cirurgias no HTEJZ-HB a monitoriza3o nunca foi realizada.

Criopreserva3o – Como dito anteriormente 3 uma t3cnica de preserva3o de tecido de PTs. Boa e l3gica na teoria, n3o se mostrou efetiva e replic3vel com sucesso na pr3tica cl3nica, sendo que na literatura existem relatos pontuais de utiliza3o do tecido criopreservado com taxas de sucesso muito variadas. O efetivo funcionamento do tecido preservado aparentemente est3 intimamente relacionado 3 t3cnica da preserva3o, 3 quantidade de tecido utilizado e ao tempo que o material permaneceu congelado (58).

No HTEJZ-HB a criopreserva3o era realizada rotineiramente e foi poss3vel utilizar o tecido criopreservado em mais de 30 pacientes. O sucesso do enxerto foi limitado a apenas 1 paciente (dados n3o publicados) e atrelado a dificuldades financeiras e 3ticas, o procedimento foi descontinuado em meados de 2016.

Todas essas tecnologias s3o excelentes quando aplicadas de maneira apropriada e podem auxiliar na tomada de decis3o e na conduta cir3rgica intraoperat3ria. Ao longo dos anos elas foram gradativamente desenvolvidas a ponto de se tornarem parte do tratamento cir3rgico desses pacientes. Assim, sempre que estiverem dispon3veis, devem ser utilizadas.

No entanto, a disponibilidade dessas tecnologias n3o representa condi3o *sine que non* para a realiza3o da cirurgia, e n3o est3o obrigatoriamente atreladas ao sucesso cir3rgico (73). Infelizmente em nosso meio, muitas institui3es justificam a n3o realiza3o da cirurgia para tratamento do HPTS em fun3o da impossibilidade da utiliza3o de uma ou mais dessas tecnologias.

1.9 Otimização do autoenxerto

Como mencionado anteriormente, além de melhorar clinicamente o paciente, a cirurgia deve ser funcional e conseguir atingir os valores preconizados de PTH, Ca e P.

Na literatura diversos autores relatam grande dificuldade em atingir no pós-operatório os valores preconizados pelo KDOQI e KDIGO, independente da técnica cirúrgica utilizada (62,66,68,69,74), sendo que a maioria dos pacientes apresenta valores insuficientemente baixos de PTH.

Estudo recentemente publicado mostrou que ocorre uma mudança da doença de alto remodelamento ósseo para baixo remodelamento ou adinamia óssea no pós-operatório de PTX, sendo que essa migração está diretamente relacionada a valores persistentemente baixos de PTH após a cirurgia (24). Essa condição clínica de baixo remodelamento ósseo, além de manter o paciente dependente de reposição oral de cálcio e vitamina D, é responsável pela progressão da calcificação vascular, que sabidamente eleva o risco de mortalidade (24,75).

Apesar desses resultados funcionais insuficientes na maioria das coortes cirúrgicas, a mortalidade a longo prazo desses pacientes mostra-se menor do que em coortes de tratamento clínico exclusivo (69,74), o que sugere que o tratamento cirúrgico deva não só ser mantido como incentivado.

Assim iniciou-se uma busca por melhorias técnicas que resultassem em valores de PTH, Ca e P mais adequados e próximos dos valores sugeridos pelos consensos. Em suma, seria necessário aumentar o valor do PTH após a cirurgia.

Com isso em mente e mantendo a opção técnica pela PTXT + AE, seria necessário melhorar a eficiência do funcionamento do autoenxerto. Para tanto, duas formas de atuação podem ser realizadas: a qualitativa e a quantitativa.

Para melhorar a qualidade do autoenxerto, a técnica da seleção do tecido a ser enxertado deveria ser melhorada. Para tanto Neyer et al em 2002 utilizaram um estereomicroscópio que possibilitou a identificação de áreas normotróficas de tecido e sua distinção de áreas com hiperplasia nodular (76). A seleção deste tecido de melhor qualidade resultou em uma melhor função do autoenxerto.

Nosso grupo utilizou-se desta técnica e publicou esta experiência em 2014 (77). O estereomicroscópio foi utilizado para selecionar o tecido de 52 pacientes tratados

por HPTS a DRC. No entanto, a técnica mostrou-se incapaz de adequar os valores de PTH aos preconizados pelos consensos.

Uma limitação importante deste tudo foi o avançado grau de doença clínica que os nossos pacientes apresentam. Isso acaba por determinar um grau importante de hiperplasia nodular das glândulas, limitando a capacidade do microscópio de selecionar tecido não nodular (uma vez que ele não existe para ser selecionado). Apesar disto, a técnica pode sim auxiliar na seleção de um tecido melhor, uma vez que a taxa de recidiva no enxerto foi semelhante à literatura (77). Esse dado corrobora a literatura que mostrando que o tecido mais nodular tem maior capacidade de recidivar quando utilizado no enxerto (57,78).

Frente à dificuldade na melhoria na qualidade do tecido selecionado, a outra forma de obter maiores valores de PTH seria aumentando a quantidade de fragmentos implantados e verificando se essa ação resultaria em elevação dos níveis pós-operatórios de PTH.

Essa ideia não é nova e alguns autores já haviam observado que o aumento do número de fragmentos de PTs do enxerto resultava em maiores valores séricos de PTH, tanto em estudos experimentais em animais (79) como em humanos (57,80).

Apesar disso, na literatura científica, a quantidade de fragmentos implantados nunca foi formalmente padronizada e diferentes centros usaram, e ainda usam, diferentes quantidades de fragmentos (57).

Nos trabalhos iniciais de Wells et al. foram utilizados 20 fragmentos de 1 a 2 mm³, que resultaria em cerca de 40 mg de tecido; o equivalente a 1 glândula normal. Em poucos anos, o próprio autor aumentou a quantidade de fragmentos implantados para cerca de 30, atingindo ao redor de 60 mg de tecido (53–55).

A quantidade de fragmentos enxertados permaneceu praticamente inalterada nos anos subsequentes, com poucos estudos sequer se referindo a quantidade de fragmentos utilizados.

A exceção se faz a um estudo recentemente publicado que comparou grupos de pacientes submetidos a diferentes técnicas cirúrgicas, entre elas a PTXT+AE com 45 e 90 fragmentos (81). Nele, a diferença do número de fragmentos enxertados não foi capaz de elevar o nível sérico do PTH.

Curiosamente, a quantidade de tecido preservado no leito cirúrgico na PTX subtotal não obedeceu a mesma regra. Nos anos subsequentes as primeiras publicações, os autores foram preservando uma quantidade cada vez maior de tecido,

havendo autores que mantiveram no leito ao redor de 100 a 200 mg (50,62,63), sem que isso tenha aumentado a morbidade ou recidiva.

1.10 Direcionamentos finais

Em nossa realidade, os pacientes com HPTS apresentam elevada morbimortalidade e enormes dificuldades de acesso a medicações e tratamento adequado, o que torna a cirurgia uma efetiva modalidade terapêutica. A evolução clínica e a redução das morbidades são tão evidentes após a PTX que tornam justificável a realização do procedimento mesmo na ausência de exames de imagem e das tecnologias adjuvantes à cirurgia.

A fim de estudar as possíveis vantagens da cirurgia neste contexto de dificuldade econômica e tecnológica, avaliaremos os resultados cirúrgicos iniciais de coorte de pacientes operados no serviço de cirurgia das PTs do HTEJZ-HB desde sua implantação. E, dessa forma, verificar se a cirurgia realizada em um cenário mais simples e desprovido das tecnologias, contanto apenas com a experiência de cirurgiões treinados neste tipo de procedimento, é igualmente eficaz, podendo ser realizada e reproduzida em outros serviços.

Além disso, na tentativa de otimizar os resultados metabólicos no pós-operatório de pacientes submetidos a PTXT+AE, verificar se o incremento da quantidade de fragmentos de PT enxertados resulta em valores de PTH no pós-operatório mais próximos aos valores sugeridos pelo KDIGO. Para isso, optamos por utilizar apenas o KDIGO para minimizar a sobreposição de resultados uma vez que os valores de PTH do KDOQI estão compreendidos pelo KDIGO.

2 OBJETIVOS

Objetivos do estudo 1:

Avaliar o resultado cirúrgico inicial em coorte de pacientes tratados cirurgicamente por HPT relacionado a DRC com limitado acesso a tecnologias adjuvantes.

Objetivos do estudo 2:

Avaliar se o aumento do número de fragmentos enxertados é capaz de otimizar os valores séricos de PTH, aproximando-os dos valores sugeridos pelos consensos internacionais.

3 MÉTODO

Como a forma de desenvolvimento dessa tese encontra-se dicotomizada em dois estudos principais, para melhorar a didática na exposição dos dados e mitigar eventuais dificuldades de compreensão, optou-se por um fluxo separado de apresentação das informações. Assim, o objetivo 1 está relacionado a condições específicas descritas como método 1 e este, por sua vez, relacionado ao resultado 1; o mesmo ocorrerá para o objetivo 2, que terá método 2 e resultado 2.

3.1 Comitê de ética em pesquisa

Para a realização dos estudos foram providenciadas as devidas análises dos comitês de ética em pesquisa (CEP) dos locais onde foram realizados.

O parecer do CEP da Universidade Federal de São Paulo foi aprovado com o número 332965 de abril de 2014.

O parecer da Plataforma Brasil / Universidade Federal de São Paulo foi considerado aprovado com o número do CAAE 30650514.4.0000.5505 de junho de 2014.

O parecer da Plataforma Brasil / Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini foi considerado aprovado com o número do CAAE 60562516.6.0000.0091 de novembro de 2016.

O estudo também foi inserido no site do Ministério da Saúde na página de Registro de Ensaio Clínicos ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) sob o localizador RBR-785wvb em 3 de maio de 2017 com Número do UTN: U1111-1188-9838.

3.2 População estudada – critério de inclusão

Para a verificação do objetivo 1 foram incluídos pacientes com HPTS em hemodiálise e pacientes com HPTPT. Esses pacientes foram avaliados por nefrologistas do grupo de osteodistrofia renal do setor de nefrologia do HTEJZ-HB e farão parte do método 1.

Para a verificação do objetivo 2 foram incluídos pacientes com HPTS a DRC em estágio 5 em terapia substitutiva de hemodiálise na época da cirurgia. Os pacientes foram avaliados pelo grupo de osteodistrofia renal da Disciplina de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina ou pelo grupo de osteodistrofia renal do setor de nefrologia do HTEJZ-HB e farão parte do método 2.

A cirurgia foi indicada mediante o diagnóstico de HPT autônomo refratário a tratamento clínico seguindo as recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia (25).

Nos pacientes em hemodiálise com PTH persistentemente acima de 800 pg/mL com 1 ou mais dos seguintes achados:

- Hipercalcemia persistente: Ca acima do limite superior do método;
- Hiperfosfatemia persistente: P acima de 5,5 mg/dL;
- Sinais e sintomas clínicos de osteodistrofia renal: prurido intratável, dor óssea e muscular, alterações de mineralização e remodelamento ósseo com risco elevado de fraturas, deformidades ósseas e lesões ósseas a radiografia, e calcificações vasculares e de partes moles;
- Elevação do nível do PTH: apesar de não ser um fator isolado que indique tratamento cirúrgico, a elevação do PTH é observada na maioria dos pacientes com HPTS autônomo e auxilia na indicação do procedimento.

E nos pacientes transplantados renais com HPTPT com os seguintes achados:

- Hipercalcemia grave (cálcio ionizado > 1.80 mmol/L) presente a qualquer momento após o TxR;
- Hipercalcemia persistente, em qualquer nível, após 12 meses de TxR;
- Deterioração da função renal, litíase renal ou nefrocalcinose no rim transplantado na presença de HPT.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (Ficha anexa 1).

3.3 População estudada – critério de exclusão

Foram excluídos da análise os pacientes inicialmente incluídos no método 2 mas que:

- Apresentaram menos de 6 meses de seguimento clínico;
- Foram submetidos a TxR com menos de 12 meses de seguimento de pós-operatório da cirurgia da paratireoide;
- Apresentaram falha cirúrgica observada pela ressecção de três ou menos glândulas paratireoides e/ou falha do decaimento da dosagem do PTHio.
- Opção técnica de realização de PTX subtotal.

3.4 Avaliação pré-operatória

Todo paciente com indicação cirúrgica recebeu orientação sobre a cirurgia por um nefrologista ou cirurgião de cabeça e pescoço. O paciente foi esclarecido sobre a técnica (tipo de anestesia, tempo provável da cirurgia, incisões, dreno, autoenxerto e criopreservação), o pós-operatório imediato enquanto ainda internado (necessidade de infusão e reposição de Ca, cuidados com a ferida operatória, tempo provável de internação) e pós-operatório tardio (redução da ingestão oral gradual de Ca e vitamina D e melhora dos sintomas).

3.5 Seleção dos pacientes

Todos os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão e que aceitaram participar do estudo foram incluídos na análise. Todos submetidos a cirurgia de PTXT+AE heterotópico de tecido paratireoideano em leito muscular no 2º espaço intercostal esquerdo.

Todas as cirurgias foram realizadas ou orientadas pelo mesmo cirurgião da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, responsável por todas as cirurgias realizadas no Hospital do Rim e Hipertensão e no HTEJZ-HB.

Os pacientes do método 1 foram seguidos como uma coorte prospectiva, mas os dados foram analisados por levantamento de prontuário de forma retrospectiva. Nenhuma intervenção nova foi realizada neste grupo. Apenas os dados e informações dos resultados cirúrgicos iniciais foram coletados.

Os pacientes do método 2 foram divididos em grupos a depender da quantidade de fragmentos enxertados: 30, 50 ou 70 fragmentos. Os pacientes foram alocados nos grupos progressivamente ao longo do tempo, inicialmente no grupo com 30 fragmentos, depois no grupo de 50 e, por último, 70 fragmentos. Foram incluídos ao menos 30 pacientes em cada grupo. Trata-se de um ensaio clínico controlado e longitudinal.

3.6 Técnica cirúrgica

3.6.1 Preparo do paciente

O paciente foi colocado na mesa de cirurgia em decúbito dorsal horizontal, sob manipulação delicada, por tratar-se de pacientes muitas vezes em vigência de dor óssea, muscular, articular, e com potencial real de fraturas ósseas.

O membro superior que contém a fístula artério-venosa foi protegido de qualquer manipulação. O acesso venoso realizado, em regra, no membro superior que não contém a fístula, e o esfigmomanômetro posicionado em membro inferior. Os membros superiores foram posicionados ao longo do corpo, protegidos e fixados com lençol.

A cirurgia foi sempre realizada sob anestesia geral, com intubação orotraqueal. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal elevado (posição de Fowler) e com a cabeceira abaixada (posição de Rose), a fim de se hiperestender a região cervical anterior.

Quando necessário realizou-se tricotomia da região cervical e face anterior do tórax acima da linha intermamilar.

Após a indução anestésica, a coleta da primeira amostra de PTHio foi realizada. Optou-se pela coleta em veia periférica diferente da veia utilizada pelo anestesista, usualmente a veia safena de um dos membros inferiores. Esse PTHio foi chamado de PTH tempo zero.

Realizou-se a antissepsia com clorexidina solução alcoólica e posterior colocação de campos cirúrgicos. Concomitantemente, as mesas cirúrgicas foram montadas; a saber, uma mesa principal com os materiais utilizados durante a cirurgia e uma mesa acessória, que é destinada ao preparo do tecido paratireoideano ressecado.

3.6.2 Técnica da paratireoidectomia

Todas as cirurgias foram realizadas com o auxílio de lupas cirúrgicas (com 4x de aumento) pelo cirurgião principal.

A incisão da pele foi através de cervicotomia transversa em região mediana do pescoço com extensão média de 4 cm. Os retalhos de pele e tecido celular subcutâneo foram confeccionados de maneira supraplatismal no sentido cranial apenas. Uma compressa foi fixada com fio de algodão na borda livre do retalho de pele superior a fim de melhorar a exposição do leito cirúrgico e proteger a pele de possíveis abrasões por tração.

Seguiu-se com a abertura da rafe mediana com separação dos músculos pré-tireoideanos. Neste momento a glândula tireoide é exposta bilateralmente com dissecação romba e hemostasia dos vasos, separando o plano entre a glândula e a musculatura. O lobo tireoideano foi luxado e tracionado com uma peça de Babcock, o que permitiu a visualização da região do sulco traqueo-esofágico.

O nervo laríngeo inferior foi então identificado, a fim de prevenir lesão inadvertida, mas também para auxiliar na identificação das PTs, uma vez que há uma sintopia entre essas estruturas. As PTs inferiores usualmente encontram-se em posição medial ao nervo laríngeo em íntima relação com a lingueta tímica e o polo inferior da glândula tireoide. Já as paratireoides superiores encontram-se lateralmente ao nervo junto a entrada deste na membrana cricotireoidea num aspecto posterior ao polo superior da glândula tireoide (82).

Somente após a identificação topográfica das quatro glândulas paratireoides é que se iniciava a retirada das mesmas. Na eventualidade de não se identificarem todas as quatro paratireoides iniciava-se uma exploração sistemática dos locais que mais frequentemente apresentam glândulas ectópicas. A bainha carótica, o timo cervical, a região retrofaringea e retroesofágica, o próprio parênquima tireoideano e os tecidos do compartimento central do pescoço eram minuciosamente explorados.

É importante salientar que a retirada das quatro paratireoides deve ser feita de maneira sequencial, ou seja, dentro do mesmo tempo cirúrgico. Esse cuidado é imperativo e tem dois objetivos:

Primeiro: reduzir o tempo de isquemia que o tecido das PTs irá sofrer por permanecer sobre a mesa cirúrgica e assim possibilitar um tecido para a realização do autoenxerto com melhor viabilidade. A fim de se minimizar ainda mais os efeitos dessa isquemia, as glândulas foram acondicionadas em solução salina fria, mantida a 4°C, dentro de uma cuba estéril sobre a mesa acessória previamente organizada.

Segundo: minimizar os efeitos da retirada das glândulas sobre a dinâmica do decaimento do PTHio. Realizamos a coleta intraoperatória do PTH nos tempos *zero* e *vinte*. Essa segunda amostra é coletada vinte minutos após a retirada da última glândula, e segue os mesmos cuidados técnicos da primeira amostra.

A meia vida do PTH é curta, cerca de 3 minutos nos pacientes com função renal preservada e de 7 minutos nos pacientes com DRC (72,83). Essa meia vida curta permite uma análise comparativa durante o ato cirúrgico a fim de se determinar se todo o tecido paratireoideano hiperplásico foi retirado. Um decaimento superior a 70% entre os valores *zero* e *vinte* está relacionado a maior probabilidade de sucesso cirúrgico (72). No entanto, se o tempo transcorrido entre a retirada da primeira e da última glândula for exageradamente longo, a análise e interpretação do resultado do PTH pode ser prejudicada.

Após a retirada da última glândula, a equipe cirúrgica se divide. O cirurgião responsável dirigiu-se para a mesa acessória enquanto os cirurgiões auxiliares permaneceram cuidando da região cervical realizando hemostasia, síntese da ferida operatória e abertura da loja receptora.

Em situações determinadas optou-se pela realização da PTX subtotal. Para tanto algumas condições deveriam ser observadas: clinicamente o paciente deveria apresentar um HPT pouco sintomático e com exames localizatórios negativos; durante o ato cirúrgico uma das PTs deveria estar em uma posição tópica e apresentar tamanho e consistência próximos a normalidade, ou seja, não poderia apresentar hiperplasia nodular macroscópica.

Se todas essas condições estivessem presentes, uma glândula PT inteira seria preservada em leito cirúrgico, dispensando a realização do autoenxerto e criopreservação.

3.6.3 Técnica do autoenxerto e criopreservação

Na mesa acessória o cirurgião realizou a identificação correta das PTs, aferição das dimensões das mesmas e procedeu com a secção das glândulas em um único plano paralelo ao maior eixo. Isso permite a exposição da maior área de tecido glandular e facilita a seleção da área doadora.

A seleção do tecido a ser implantado seguiu os mesmos critérios e técnicas estabelecidas previamente (77). A diferença se fez pela não utilização do estereomicroscópio na população estudada.

Sempre que possível foram selecionados fragmentos de tecido paratireoideano que apresentavam apenas hiperplasia difusa e com nenhuma ou pouca quantidade de hiperplasia nodular. A hiperplasia nodular representa uma população de células de origem monoclonal que sofreram deleções de receptores de membrana para PTH e Ca e que, portanto, não são mais responsivas as medidas de controle clínico com medicações.

Já áreas sem hiperplasia nodular e com preservação da arquitetura do parênquima foram, sempre que possível, selecionadas para o autoenxerto, por representarem o tecido mais próximo ao tecido normal.

A partir do tecido selecionado, os fragmentos foram confeccionados com tamanho máximo entre 1 e 2 mm no seu maior eixo. Após conferência e contagem os fragmentos foram acondicionados e preparados para o enxerto com auxílio de uma pinça de tentacânula.

A loja receptora foi preparada pela equipe que permaneceu em campo operatório. O autoenxerto foi realizado na musculatura do peitoral maior na topografia de sua inserção junto ao osso Esterno no 2º espaço intercostal esquerdo. Todos os fragmentos foram colocados na mesma loja de abertura do músculo. O leito e a fáscia muscular posteriormente foram suturados com pontos separados de nylon 5.0.

Os pacientes operados no Hospital do Rim e Hipertensão não realizaram criopreservação de forma rotineira por opção técnica da equipe de nefrologia.

Já os pacientes operados no HTEJZ-HB realizaram criopreservação de maneira rotineira pelo menos até meados de 2016. A criopreservação só não foi realizada nesses pacientes quando a qualidade ruim do tecido glandular se revelou impeditiva para tal, principalmente devido ao importante grau de hiperplasia nodular com pouco ou nenhum tecido minimamente adequado para preservação. Nesses

casos, todo o tecido selecionado foi implantado em detrimento da realização da criopreservação.

O tecido destinado a criopreservação foi acondicionado em frascos de transporte, devidamente identificados, contendo a solução de meio de transporte, composta por: meio de cultura (RPMI ou DMEM), HEPES 25 – 5,597 g/L, Ampicilina – 500 µg/mL, Estreptomicina – 500 µg/mL e Anfotericina B – 3 µg/mL.

Em função da rotina de cirurgias ter sido preponderantemente realizada no período da tarde, todo tecido destinado a preservação era armazenado neste líquido de transporte e mantido refrigerado (em geladeira comum) até o dia seguinte à cirurgia. Apenas durante a rotina do dia seguinte é que o material era levado para o correto armazenamento em nitrogênio líquido. Neste momento, a solução de transporte era substituída pela solução de congelamento [contendo 60% de meio de cultura (RPMI ou DMEM), 30% de soro bovino fetal e 10% de dimetilsulfóxido (DMSO)]. Este procedimento final foi todo realizado no laboratório de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Por opção técnica da equipe de nefrologia do HTEJZ-HB a criopreservação foi descontinuada a partir de meados de 2016.

3.7 Coleta de dados para análise.

Foram coletados dados para análise de diferentes períodos de evolução clínica do paciente. Informações referentes ao período pré-operatório, ao ato cirúrgico em si, e ao período pós-operatório foram coletados e anotadas em uma planilha de Excel®.

3.8 Dados referentes ao período pré-operatório

3.8.1 Dados demográficos

Foram analisados dados referentes a idade (em anos) e gênero (masculino ou feminino). Foi aferido o tempo de doença renal crônica (em meses). O tempo de doença renal foi estabelecido como o período desde o início do tratamento conservador (quando houver) passando por todo período durante o qual foi realizado a hemodiálise.

Preferiu-se a inclusão do tempo de tratamento conservador, e não apenas a utilização do tempo de hemodiálise, pelo entendimento que durante esse período, apesar do paciente não necessitar de uma terapia substitutiva renal, a disfunção renal já promove estímulo a hiperfunção das paratireoides e, portanto, hiperplasia das glândulas e faz parte do desenvolvimento do HPT.

O tempo de TxR também foi aferido (em meses). Os pacientes do método 2 estavam, obrigatoriamente, em diálise no momento da cirurgia. No entanto, estes pacientes podem ter sido submetidos a TxR no passado, desde que tenha ocorrido perda do enxerto renal e retorno a hemodiálise no momento da inclusão no estudo. O período no qual o paciente permaneceu com o TxR foi computado a parte do tempo de DRC.

Essas informações demográficas foram utilizadas para comparar os grupos a fim de se verificar se as amostras são homogêneas e, portanto, comparáveis do ponto de vista estatístico.

3.8.2 Dosagens laboratoriais

Foi selecionada a última dosagem laboratorial realizada antes da PTX como a dosagem representativa do período pré-operatório. Essas informações foram obtidas por meio de prontuário eletrônico Tasy® que é utilizado em ambas as instituições.

Registrou-se as dosagens de Cr, PTH, Ca, P, fosfatase alcalina (FA) e magnésio (Mg) em todos os pacientes. Nos pacientes que se encontravam em hemodiálise no momento da cirurgia a dosagem de Cr foi utilizada apenas para comprovar o estágio 5 da doença renal crônica e, portanto, não foi utilizada como variável analítica.

Dosagem do PTH, molécula intacta, foi realizada através de método de imunoquimioluminescência, equipamento Immulite da DPC Medlab, sendo considerada a faixa de normalidade entre 15 e 68 pg/mL.

Dosagem de Cálcio Iônico (Cai) foi realizada através do método de eletrodo íon seletivo, equipamento AVL modelo 9180 da Roche®, sendo considerada a faixa de normalidade entre 1,15 a 1,29 mmol/L até 18/06/2015, quando a faixa de normalidade foi alterada para 1,00 a 1,35mmol/L, adotada desde então.

Dosagem de P foi realizada através de método colorimétrico automatizado, equipamento Hitachi modelo 912 Roche®, sendo a faixa de normalidade entre 2,3 e 4,7 mg/dL.

Dosagem de FA foi realizada através de método colorimétrico automatizado, equipamento Hitachi modelo 912 Roche®, sendo a faixa de normalidade entre 40 e 150 U/L.

Dosagem de Cr foi realizada através de método de picrato alcalino automatizado, equipamento Hitachi modelo 912 Roche®, sendo a faixa de normalidade entre 0,6 e 1,3 mg/dL

Dosagem de Mg foi realizada através de método colorimétrico automatizado, equipamento Hitachi modelo 912 Roche®, sendo a faixa de normalidade entre 1,6 e 2,6 mg/dL.

3.9 Dados referentes a cirurgia

As informações obtidas durante a cirurgia foram coletadas na ficha clínica (Ficha anexa 2) com a assistência dos auxiliares e enfermeiros do centro cirúrgico. As informações coletadas serão referentes a:

- Número, tamanho e topografia das glândulas paratireoides localizadas durante o ato cirúrgico que foram correlacionadas com o número de glândulas identificadas no relatório final da anatomia patológica.
- Realização de tireoidectomia ou da timectomia cervical associadas a PTX. Tais procedimentos foram realizados única e exclusivamente na tentativa de se localizar uma ou mais PTs, que não tiverem sido identificadas em sua topografia habitual (84).
- Número de fragmentos de paratireoide no autoenxerto.
- Realização de criopreservação de fragmentos de tecido paratireoideano.
- Valores do PTHio. Com o objetivo de atingir um decaimento superior a 70% e relacionar esse valor a retirada de todo o tecido paratireoideano hiperfuncionante, evitando assim, a persistência do hiperparatireoidismo (72). Vale lembrar que os resultados do PTHio são apenas obtidos nos dias seguintes ao procedimento e, portanto, não influenciarão nenhuma decisão durante a cirurgia.

3.10 Dados referentes ao período de seguimento pós-operatório

Referente ao pós-operatório, enquanto o paciente ainda estiver internado foram coletadas informações sobre:

- Tempo de permanência no hospital (em número de dias);
- Quantidade de Ca prescrito e utilizado pelos pacientes em bomba intravenosa ou por via oral (total em gramas);
- Quantidade de calcitriol utilizado pelos pacientes por via oral (em microgramas);
- Valor sérico do Ca iônico no dia da alta hospitalar (em mmol/L);
- Complicações relacionadas ao procedimento de origem cirúrgica (hematomas e paralisias de nervos laríngeos) e clínicas (infecção, fraturas ósseas, sepse, entre outras).

Após a alta hospitalar os pacientes realizaram o controle clínico e seguimento permanente no Ambulatório de Osteodistrofia Renal da UNIFESP-EPM, quando operados no hospital do Rim e Hipertensão, ou no ambulatório de Osteodistrofia Renal do HEJZ-HB, quando operados neste hospital.

As consultas foram realizadas com frequência variável, conforme a necessidade clínica de cada paciente. Apesar disso, os pacientes foram avaliados de maneira regular com coleta de exames laboratoriais.

3.10.1 Dosagens Laboratoriais

Foram selecionados os seguintes exames laboratoriais para comparação: Cr, PTH, Cai, FA, P e Mg. Utilizou-se preferencialmente as dosagens realizadas com 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a cirurgia.

Para os pacientes incluídos no método 2 e com a finalidade de uniformização e comparação, os valores obtidos de PTH foram categorizados conforme os limites sugeridos pelo KDIGO (2). Os pacientes foram classificados de acordo com a função do autoenxerto em:

- Hipoparatiroidismo foi definido quando o valor do PTH estava até 2 vezes o limite superior do método, ou seja, com $PTH \leq 136$ pg/mL.

Dentro deste grupo os pacientes com $PTH \leq 68$ pg/mL foram analisados separadamente;

- Euparatiroidismo foi definido por valores de PTH entre 2 e 9 vezes o limite superior do método, ou seja, com $136 \leq PTH \leq 612$ pg/mL;
- Hiperparatiroidismo foi definido por PTH acima de 9 x o limite superior do método, ou seja, com $PTH > 612$ pg/mL.

3.10.2 Quantificação de reposição oral de Ca e Vitamina D

Foram quantificadas a reposição de Ca e Vitamina D seguindo o mesmo calendário estipulado para as dosagens laboratoriais.

Certificou-se que cada dosagem laboratorial tivesse, concomitantemente, a determinação da quantidade da reposição oral de Ca e Vitamina D, permitindo que as dosagens laboratoriais fossem interpretadas levando-se em consideração a quantidade de reposição oral das medicações.

O consumo de Ca foi mensurado pela quantidade em gramas de Ca que o paciente consumiu por dia. De forma semelhante, o consumo de Vitamina D foi mensurado pela quantidade de calcitriol em microgramas por dia.

3.11 Análise estatística

Foi aplicado o teste de D'Agostino-Pearson para avaliar a distribuição dos dados. Para as variáveis quantitativas que passaram no teste e foram, portanto, consideradas paramétricas, a análise e apresentação dos dados foram em média e desvio padrão. Já as variáveis quantitativas que não passaram no teste, sendo consideradas não paramétricas, foram apresentadas em mediana e percentuais 25 e 75%. As variáveis categóricas foram descritas em valores absolutos e relativos.

Para avaliar a diferença entre os grupos foram utilizados o teste t de Student ou ANOVA para as variáveis com distribuição paramétrica e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney e sua extensão o teste de Kruskal-Wallis para os não paramétricos. Na comparação entre múltiplos grupos, diante a identificação de diferença estatística, a comparação dos grupos dois-a-dois foi realizada com a correção de Bonferroni para a verificação de diferença estatística.

As variáveis categóricas foram submetidas ao teste qui-quadrado para a comparação entre os grupos.

Será adotado um $p < 0,05$ como significativo.

Os dados foram processados no programa Excel 2016 com o pacote de expansão para análise estatística (Real Statistics Resource Pack for Excel) para a análise dos dados do método 1. Para a análise dos dados do método 2 foi usado o programa R Core Team (2016) da R Foundation for Statistical Computing.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados referentes ao Método 1

Os resultados do método 1 serão apresentados na forma de artigo científico que já foi aceito para publicação no Jornal Brasileira de Nefrologia.

DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-3924.

Five Hundred Parathyroidectomies for Hyperparathyroidism related to Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder: initial surgical results

INTRODUCTION

Hyperparathyroidism related to chronic kidney disease (CKD) is a common acquired clinical complication that usually presents with bone and muscle pain, increased incidence of bone fracture and deformity, and soft tissue and vascular calcifications. It is also associated with poor outcome and increased mortality rates (2,8). Patients with CKD present a mineral and bone disorder (CKD-MBD) that plays a central role in the physiopathology of these complications and is regarded as a worldwide problem (7).

Parathyroidectomy is the surgical treatment of choice in patients with hyperparathyroidism related to CKD-MBD; as the CKD duration increases, so does the patient's requirement for surgical treatment (2,8). Over the years, surgery has incorporated adjuvant techniques that are now considered important parts of the procedure. Cryopreservation, intraoperative nerve monitoring (IONM), parathyroid hormone (PTH) measurement during surgery (intraoperative PTH), and preoperative sestamibi imaging are some examples of such techniques that are widely applied in the treatment of secondary hyperparathyroidism (HPTS) (68).

Patients with CKD-MBD in developing countries often have limited access to medications (particularly calcimimetics) and surgery. In 2011, the Brazilian Nephrology Society conducted a national survey that identified the severity of HPTS in Brazil (12). The survey estimated that the country has about 9,800 patients requiring parathyroidectomy; however, fewer than 500 surgeries are performed yearly, which imposes a 20-year delay in these patients' treatment.

This critical situation is mainly due to the small number of centers specialized in clinical and surgical treatment of patients with hyperparathyroidism and CKD-MBD. Regarding the safety of surgery, the lack of available adjuvant techniques has been used by many centers as an argument to not perform the procedure (85).

We report in this study our experience performing parathyroidectomy to treat patients with hyperparathyroidism related to CKD-MBD in a tertiary hospital to address this issue and verify the effectiveness of the procedure without the assistance of adjuvant techniques.

METHODS

After approval by the institution's review board, the data of all patients who underwent surgery for hyperparathyroidism related to CKD-MBD between December 2010 and December 2016 at the *Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini* were retrospectively reviewed. The study included patients with HPTS undergoing dialysis, and patients with tertiary hyperparathyroidism (HPTPT); after renal transplantation (TxR).

As a tertiary care hospital, patients are referred to our institution exclusively to treat the hyperparathyroidism. All patients included in the study were evaluated by the same group of nephrologists specialized in CKD-MBD treatment, who defined the clinical therapy for the entire cohort. Only when clinical therapy had failed parathyroidectomy was performed. After treatment, the patients returned to their initial dialysis centers.

Patients with HPTS were operated on according to the guideline of the Brazilian Nephrology Society. The guideline recommends surgery for patients with serum PTH levels maintained persistently above 800 pg/mL in the following circumstances: (a) hypercalcemia and/or hyperphosphatemia refractory to medical treatment, (b) ectopic calcifications (soft and/or cardiovascular tissues) or calcific uremic arteriopathy, and (c) progressive bone disease (86).

The indication of surgery to treat HPTPT was based on the occurrence of severe hypercalcemia (ionized calcium > 1.80 mmol/L) any time after TxR, persistent hypercalcemia more than 12 months after TxR, renal stone and/or nephrocalcinosis in a kidney graft, or deterioration of the graft function associated with hyperparathyroidism at any time after TxR (42).

If a patient had any of these indications and agreed to undergo surgery, parathyroidectomy was performed. The following data were collected for further analysis: gender, age, dialysis and TxR duration, laboratory tests including ionized calcium, phosphorus, creatinine, intact PTH, alkaline phosphatase and vitamin D, sestamibi imaging results, and ultrasonographic findings.

All patients were operated on by the same surgeon (MCN). The procedure of choice in most cases was total parathyroidectomy with presternal intramuscular parathyroid autologous transplantation, a technique that has been reported in a previous study (68). Subtotal parathyroidectomy with removal of three glands and preservation of one entire gland could only be performed in a few selected patients. In such cases, parathyroid autologous transplantation was not performed. When fewer than four parathyroid glands were identified, cervical thymectomy and thyroidectomy were performed on the same side of the unidentified gland. Data related to the surgical findings were collected, including the number, size, and location of the parathyroid glands.

Surgical failure was defined when less than four parathyroid glands were located during surgery or when hyperparathyroidism persisted despite the removal of four parathyroid glands. Persistent disease was defined as the presence of elevated PTH and hypercalcemia up to 6 months after surgery.

Despite being a tertiary hospital, the procedures were performed in our institution with little adjuvant technique. Pathological frozen section, IONM, or intraoperative gamma probe were not used in any surgery. Samples of intraoperative PTH were collected in most procedures, but due to the technical routine of the laboratory, the results were only available on the following day. Due to that, the intraoperative PTH results had no influence on the surgical procedure.

Parathyroid cryopreservation was routinely performed until June 2016. At that time, we followed a recommendation by the Discipline of Nephrology and discontinued parathyroid cryopreservation due to the high cost of the procedure and limited usefulness of the cryopreserved tissue.

The occurrence of postoperative complications was recorded, in particular, the occurrence of neck hematoma and vocal cord paralysis. A minimum follow-up of 6 months was performed and data regarding laboratory tests during this period were collected.

Institutional review board approval was obtained at *Plataforma Brasil* under the protocol number CAAE 30650514.4.0000.5505.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed with Excel 2016 and complemented with the Real Statistics Resource Pack for Excel. Numerical variables are described as mean and standard deviation with Student's *t* test and analysis of variance (ANOVA) to verify differences between groups. Categorical variables are described as absolute number and percentage. P values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

During the 6-year period of this study, 518 patients with hyperparathyroidism related to CKD-MBD were surgically treated at our institution and presented sufficient data for analysis. Overall, 128 patients had HPTS and 390 had HPTPT. The numbers of males and females were 287 and 231, respectively, and the mean age of the patients at surgery was 48.4 ± 10.9 years.

The etiology of the CKD was unknown in 33.7% of the patients and was secondary to hypertension, glomerulonephritis, polycystic kidney disease, and diabetes in 21.0%, 15.5%, 9.21%, and 4.61% of them, respectively. Additional demographic features are presented in Table 1, along with the laboratory tests performed before surgery.

A total of 17 patients in the HPTS group (13.3%) had undergone TxR but had lost their renal graft function before parathyroidectomy (Table 1). All patients in the HPTS group were on hemodialysis at the time of the surgery. None of the patients were on peritoneal dialysis.

Table 1: Preoperative demographic characteristics of the patients in both groups.

	HPTS	HPTPT
Total number of patients	128	390
Duration of hemodialysis (months)	102 ± 49.6 (8 – 292)	72.3 ± 43.2 (0 – 256)
Time elapsed after TxR (months)	55 ± 47.3 (6 – 168)	44.6 ± 38.9 (1 – 221)
Mean values of preoperative laboratory tests	HPTS	HPTPT
PTH (pg/mL)	1650 ± 717 (372 – 4781)	342 ± 383 (71 – 3229)
Ionized calcium (mmol/L)	1.29 ± 0.13 (0.93 – 1.61)	1.48 ± 0.13 (0.93 – 2.00)
Creatinine (mg/dL)		1.47 ± 0.59 (0.60 – 5.05)
25-hydroxyvitamin D (ng/mL)	25.1 ± 9.13 (10.5 – 41)	22.3 ± 13.3 (7 – 132.8)
Phosphorus (mg/dL)	5.8 ± 1.48 (2.1 – 12)	2.86 ± 0.93 (1.2 – 11.5)
Alkaline phosphatase (U/L)	637.4 ± 489.1 (66 – 2630)	126.3 ± 135.2 (1.2 – 1069)

Reference: The data are presented as mean ± standard deviation values (range). Abbreviations: HPTS – secondary hyperparathyroidism; HPTPT – tertiary hyperparathyroidism; TxR – renal transplantation; PTH – parathyroid hormone. Reference values: PTH 15 – 68.3 pg/mL; ionized calcium 1.00 – 1.35 mmol/L, creatinine 0.72 – 1.25 mg/dL (male) and 0.57 – 1.11 mg/dL (female); 25-hydroxyvitamin D >30 ng/mL; phosphorus 2.3 – 4.7 mg/dL; alkaline phosphatase 40 – 150 U/L.

Regarding preoperative localization tests, ultrasonography and sestamibi imaging were not performed in five (3.9%) and seven (5.5%) patients, respectively, in the HPTS group and in 21 (5.4%) and 37 (9.5%) patients, respectively, in the HPTPT group. In those patients evaluated with preoperative localization tests, the number of parathyroid glands correctly identified by each test is shown in Table 2.

Table 2: Number of parathyroid glands correctly identified by each preoperative localization test in each group.

Number of parathyroid glands identified on ultrasound	HPTS	HPTPT
0	42 (34.1%)	74 (20.1%)
1	25 (20.3%)	136 (36.9%)
2	25 (20.3%)	100 (27.1%)
3	12 (9.8%)	37 (10.0%)
4	19 (15.4%)	22 (6.0%)
Number of parathyroid glands identified with sestamibi imaging	HPTS	HPTPT
0	13 (10.7%)	98 (27.8%)
1	32 (26.4%)	132 (37.4%)
2	49 (40.6%)	83 (23.5%)
3	16 (13.2%)	24 (6.8%)
4	11 (9.1%)	16 (4.5%)

Reference: The data are presented as absolute numbers and percentages. **Abbreviations:** HPTS – secondary hyperparathyroidism; HPTPT – tertiary hyperparathyroidism.

Out of the 512 parathyroid glands in 128 patients in the HPTS group, 504 (98.4%) were localized during surgery. As for 1,560 parathyroid glands in 390 patients in the HPTPT group, 1,524 (97.7%) were localized during surgery. Only 12 (2.3%) patients had a supernumerary parathyroid gland. None of the localization tests found or even suggested the presence of a fifth parathyroid.

The superior parathyroids had a retroesophageal localization in 8.3% of the cases, while the inferior ones were in the thymic tongue in 8.2% of them. Ectopic mediastinal parathyroids occurred in 1.5% of all inferior glands, while intrathyroidal and undescended glands occurred in 0.8% and 0.3% of all glands, respectively.

Among all parathyroid glands removed during surgery only five were not confirmed as such in the final pathological report and were found to be actually four thyroid nodules and one lymph node.

The type of surgery performed in each group is shown in Table 3.

Table 3: Type of surgery performed in each group and number of surgical failure

Initial surgical procedure	HPTS	HPTPT
Total PTX	120	302
Subtotal PTX	3	61
Failure	5	27
Days of hospital stay	7.1 (3 – 17)	3.8 (2 – 17)

Reference: PTX – parathyroidectomy; HPTS – secondary hyperparathyroidism; HPTPT – tertiary hyperparathyroidism. Note: the number of surgical procedures is presented in absolute values, and days of hospital stay are presented in mean values and range (minimum and maximum).

Among all 32 surgical failures, in only one were all four glands removed, and the intraoperative PTH decay, in this case, was 86%. In the remaining surgeries, fewer than four glands were removed. In nine (28%) of them, the intraoperative PTH decreased more than 80%, in four (12.5%) it decreased between 70 – 79%, in 14 (43.7%) the decay was below 70%, and in five (15.6%) of them, intraoperative PTH was not collected. Only seven (21.8%) of the initial 32 patients required a second surgery at our institution, while 25 are still being closely followed up.

Among the patients who underwent total parathyroidectomy with parathyroid autologous transplantation, the mean intraoperative PTH decay was 85.1% and 82.3% in the HPTS and HPTPT groups, respectively.

Neck hematoma developed in 10 (1.9%) patients, of whom five required urgent surgical drainage. The remaining five patients were managed clinically. Notably, surgical drains were not applied in any of the procedures. Eight (1.5%) patients developed unilateral vocal fold paralysis (three transient and five definitive). There were no cases of bilateral vocal fold paralysis. One patient had both hematoma and vocal fold paralysis and required surgical drainage and tracheostomy. There were two (0.4%) deaths directly related to the surgery: one occurred during hospitalization after PTX due to sepsis from a pulmonary origin, and the other occurred in a patient who had sudden death 1 month after PTX.

Use of cryopreserved parathyroid tissue was possible in 39 (7.3%) patients. The mean PTH value after 6 months of follow-up in these patients was 22.6 pg/mL (1.6 – 68.0 pg/mL). Only one patient showed some improvement after regrafting during follow-up.

There were only two graft-dependent recurrences during follow-up; both occurred in the HPTS group and were treated with partial graft removal.

DISCUSSION

Overall, parathyroidectomy is a safe surgical procedure. It has a typically low complication rate and is associated with clinical improvement and decreased mortality in patients with hyperparathyroidism (2,8). Despite a reduction in the number of surgical procedures worldwide, which has occurred mainly after the introduction of calcimimetics over the past decade (87,88), surgery still plays a very important role in the management of CKD-MBD. This may be especially true in poor and developing countries, where patients with CKD usually have limited access to the health care system, relying on surgery as the main treatment option (12,89).

Our study has shown that even with limited technical resources, parathyroidectomy can be performed with high success rates. Considering our 32 failures, we had a 94% initial surgical success; taking into account that only seven patients required a second surgery, the overall success was 98.6%. Tominaga et al. (90), in a large series of 1,053 patients, have reported after the initial parathyroidectomy a rate of hyperparathyroidism persistence of 1.4%, in which cases the patients required a second surgery. In a more recent publication, the same authors showed a 1.85% persistence rate among more than 8,000 patients (87).

The surgical success is directly associated with a meticulous identification of all parathyroid glands. Supernumerary glands, ectopic parathyroid, or misinterpretation of other structures as parathyroid glands (*i.e.*, thyroid nodules or lymph nodes) are major causes of surgical failure.

The incidence of supernumerary parathyroid glands is reported to range from 2.5% to 30% (91–95). This broad difference is due to the routine removal of the cervical thymus, advocated by some authors, and the identification of microscopic parathyroid cell remnants, which can occur in up to 45% of the patients (92,95,96).

We do not routinely perform bilateral cervical thymectomy, and for this reason, our rate of supernumerary gland was only 2.3%. Still, we do not encounter higher levels of recurrence in comparison with authors who perform thymectomy routinely, as shown in a previous publication (73).

Ectopic localization of the parathyroid glands is a major concern in parathyroidectomy and is the main reason to perform preoperative imaging. However, it is still controversial whether preoperative imaging can improve surgical outcomes and whether it should be performed routinely prior to every surgery since bilateral neck

dissection and identification of all parathyroid glands is the gold standard in the surgical treatment of hyperparathyroidism related to CKD-MBD (97,98).

In our series, ultrasonography and sestamibi imaging were performed in several different centers all over the country, hindering any statistical analysis. This is probably the reason for only a few localization imaging tests in which all four glands were localized. However, exams performed in specialized centers yield improved results. A recent meta-analysis including 471 patients with CKD-MBD has shown that sestamibi imaging had a 58% sensitivity in detecting hyperplastic glands (98), while other authors have shown that the sensitivity of a combination of ultrasonography and sestamibi imaging ranges from 73% to 93% (97).

Despite the heterogeneity and the poor imaging quality, we were able to locate most parathyroid glands during surgery, including 98.4% and 97.7% in the HPTS and HPTPT groups, respectively. These rates are similar to those reported by other authors (90).

On the other hand, the number of ectopic localized glands was much below that commonly reported in the literature (87,90,99). This probably reflects differences in classification. However, there is no doubt that inferior ectopic glands are usually positioned lower within the thymus, while superior ectopic glands are located posteriorly, close to or behind the esophagus.

Less usual ectopic sites can also occur and usually represent a huge challenge for surgical treatment. In our series, we found 1.5% of mediastinal, 0.8% of intrathyroidal, and 0.3% of high undescended ectopic glands. Only some of these glands had their ectopic location suggested by localization tests prior to the first surgery.

We consider that routine preoperative localization tests are not cost-effective on the first surgery to treat hyperparathyroidism related to CKD-MBD since they have a low probability to change or improve the outcome. Nevertheless, these tests should always be performed after recurrence or an unsuccessful first surgical treatment.

Misidentification of parathyroid for another type of tissue is a complication that has rarely been reported since few centers lack an available pathologist to perform frozen section during surgery (100). Although our surgeries are performed in a tertiary hospital, frozen section is too time-consuming, making it difficult to perform on a regular basis. Even so, we had only five structures that were initially considered to be parathyroid glands but were actually not. However, we strongly recommend the

confirmation of all removed parathyroid by frozen section whenever possible, especially in a low volume center.

Cryopreservation was performed routinely until June 2016. Since evidence from the literature has shown that cryopreserved cell viability decreases over time (96), we adopted a policy of regrafting every patient with sustained hypocalcemia 6 months or more after surgery. During this period, we could perform 39 regrafting of cryopreserved parathyroid tissue (7.5% of the patients). A data analysis has shown that only one patient presented significant clinical improvement (unpublished data).

Despite legal and ethical issues, cryopreservation in our setting has faced enormous logistic and financial challenges. Added to that a small demand for this procedure and limited success, we then chose to interrupt cryopreservation as a routine procedure.

The role of intraoperative PTH in HPTS and HPTPT surgery is not as appealing as it is in primary hyperparathyroidism (101). Measurement of intraoperative PTH is able to indicate whether all hyperfunctional parathyroid tissue has been removed at surgery, notably when the decay is above 80% (72), preventing persistent disease; it can also help identify patients with ectopic or supernumerary glands, or the removal of fewer than four glands (96). Ultimately, it can be helpful in an intraoperative decision to perform or not autologous transplantation. Nevertheless, intraoperative PTH measurement fails in its most important function, *i.e.*, the long-term prediction of both hypoparathyroidism and hyperparathyroidism recurrence (96,101).

Of all 518 surgeries performed during the study period, intraoperative PTH measurement would have prevented five (1%) out of seven reoperation, exactly the five cases in which another tissue was mistaken for a parathyroid gland. The remaining cases were due to fewer than four glands localized. Furthermore, intraoperative PTH measurement would have prevented extended neck dissection in 13 (2.5%) patients with fewer than four localized glands, who presented a decay above 70% and are still being closely followed up.

The complications rates in our study are comparable to those in the literature. Neck hematoma, which occurred in 1.9% of our cases, is reported to occur at a rate of 0.5% to 4.0% (87,90,102). The occurrence of permanent recurrent laryngeal nerve injury has a similar rate in the literature (around 1%) (87,90,102). Only two cases (0.4%) of surgical-related mortality occurred in our study, which is within the reported rates of 0.4 to 3.0% (87,96).

CONCLUSION

Even with the introduction of new medications for the management of hyperparathyroidism related to CKD-MBD, surgery remains a last resource in a considerable number of patients. As shown in the present study, even in the absence of surgical adjuvant techniques, parathyroidectomy can be performed in a safe manner with high rates of surgical success and low rates of complications.

4.2 Resultados referentes ao Método 2

Os resultados do método 2 serão apresentados na forma de artigo científico que está em processo de submissão.

Parathyroidectomy with different numbers of grafted parathyroid fragments for achievement of guideline-recommended PTH target values

INTRODUCTION

Treatment of renal hyperparathyroidism (rHPT) has undergone major changes over the past decade, particularly after the introduction of calcimimetics and new vitamin D analogues(2,8). Nevertheless, parathyroidectomy remains the last resource for patients who fail medical therapy and develop uncontrolled secondary hyperparathyroidism (HPTS).

An important issue regarding surgery for HPTS is that patients usually present low postoperative levels of parathyroid hormone (PTH) and, therefore, fail to achieve the recommended NKF/KDOQI or KDIGO target values for bone and mineral metabolism (8,69,74). This surgically-induced hypoparathyroidism can lead to low-turnover bone disease, which ultimately increases the risk of cardiovascular calcification and death (24,36).

In a previous study, we reported that almost 90% of our patients presented low serum PTH concentrations 1 year after surgery (68). After this finding, we began to select the parathyroid tissue areas for autografting with the aid of a stereomicroscope (76). This technique allows the differentiation of normotrophic areas in the parathyroid (with stromal fat cells) from dysfunctional and hyperplastic tissue areas (without fat

cells). With the improved tissue selection obtained with this technique, we had hoped to improve the quality of the graft and reduce the occurrence of hypoparathyroidism. Unfortunately, in our critically ill patients, the use of the stereomagnifier failed to improve the PTH levels or the rates of postoperative hypoparathyroidism (103).

Based on early experimental studies correlating serum PTH concentrations to the volume of implanted parathyroid tissue (79,80), we reasoned that by increasing the amount of grafted tissue we would be able to improve the function of the graft and increase postoperative PTH levels.

The objective of this study was to analyze whether an increased number of grafted parathyroid tissue fragments would be able to increase the serum PTH concentrations toward the target values recommended by the guidelines.

METHODS

After institutional review board approval, we analyzed the data of 112 patients who underwent parathyroidectomy for treatment of rHPT between December 2010 and June 2016 at *Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini*. The study included only patients with HPTS undergoing dialysis and between the ages of 18 and 70 years.

All patients were evaluated by the same group of nephrologists specialized in renal osteodystrophy, who determined the clinical therapy for the entire cohort. Surgery was only performed when clinical therapy failed. These patients with HPTS were operated on according to the guideline of the Brazilian Nephrology Society, which recommends surgery when serum PTH levels remain persistently above 800 pg/mL in the following settings: (a) hypercalcemia and/or hyperphosphatemia refractory to medical treatment; (b) ectopic calcifications (soft and/or cardiovascular tissues) or calcific uremic arteriolopathy; and (c) progressive bone disease (12).

All patients were operated on by the same surgeon and the procedure of choice in all cases was total parathyroidectomy with presternal intramuscular parathyroid autograft (68).

The parathyroid glands removed were carefully examined for the selection of a parathyroid area (non-nodular region) for transplantation. The selected parathyroid fragment was gently sliced into small pieces measuring approximately 1.0 to 2.0 mm³. We have routinely implanted 30 fragments of parathyroid (68) in similar patients, but

for the purpose of this study, we divided the patients into three groups and implanted 30, 50, or 70 parathyroid fragments.

The removal of fewer than four glands and/or an intraoperative PTH decay below 70% were considered surgical failures, and all patients with these conditions were removed from the analysis (72).

The patients were followed up after surgery and the data regarding laboratory tests and medications doses at 1, 3, 6, 9, and 12 months were collected for further analysis.

Institutional review board approval was obtained at *Plataforma Brasil* under the number CAAE 30650514.4.0000.5505.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using R Core Team (2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL; <https://www.R-project.org/>). Numerical variables are described as mean, minimum and maximum, and standard deviation values. Fisher's exact test was performed to compare categorical data, and the Kruskal-Wallis test was done to verify equality among the three groups and Bonferroni correction was used to compensate the comparison between groups. Statistical significance was considered only with a $p < 0.05$ (α), and a $p < 0.01666$ when the Bonferroni correction was applied.

RESULTS

The cohort of 112 patients included in this study had a mean age of 45.4 years (23 – 70 years) and a slight predominance of males (58.7%). Only 46 patients received an early diagnosis of their kidney disease; these patients were treated for a mean period of 64 months (minimum 0 months, maximum 360 months) prior to initiating dialysis.

Hypertension and glomerulonephritis were the leading causes of the development of chronic kidney disease (CKD) in our cohort and affected 32 (28.6%) and 23 (20.5%) patients, respectively.

For CKD treatment, 17 patients had undergone renal transplantation at a mean 54.9 ± 47.3 months (6 – 168 months) before the parathyroidectomy. All these patients lost their renal graft before undergoing surgery for rHPT and, for this reason, were on

hemodialysis at the time of the surgery. The mean duration of dialysis in the entire cohort was 102.2 ± 50.1 months (8 – 300 months). There were no patients on peritoneal dialysis. Mean preoperative PTH was 1647.6 (372.1 – 4781) pg/mL (normal range 15 – 68.2 pg/mL).

Overall, 31 patients received 30 fragments, 57 received 50 fragments, and 24 received 70 fragments.

The mean PTH levels differed in all groups at 6 months of follow-up. The patients who received 70 fragments had the highest PTH values, while the group receiving 30 fragments had the lowest values (Kruskal-Wallis test $p < 0.01666$). A significant difference 9 months after surgery was observed only between the groups receiving 70 and 30 fragments ($p < 0.01666$), while the groups receiving 50 and 30 fragments showed a trend toward a significant difference ($p = 0.04$) (Figure 4).

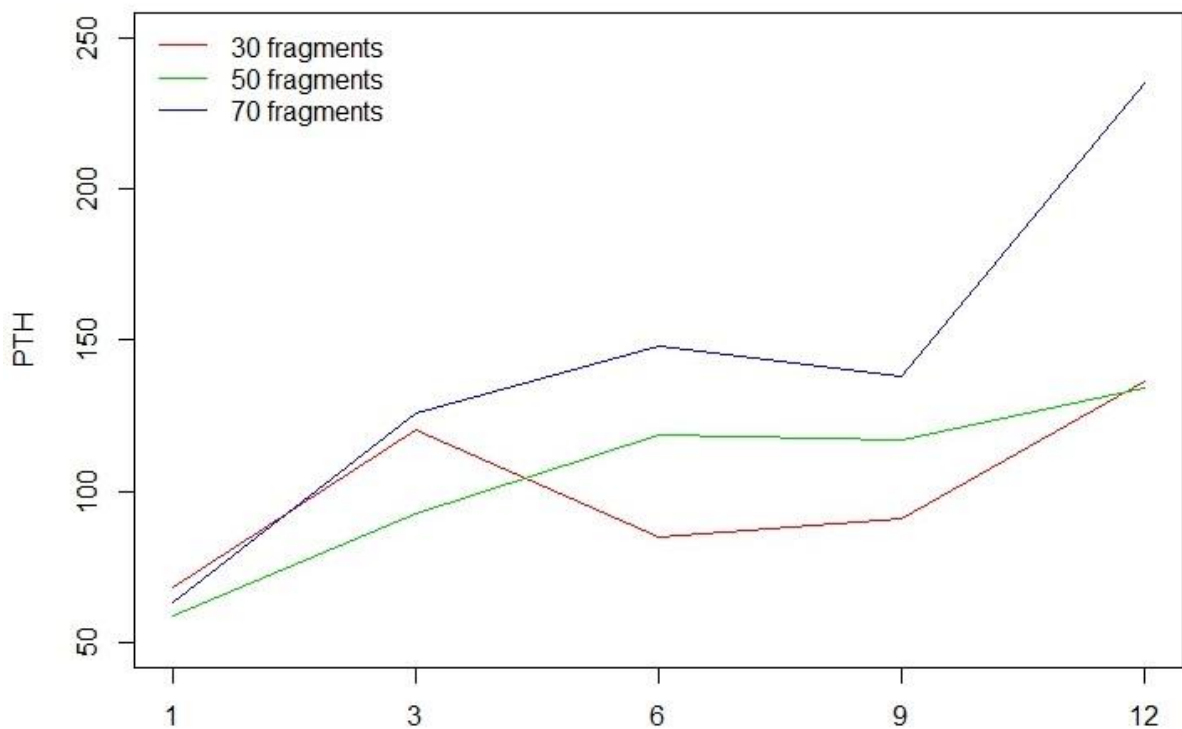


Figure 4: Mean PTH levels (in pg/mL, vertical axis) over time (in months, horizontal axis) in all three groups.

At the end of the first year of follow up, the mean PTH value in patients who received 70 fragments was almost twice as high as that in the other two groups. However, the high standard deviation in the mean PTH value ($SD = 305$) and the small number of patients in this 70-fragments group prevented any statistical difference (table 4).

Table 4: Mean PTH values during follow-up

Time	30 fragments	50 fragments	70 fragments	p values
1 month	68.39	59.15	63.40	0.066
3 months	120.08	92.41	125.25	0.787
6 months	84.76	118.83	147.95	0.007
9 months	90.94	116.87	138.07	0.028
12 months	136.3	134.08	234.66	0.167

Reference: PTH values are shown in pg/mL. The Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction was applied to verify equality among the three groups ($p < 0.01666$).

Regarding the achievement of the KDIGO target values for PTH levels in CKD patients at 1 year after surgery, hypoparathyroidism occurred in 66.6% of the patients in the 30-fragment group, in 70% of those in the 50-fragment group, and in 53.8% of those in the 70-fragment group. Fisher's exact test showed no difference between these values ($p=0.49$). The remaining target values of each group are shown in Figure 5.

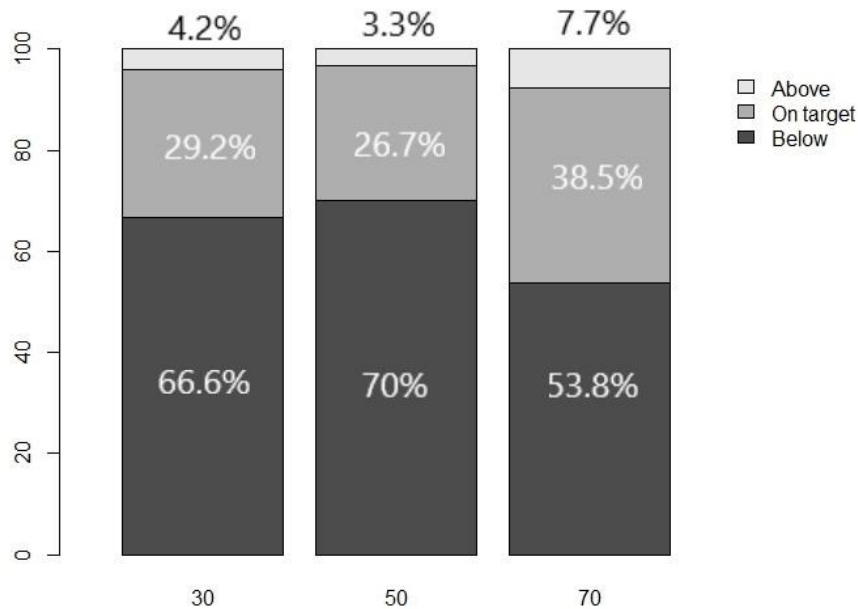


Figure 5: Bar graph showing the distribution of the patients divided by the number of fragments in accordance to KDIGO target values 12 months after surgery.

The distribution of patients with hypoparathyroidism and very low PTH values (PTH < 68 pg/mL) are shown in table 5. At 6 months there were statistical difference between all groups, but at 9 months there were only difference between the 30 and the 70 fragments groups.

Table 5 Distribution of patients with PTH below 68 pg/mL.

Groups	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months
Entire cohort	73.04%	52.73%	50.00%	48.10%	36.23%
P value	0.56	0.36	0.01	0.01	0.18
30 fragments	74.19%	61.29%	73.08%	70.83%	45.83%
50 fragments	73.68%	47.17%	42.22%	42.85%	36.66%
70 fragments	66,66%	50.00%	35.00%	27.77%	23.08%

The analysis of variables across the groups also showed that requirement of vitamin D analogue replacement were different among groups at 1 (p=0,02), 3 (p=0,004) and 6 (p=0,002) months. The 30-fragments group needed more medication than the other two groups. Nevertheless at 9 and 12 months there were no statistical difference (p=0,067 and p=0,19, respectively).

DISCUSSION

Our study was unable to demonstrate that an increase in the number of transplanted parathyroid tissue fragments could significantly increase the serum levels of PTH 1 year after parathyroidectomy in patients with rHPT. However, the group of patients receiving 70 fragments presented a tendency toward higher PTH levels, reduced rate of postoperative hypoparathyroidism, and decreased requirement of vitamin D replacement at the first months of follow-up.

Several observational studies have provided information to establish practical guidelines for the management of patients with CKD and mineral and bone disorder (2,8). These guidelines recommend a target range for levels of PTH, total serum calcium, and serum phosphate based mainly on long-term mortality in patients undergoing hemodialysis (27,104). The levels have been set by the KDOQI guideline at 150 – 300 pg/mL, while a wider range at 2 – 9 times the normal upper limit of the assay has been determined by the KDIGO. Despite the range of these levels being so

broad, some authors have reported difficulties in achieving them after parathyroidectomy. Kovacevic et al. (74) reported that more than two-thirds of their patients were below the target range, while Mazzaferro et al. (69) demonstrated that only 9.1% of their patients were within the target range 1 year after parathyroidectomy.

A longer study by Fotheringham et al. (40), with a 5-year follow-up after parathyroidectomy, reported that 52.3% of the patients were below the target range at the end of the study, and that the group with the lowest PTH level had the lowest adjusted survival rate. Low survival rates have also been observed in a large series of more than 11,000 patients published by Floege et al. (36). In their study, patients with PTH levels outside the target range had a greater risk of death compared with those within the target range. Despite the group with higher PTH levels having a 2-fold increased mortality risk (which is well documented in the literature), the group with lower PTH levels had a 50% greater mortality risk, yielding a U-shaped survival rate curve to that cohort.

Despite the lack of statistical significance, at the end of follow-up period, patients allocated at the 70-fragments group had the smallest rate of hypoparathyroidism (53.8% against 66.6% and 70% of 30 and 50-fragments groups, respectively). Furthermore, considering only hypoparathyroidism patients exclusively with very low PTH values ($PTH < 68\text{pg/mL}$) the 70-fragments group had also the smallest rate (23% to 45% and 35% of 30 and 50-fragments groups, respectively)

The observed increased mortality risk associated with low PTH levels may, at least in part, be related to the progression of vascular calcification that occurs after parathyroidectomy, due to a shift from a high to a low bone turnover disease (24). Adynamic bone disease and impaired buffering of serum calcium concentrations are clinical concerns that can also be related to this increased mortality risk (40).

Our study showed that patients receiving more fragments had the lowest requirement of vitamin D analogue replacement, despite requiring the same amount of oral calcium replacement, at least at the first 6 months. Other authors have reported similar findings, in which patients with higher PTH levels required less vitamin D replacement (40). These could be explained, at least in part, by the shift from high to low bone turnover that usually takes places at sixth month after surgery (24).

Although the use of vitamin D is widely recommended by the guidelines (2,8), some authors advocate a more restricted use of this compound due to its potential risk in increasing vascular calcification (105,106), particularly at a supraphysiologic dose.

For this reason, a decrease in the requirement of vitamin D replacement could ultimately reduce cardiovascular mortality.

Since our first series of patients presented an almost 90% rate of postsurgical hypoparathyroidism (68), we made a sequential effort over time to improve graft function and increase PTH levels after surgery. At first, we attempted at improving the quality of the graft by selecting the tissue with the aid of a stereomicroscope. Although the adoption of this technique was able to decrease graft-related recurrence, it was unable to increase the patients' serum PTH levels to the target range (103). Our following step was to increase the number of implanted parathyroid fragments in an attempt to enhance graft function and increase PTH serum levels. The few studies that have compared the use of different numbers of grafted parathyroid tissue have been successful in obtaining higher PTH levels (79,80).

A recent study of patients treated for rHPT comparing subtotal versus total parathyroidectomy with 45 or 90 implanted fragments was unable to find any difference regarding postoperative PTH levels using these different approaches (81). Although the concept seems logical, an increment in the amount of grafted tissue by itself is not enough to increase the levels of PTH to the target range.

The promising start observed in our study followed later by an alignment of the PTH values across all groups might have been due to the area of contact between the graft fragments and the muscle surface. It is possible that a change in grafting technique involving an expansion of the contact surface, or even using more than one grafting site may be required for achievement of higher PTH values. Another important issue was the severity of rHPT observed in our cohort and the low quality of parathyroid tissue for grafting.

An important limitation of our study was the short follow-up time after surgery and the small number of patients in each group, which may have been the reason for the lack of significant differences between PTH levels among groups. Despite that, our results show a clear trend toward higher PTH values in patients who received 70 fragments, which we deemed to be a promising result.

5 DISCUSSÃO

A somatória da análise dos resultados dos estudos mostra uma importante informação que, mesmo não sendo original, deve sempre ser ressaltada: a PTX é uma cirurgia segura, apresenta baixa morbimortalidade e determina uma melhora marcante dos parâmetros metabólicos dos pacientes com HPT relacionado a DRC.

E, associando tudo isso, a significativa melhora da qualidade de vida e a diminuição da mortalidade geral (2,8,27,36–39,107), faz da cirurgia uma imprescindível etapa do tratamento do HPTS nos pacientes com indicação.

Como apresentado previamente, o cenário brasileiro apresenta uma estimativa alarmante da quantidade de pacientes com HPT relacionado a DRC. Em 2011 o censo sugeriu que seriam cerca de 10 mil pacientes com indicação cirúrgica (12). Isso sem levar em consideração os transplantados renais com necessidade semelhantes.

E mesmo com a recente incorporação do calcimimético no rol de medicações disponíveis aos pacientes do SUS, a PTX ainda é a opção de escolha para pacientes com HPT grave e naqueles com falha do tratamento medicamentoso (12,34).

Os poucos centros especializados para o tratamento do HPTS e HPTPT do país estão muito longe de resolverem a demanda cirúrgica, e o surgimento de novos centros requer grande investimento financeiro.

É justamente neste contexto que a redução da complexidade do manejo cirúrgico pode ajudar a otimizar o fluxo do tratamento destes pacientes, tornando possível a realização da cirurgia em centros menos equipados tecnologicamente.

Essa diminuição da complexidade pode ser conseguida através do uso mais racional de exames de imagem (como a cintilografia de paratireoides, por exemplo) e através da limitação à utilização de algumas tecnologias adjuvantes à cirurgia como: a dosagem de PTHio, a congelação intraoperatória, da monitorização da função dos nervos laríngeos inferiores e, principalmente, da criopreservação.

No entanto, a limitação ao uso destas tecnologias não poderia estar associada ao aumento das taxas de complicações e/ou a queda da taxa de sucesso cirúrgico, pois isto impediria sua reprodução em termos nacionais.

E é por essa perspectiva que as cirurgias realizadas no HTEJZ-HB são importantes. Apesar de ser um centro especializado em cirurgias de alta

complexidade para pacientes do SUS, o hospital tem mínimo acesso as tecnologias associadas especificamente a PTX.

De todas, a criopreservação é sem dúvida a tecnologia mais dispendiosa financeiramente e complexa eticamente. Foi padronizada já nos estudos de Wells (53), e acabou incorporada como técnica necessária a realização da cirurgia do paciente com insuficiência renal.

No entanto, com a progressiva evolução do tratamento cirúrgico a criopreservação passou a ser questionada em muitos centros, principalmente em função do seu elevado custo e da sua baixa demanda (58,108). Além do mais, no momento em que seria mais indicada, que seriam vários meses após a cirurgia inicial, há uma diminuição da viabilidade do tecido preservado (96), o que limita ainda mais sua efetiva utilização.

Neste estudo o resultado não foi diferente. E mesmo com a adoção de um protocolo de utilização do tecido criopreservado de maneira precoce na evolução pós-operatória, em apenas 39 pacientes foi possível utilizar o tecido preservado. E desses, apenas 1 apresentou melhora dos níveis de PTH após o procedimento.

Outro fator importante de interferência na criopreservação foi o seu método de execução no HTEJZ-HB. A manutenção do material apenas refrigerado em meio de transporte após a cirurgia, com a efetiva criopreservação realizada apenas no dia seguinte à cirurgia, pode ter comprometido a viabilidade do tecido. Por todas essas razões, a criopreservação foi descontinuada no serviço a partir de meados de 2016.

O PTHio é muito utilizado na prática do tratamento cirúrgico do HPTS e do HPTPT, no entanto, não apresenta a mesma importância e valor prognóstico, em termos de resolução a longo prazo, que na cirurgia do HPTP (72,101). O PTHio foi coletado, mas não influenciou a decisão cirúrgica em nenhum dos nossos pacientes, uma vez que seu resultado apenas era obtido após o término da cirurgia. Em nosso estudo, o PTHio teria influenciado o andamento da cirurgia em apenas 1% dos pacientes, evidenciando, a persistência de tecido hipersecretor e a necessidade de se ampliar a exploração cirúrgica.

Essa restrita capacidade do PTHio em alterar o andamento da cirurgia, não justifica a aquisição de equipamento específico para sua dosagem durante o ato cirúrgico. Como alternativa ao PTHio pode-se coletar um PTH pela rotina laboratorial no dia seguinte à cirurgia (109). Esse PTH do dia seguinte, apesar de não substituir o exame intraoperatório, possibilita identificar falhas cirúrgicas e ajustar a reposição

de cálcio precocemente na evolução pós-operatória, e ainda auxilia na interpretação da evolução dos valores do PTH, mais tardiamente.

Em tempo, a associação de indicações para a utilização do PTHio pode sim justificar sua aquisição. Se somarmos aos pacientes renais crônicos a sua utilização nos paciente submetidos a tireoidectomia, para predição de hipocalcemia (110), e nos pacientes com HPTP, o PTHio terá indicação de utilização mais ampla e frequente, possivelmente reduzindo custos e justificando sua implementação.

De todas as tecnologias a congelação intraoperatória é, sem dúvida, a que apresenta menos restrições a sua utilização, necessita de equipamentos e um patologista qualificado, o que frequentemente já está estruturado nos serviços com capacidade de realização de cirurgias. Em nosso estudo, da mesma forma que o PTHio, a congelação teria sido determinante em poucos pacientes (cerca de 1% dos casos). No entanto, esse resultado pode ter um viés em função do alto fluxo de cirurgias do nosso serviço, que torna a prática de diferenciar macroscopicamente as estruturas mais corriqueiras para o cirurgião e exige menor atuação do patologista. Assim, por ser mais acessível a maioria dos serviços e por apresentar o potencial de auxiliar o cirurgião, principalmente aquele com menos prática, na correta identificação da PT, recomendamos uma utilização mais liberal da congelação.

Em relação a monitorização dos nervos laríngeos inferiores, não existe estudo específico para a PTX relacionada a DRC e podemos apenas extrapolar dados de estudos de tireoidectomia e de HPTP (111). Em linhas gerais a monitorização pode auxiliar na identificação do nervo durante o procedimento, mas por si só não evita sua lesão.

A monitorização não foi utilizada em nenhuma cirurgia e a taxa de paralisia temporária de 1,5% e definitiva de 1% é comparável a literatura (87,90,102). Dessa forma, seguimos a orientação da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço que recomenda a utilização da monitorização em casos selecionados, onde exista um risco aumentado de lesão dos nervos (nas reoperações, por exemplo). Hematoma e óbito, duas das complicações mais temidas, também ocorreram de maneira similar à literatura.

Os exames de imagem pré-operatórios representam outro importante ponto de discussão. O ultrassom é bastante acessível à maioria dos serviços com condições de realizarem a PTX, podendo ser feito tanto pelo radiologista, como pelo cirurgião.

Objetivamente, uma grande vantagem do ultrassom é a sua capacidade de avaliação da glândula tireoide em conjunto com a avaliação das PTs, uma vez que esse grupo de pacientes apresenta elevada prevalência de patologias tireoidianas associadas (pode chegar a acometer até 12% desses pacientes) (112,113).

Já a sensibilidade individual do ultrassom em identificar corretamente as PTs, nos pacientes com DRC, pode variar de 40 e 90% (97,113,114). Essa grande diferença nos estudos dá-se por critérios distintos de classificação da topografia das PTs e pela frequente presença de variação em sua posição anatômica. Sabidamente, glândulas mediastinais e retroesofágicas são particularmente difíceis de serem identificadas pelo ultrassom.

O MIBI isoladamente também apresenta problemas similares aos mencionados acima, e os estudos também relatam valores amplos de sensibilidade (97,113,114). Além do mais, é importante mencionar que a minoria dos estudos correlaciona esses achados com a correta identificação das glândulas durante a cirurgia, ou seja, esses valores podem, na prática, ser ainda menores.

É fato que a acurácia dos exames localizatórios melhora muito quando utilizados de forma sinérgica e complementar, com resultados maiores de 90% na identificação das glândulas (115). No entanto, esse fato acaba dificultado sua aplicação rotineira, pois apesar do ultrassom ser um exame bem acessível a maioria dos serviços, o MIBI, que está limitado aos grandes centros, não o é.

E mesmo sendo essa dificuldade de acesso ao MIBI solucionável, a capacidade dos exames localizatórios em identificar glândulas ectópicas e supranumerárias é limitada. E uma vez que o sucesso do tratamento cirúrgico está intimamente relacionado a correta identificação de todas as PTs, os exames localizatórios poderão falhar justamente na situação em que são mais necessários.

Em nossa coorte por exemplo, nenhum exame de imagem foi capaz de demonstrar a existência de glândulas supranumerárias, algo que já havíamos relatado em publicação prévia (73). Já a capacidade de identificar glândulas ectópicas é discretamente melhor, mas ainda assim ruim. O ultrassom identificou apenas 19,8% e o MIBI 26,4% de todas as PTs consideradas ectópicas durante a cirurgia (73).

Os resultados iniciais do tratamento cirúrgico, mesmo com limitado acesso a tecnologias relacionadas ao cenário do HPT, apresentam resultados excelentes e comparáveis a literatura atual. Nosso estudo com 518 pacientes apresentou 94% de sucesso cirúrgico inicial. Desses 6% de falha, que representam 32 pacientes, apenas

7 evoluíram com nova indicação formal de cirurgia e 25 estão estáveis com medicação e, por enquanto, não necessitam de novo procedimento. Assim, em última análise, a primeira cirurgia auxiliou positivamente 98,6% dos pacientes.

O hematoma, a complicação mais comum, ocorreu em 1,9% dos pacientes. Alterações da função do nervo laríngeo ocorreram em 1,5% de maneira temporária e 1% de maneira definitiva. Apesar da gravidade geral dos pacientes, apenas 0,4% de mortalidade está relacionada à cirurgia. Todos esses valores são comparáveis a literatura nacional e internacional e, portanto, o uso limitado das tecnologias não implicou em maiores taxas de complicações (90,116).

A análise consensual das informações reunidas e discutidas nesses últimos parágrafos não tem por objetivo reduzir a importância dessas tecnologias adjuvantes, mas apenas de criar um entendimento que a cirurgia é perfeitamente possível e igualmente eficiente, mesmo na ausência delas. Mas que, sempre que possível, podem ser utilizadas.

É altamente compreensível que médicos menos habituados a cirurgia para tratamento do HPT relacionado a DRC imputem grande relevância as informações que essas tecnologias adjuvantes proporcionam. E como não estão disponíveis rotineiramente, sua ausência acaba restringindo a realização da própria cirurgia.

Este estudo possibilita entender que as tecnologias são ferramentas que auxiliam o cirurgião na tomada de decisão, e não representam uma garantia de sucesso. Falhas cirúrgicas sempre existirão, com ou sem tecnologias e nenhuma delas é capaz, pelo menos até os dias de hoje, de substituir a experiência e o bom senso.

Além do mais, o estudo vem ao encontro com a atual proposta da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e da Sociedade Brasileira de Nefrologia em incentivar, em âmbito nacional, a participação dos profissionais de saúde no tratamento cirúrgico do HPTS, e porque não, dar respaldo científico a todos os colegas em relação a segurança e efetividade da cirurgia neste cenário.

E a partir deste momento, que se entende a cirurgia não apenas como necessária, mas altamente factível na realidade brasileira, pode-se prosseguir a discussão no sentido de aprimorar os níveis pós-operatórios de PTH na tentativa de melhorar a evolução clínica pós-operatória.

A partir dos anos 2000, várias sociedades de nefrologia por todo o mundo passaram a publicar e a adotar diferentes consensos, visando padronizar o manejo

clínico dos pacientes com DMO-DRC (2,8,96,117). Esses variados consensos visam a adaptar o tratamento às realidades político-econômicas de cada região.

E apesar de não terem sido originalmente concebidos para pacientes submetidos a PTX, seus parâmetros são utilizados como alvo, exigindo da cirurgia uma funcionalidade metabólica, não bastando mais apenas a resolução do HPT.

No Brasil temos o protocolo de diretrizes terapêuticas da Sociedade Brasileira de Nefrologia (25) que segue a recomendação do KDIGO em manter o PTH dentro de uma faixa entre duas a nove vezes o limite superior do método (2). Os motivos para se almejar essa estreita faixa já foram discutidos anteriormente e estão relacionados a mortalidade, sendo que tanto valores acima como abaixo da faixa estão relacionados a mortalidade aumentada (36,40).

Uma importante questão é que estes consensos não levaram em consideração apenas pacientes submetidos a PTX, mas sim todos os pacientes em diálise, tendo ele sido operado ou não. Assim, acabamos importando as informações para os pacientes operados, o que pode não estar totalmente correto.

Vale lembrar que a maior dificuldade da PTX é de atingir, no pós-operatório, o valor mínimo de PTH, sendo que a maioria dos autores relata que entre 50 a 90% dos pacientes operados mantém PTH abaixo do recomendado (40,69,74,118).

Em publicação prévia, observou-se que a maioria dos pacientes mantinham-se com PTH baixo (68) e isso suscitou a busca por técnicas que pudessem aumentar o valor sérico do PTH. O passo subsequente foi o uso do estereomicroscópio, como o objetivo de melhorar a qualidade do enxerto (103) e atualmente, com o aumento do número de fragmentos do autoenxerto.

E por esse motivo optou-se pela comparação dos pacientes deste estudo com os valores sugeridos apenas pelo KDIGO. Uma vez que o limite inferior do KDIGO e KDOQI são bastante similares (136 pg/mL para o KDIGO e 150 pg/mL para o KDOQI), a comparação pelos dois consensos resultaria na apresentação redundante de dados.

A variação do número de fragmentos de PTs enxertados com o objetivo de obter diferentes valores de PTH não é uma hipótese totalmente nova. Logo após as publicações dos estudos de Wells sobre o autoenxerto, Burnett et al em 1977 (80) publicou um estudo utilizando a metade da quantidade de tecido no enxerto comparado à Wells. Os autores deste trabalho buscavam entender qual seria o volume ideal de tecido de PTs que deveria ser enxertado, e já discutiram a hipótese

de que, o maior volume de fragmentos estaria relacionado a obtenção mais rápida dos valores de homeostase do PTH sem, no entanto, testá-la.

Após essas publicações iniciais, o autoenxerto ganhou notória aceitação e passou a ser utilizado rotineiramente na prática médica. Os estudos subsequentes a essa época buscaram estudar a fisiopatologia do funcionamento do enxerto e focaram suas tentativas na solução dos problemas clínicos relacionados ao mal funcionamento do enxerto, em especial, o hipoparatiroidismo que sucedia o enxerto de PTs normais após a tireoidectomia e a recidiva do hiperparatiroidismo após o enxerto de PTs hiperplasiadas nos pacientes com HPTS (50,119).

No entanto, apenas em 1995, em um estudo experimental com enxerto de PTs humana em ratos, é que a hipótese a respeito do volume de tecido enxertado foi testada (119). Nele, os animais receberam entre 1 e 8 fragmentos de PTs e os resultados mostraram que quanto maior a quantidade de fragmentos enxertados maiores eram os níveis séricos de PTH obtidos.

Apesar de toda essa evidência, nos anos seguintes os estudos limitaram suas análises na comparação entre a PTXT+AE e a PTX subtotal, mas, no entanto, sem nenhuma alteração efetiva da técnica do enxerto, no que tange o número de fragmentos. Ademais, o surgimento do calcimimético acabou desviando ainda mais o foco dos estudos do tratamento cirúrgico, fazendo a técnica operatória do enxerto permanecer praticamente inalterada até os dias atuais.

Como é sempre muito importante ressaltar, o Brasil apresenta condições socioeconômicas específicas, e a cirurgia ainda apresenta um papel importante no tratamento do HPTS de grande parcela dos pacientes. Sendo assim, os valores persistentemente baixos de PTH após a PTX colocam essa grande parcela de pacientes em uma situação de risco aumentado de mortalidade.

Recentemente um trabalho realizado aqui no Brasil e publicado em 2017 (81) analisou 3 diferentes técnicas cirúrgicas: a PTX subtotal, a PTXT+AE com 45 fragmentos e a PTXT+AE com 90 fragmentos. Este estudo contou com 49 pacientes no total e além da técnica cirúrgica foram analisadas características imuno-histoquímicas do tecido das PTs enxertadas. O objetivo foi avaliar se diferenças teciduais ou de técnica operatória, resultariam em valores distintos de PTH com 12 meses de seguimento. À semelhança de nosso estudo, este trabalho também não conseguiu demonstrar diferença estatística entre os valores médios de PTH em função da quantidade de fragmentos enxertada.

No entanto, nosso estudo permite algumas considerações relevantes. A partir do 3º mês de pós-operatório e até o final do seguimento, o grupo com 70 fragmentos apresenta a média do PTH sempre maior que os outros dois grupos. Com 6 meses de seguimento, a média do PTH dos grupos com 50 e 70 fragmentos é maior estatisticamente que o grupo de 30. Já com 9 meses, só existe diferença entre o grupo de 70 e 30 fragmentos, sendo o PTH do primeiro maior. Com 12 meses de seguimento, apesar do PTH do grupo 70 fragmentos ser da ordem de 234 pg/mL contra 136 e 134 pg/mL no grupo com 30 e 50 fragmentos, respectivamente, não houve diferença estatística entre os grupos.

Esses resultados demonstram algumas possibilidades: a primeira, e mais óbvia, é que aumentar o número de fragmentos, por si só, não é capaz de aumentar o valor do PTH. Apesar dos estudos iniciais demonstrarem o contrário.

Uma hipótese para essa divergência pode ser a qualidade ruim do tecido glandular disponível para enxerto em nossos pacientes, muito em função do grau avançado da evolução do HPTS (PTH médio antes da cirurgia 1.647,6 pg/mL), que dá origem a enxertos que até produzem PTH, porém desprovidos de qualquer resposta frente as necessidades metabólicas dos pacientes. Uma outra hipótese poderia ser uma incompatibilidade entre conteúdo e continente. Eventualmente, o aumento do número de fragmentos em loja única pode não ter efetivamente ampliado a superfície de contato entre o tecido muscular e os fragmentos de PTs, que permaneceram aglomerados em uma posição mais central. Apesar de estudo comparando as técnicas de enxerto em múltiplas lojas e loja única não ter mostrado diferença em relação ao valor do PTH obtido (120), o aumento substancial do número de fragmentos pode necessitar de maior área de contato e, eventualmente, maior número de lojas.

A segunda possibilidade para a ausência de diferença estatística entre os grupos, é o baixo número de indivíduos da série. Essa possibilidade fica particularmente evidente no grupo de 70 fragmentos que, em conjunto com um elevado desvio padrão da média do PTH (cerca de 305 pg/mL), podem ter interferido na análise estatística. Além disso, o relativo curto período de seguimento com apenas 12 meses, que apesar de ser um enorme desafio e exigir muito de equipe médica e dos pacientes, é relativamente pouco tempo de evolução frente as grandes alterações metabólicas que ocorrem, e pode não representar um tempo ideal para análise deste tipo de resultados.

Como o valor do PTH foi semelhante nos 3 grupos, é esperado observar que também não haja diferença estatística entre os grupos quanto a sua classificação frente aos valores sugeridos pelo KDIGO. Com 12 meses de seguimento, 66,6% dos pacientes do grupo 30 fragmentos foram classificados com estando em hipoparatireoidismo, o que também ocorreu em 70% dos pacientes do grupo de 50 fragmentos e 53,8% dos pacientes do grupo de 70 fragmentos.

Especificamente em relação aos pacientes em hipoparatireoidismo e naqueles com PTH muito abaixo da faixa-alvo ($PTH < 68 \text{ pg/mL}$), que justamente apresentam maiores taxas de mortalidade (36–38,40), os grupos também foram semelhantes estatisticamente ao final do período de seguimento. Todavia, o grupo de 70 fragmentos apresentou menores taxas já a partir do 6º mês. Ao final dos 12 meses, apenas 23% dos pacientes classificados como hipoparatireoidismo apresentavam $PTH < 68 \text{ pg/mL}$ no grupo de 70 fragmentos, contra 45,8% e 36,6% nos grupos com 30 e 50 fragmentos, respectivamente.

Novamente, apesar de o grupo de 70 fragmentos apresentar maiores níveis de PTH e menores níveis de hipoparatireoidismo, esses valores não tiveram diferença estatística.

Com relação a quantidade de medicação utilizada pelos pacientes, não há diferença entre os grupos em relação a quantidade de reposição de cálcio, mas existe sim em relação a quantidade de calcitriol. O grupo com 30 fragmentos recebeu mais calcitriol que os outros 2 grupos nos primeiros 6 meses de seguimento. A partir de 9 meses, não há mais diferença entre os grupos.

Como já discutido, os primeiros 6 meses após a cirurgia, são marcados pela maior necessidade de reposição de cálcio e calcitriol, sendo que após esse período, talvez em função de valores baixos de PTH, a doença de alto remodelamento passa a ser de baixo remodelamento ou até de adinamia óssea (24). Isso pode explicar o alinhamento entre as doses de medicação após esse período. Com a maior parte dos pacientes evoluindo para doença óssea adinâmica, as necessidades de reposição oral de medicações tendem a ser similares.

No entanto, há de se levar em consideração, a menor necessidade de calcitriol nos primeiros 6 meses dos grupos com 50 e 70 fragmentos, que foram justamente os grupos que apresentaram PTH mais elevado (apesar da falta de diferença estatística).

6 CONCLUSÃO

Em relação aos objetivos do estudo 1: avaliar o resultado cirúrgico inicial em coorte de pacientes tratados cirurgicamente por HPT relacionado a DRC com limitado acesso a tecnologias adjuvantes.

Independente da possibilidade de utilização de novas medicações para o manejo clínico do HPT relacionado à DRC, a cirurgia ainda permanece como opção para uma parcela significativa dos pacientes.

Nosso estudo mostrou que, em um cenário com restrição de acesso a tecnologias adjuvantes, a cirurgia pode ser realizada de forma segura e apresenta taxas de sucesso e de complicação, comparáveis a literatura.

Em relação aos objetivos do estudo 2: avaliar se o aumento do número de fragmentos enxertados é capaz de otimizar os valores séricos de PTH, aproximando-os dos valores sugeridos pelos consensos internacionais.

A utilização de 30, 50 ou 70 fragmentos em seguimento clínico pós-operatório de 12 meses não se mostrou capaz em aumentar os valores de PTH e não mudou a quantidade de pacientes classificados segundo valores alvo do KDIGO. Apesar da ausência de significância estatística, houve uma tendência no grupo com 70 fragmentos a maiores valores de PTH e menores taxas de hipoparatiroidismo quando comparados aos outros grupos.

Não houve nenhuma diferença em termos de quantidade de reposição de cálcio oral entre os grupos. A reposição de calcitriol foi menor nos primeiros 6 meses apenas no grupo com 70 fragmentos quando comparado aos outros dois grupos.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism - A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism . Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(6):406–24.
2. Group KDIGO (KDIGO) C-MW. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;(113):S1-130.
3. Costa TM, Paganoto M, Radominski RB, Borba VZ. Impact of deficient nutrition in bone mass after bariatric surgery. Arq Bras Cir Dig. 2016;29(1):38–42.
4. Lima CA, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. World J Gastrointest Pathophysiol. 2015;6(4):210–8.
5. Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, et al. The Changing Landscape of Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, “What’s New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism.” J Am Coll Surg. 2016;
6. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. J Am Soc Nephrol. 2001;12(6):1315–25.
7. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. Kidney Int. 2004;66(4):1310–4.
8. Foundation NK. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884–930.
9. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and

- disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
10. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31–8.
 11. Liao HW, Hung PH, Hsiao CY, Liou HH, Lin HS, Huang TH, et al. Relationship between Fibroblast Growth Factor 23 and Biochemical and Bone Histomorphometric Alterations in a Chronic Kidney Disease Rat Model Undergoing Parathyroidectomy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133278.
 12. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JE, Neves CL, Sampaio E. A, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):457–62.
 13. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(6):809–13.
 14. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(5):663–79.
 15. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56(3):572–81.
 16. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Baron R, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology.* 1998;139(10):4391–6.
 17. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1997;51(1):328–36.

18. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1996;5(4):336–41.
19. Akalin N, Okuturlar Y, Harmankaya O, Gedikbaşı A, Sezıklı S, Koçak Yücel S, et al. Prognostic importance of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients. *Int J Nephrol*. 2014;2014:602034.
20. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92(1):131–55.
21. Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transpl*. 2010;25(3):993–7.
22. Biggar P, Fung SK, Ketteler M. Treatment of phosphate retention: The earlier the better? *Kidney Res Clin Pr*. 2014;33(1):3–8.
23. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2002;62(2):367–74.
24. Hernandez FR, Canziani MEF, Barreto FC, Santos RO, Moreira VDM, Rochitte CE, et al. The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemodialysis patients: A 12-month followup study. *PLoS One*. 2017;12(4):1–10.
25. Custódio MR, Canziani MEF, Moysés RMA, Barreto FC, Neves CL, de Oliveira RB, et al. [Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease]. *J Bras Nefrol*. 2013;35(4):308–22.
26. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): Rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007/08/16. 2007;2(5):898–905.

27. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519–30.
28. Ureña P, Fouque D, Brunet P, Touam M, Réglier JC. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients in real-world clinical practice - the ECHO observational study: French experience. *Nephrol Ther.* 2012;8(7):527–33.
29. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Hear Assoc.* 2014/11/17. 2014;3(6):e001363.
30. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;1–18.
31. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GF. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006254.
32. Akizawa T, Kurita N, Mizobuchi M, Fukagawa M, Onishi Y, Yamaguchi T, et al. PTH-dependence of the effectiveness of cinacalcet in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2016;6:19612.
33. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(2):262–71.
34. Araujo D, Amaral L, Guersoni AC, Carvalho A, Kahrol C, Montenegro F, et al. Custos do tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, com cinacalcete ou paratireoidectomia, para pacientes não controlados com a terapia clínica convencional sob a perspectiva do Sistema

- Único de Saúde. J Bras Econ da Saúde. 2017;9(1):54–61.
35. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Ther Apher Dial. 2013;17(3):247–88.
 36. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, De Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. Nephrol Dial Transplant. 2010/04/25. 2011;26(6):1948–55.
 37. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 Years of prospective observation. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1351–7.
 38. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int. 2006;70(4):771–80.
 39. Iwamoto N, Sato N, Nishida M, Hashimoto T, Kobayashi H, Yamazaki S, et al. Low parathyroid hormone levels after parathyroidectomy reduce cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2016;20(5):808–14.
 40. Fotheringham J, Balasubramanian SP, Harrison B, Wilkie M. Post-parathyroidectomy parathyroid hormone levels: The impact on patient survival - A single-centre study in a stage 5 chronic kidney disease population. Nephron - Clin Pract. 2011;119(2):113–20.
 41. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(5):1281–7.
 42. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, et al. Characteristics of Persistent Hyperparathyroidism after Renal Transplantation.

- World J Surg. 2016;40(3):600–6.
43. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatias AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2017;38(5):630–5.
 44. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, Hoorn EJ, van Eijck CHJ, van Ginhoven TM. Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2017;104(7):804–13.
 45. Gueiros APS, Neves CL, Sampaio EDA, et al. Guidelines for bone and mineral disorders after kidney transplantation. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):37–41.
 46. Conzo G, Perna AF, Savica V, Palazzo A, Della Pietra C, Ingrosso D, et al. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC Surg*. 2013;13 Suppl 2:S4.
 47. Fassbinder W, Brunner FP, Brynner H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transpl*. 1991;6 Suppl 1:5–35.
 48. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Yang TL, Chen HH, Wu CJ, et al. Parathyroidectomy improves symptomatology and quality of life in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2014;155(2):320–8.
 49. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhães LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(8):e68870.
 50. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: A randomized trial. *World J Surg*. 1991;15(6):745–50.
 51. Stambury SW, Lumb GA, Nicholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy

- for renal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1960;1(7128):793–9.
52. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism--identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand*. 1968;389:1–120.
 53. Wells SA, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery*. 1975;78(1):34–44.
 54. Wells SA, Gunnells JC, Leslie JB, Schneider AS, Sherwood LM, Gutman RA. Transplantation of the parathyroid glands in man. *Transpl Proc*. 1977;9(1):241–3.
 55. Wells SA, Ross AJ, Dale JK, Gray RS. Transplantation of the parathyroid glands: current status. *Surg Clin North Am*. 1979;59(1):167–77.
 56. Halsted WS. Auto- and Isotransplantation, in Dogs, of the Parathyroid Glandules. *J Exp Med*. 1909;11(1):175–99.
 57. Niederle B, Roka R, Brennan MF. The transplantation of parathyroid tissue in man: development, indications, technique, and results. *Endocr Rev*. 1982;3(3):245–79.
 58. Schneider R, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK, Schlosser K. Cryopreservation of parathyroid tissue after parathyroid surgery for renal hyperparathyroidism: does it really make sense? *World J Surg*. 2012;36(11):2598–604.
 59. Lahey F. The transplantation of parathyroids in partial thyroidectomy. *Surg Gynecol Obs*. 1926;42:508–9.
 60. Wells SA, Burdick JF, Ketcham AS, Christiansen C. Transplantation of the parathyroid glands in dogs. Biochemical, histological, and radioimmunoassay proof of function. *Transplantation*. 1973;15(1):179–82.
 61. de Menezes Montenegro FL, Custódio MR, Arap SS, Reis LM, Sonohara S, Castro I V, et al. Successful implant of long-term cryopreserved parathyroid

- glands after total parathyroidectomy. *Head Neck*. 2007;29(3):296–300.
62. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012;36(2):318–26.
 63. Konturek A, Barczyński M, Stopa M, Nowak W. Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism: a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;
 64. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(4):1008–17.
 65. Hargrove GM, Pasieka JL, Hanley DA, Murphy MB. Short- and long-term outcome of total parathyroidectomy with immediate autografting versus subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol*. 1999;19(5):559–64.
 66. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol*. 2016;
 67. Jia X, Wang R, Zhang C, Cui M, Xu D. Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy With or Without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Ther Apher Dial*. 2015;19(5):477–85.
 68. Santos RO, Ohe MN, Carvalho AB, Neves MC, Kunii I, Lazaretti-Castro M, et al. Total parathyroidectomy with presternal intramuscular autotransplantation in renal patients: A prospective study of 66 patients. *J Osteoporos*. 2012;2012:631243.
 69. Mazzaferro S, Pasquali M, Farcomeni A, Vestri AR, Filippini A, Romani AM, et al. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQI ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in

- dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2008;23(7):2319–23.
70. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, Yuan CM, Neff RT, Sawyers ES, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):801–13.
 71. Custódio MR. Comunicado do Comitê de distúrbios mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) da Sociedade brasileira de Nefrologia (SBN). SBN. 2014;2013–4.
 72. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, das Neves MC, et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(4).
 73. de Andrade JSC, Mangussi-Gomes JPP, da Rocha LA, Ohe MNN, Rosano M, das Neves MCC, et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1):29–34.
 74. Kovacevic B, Ignjatovic M, Zivaljevic V, Cuk V, Scepanovic M, Petrovic Z, et al. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI™ and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(3):413–20.
 75. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(7):1943–51.
 76. Neyer U, Hoerandner H, Haid A, Zimmermann G, Niederle B. Total parathyroidectomy with autotransplantation in renal hyperparathyroidism: low recurrence after intra-operative tissue selection. *Nephrol Dial Transpl.* 2002;17(4):625–9.

77. Ohe MN, Santos RO, Neves MC, Carvalho AB, Kunii IS, Cervantes O, et al. Autotransplant tissue selection criteria with or without stereomicroscopy in parathyroidectomy for treatment of renal hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(4):318–24.
78. Tanaka Y, Seo H, Tominaga Y, Funahashi H, Matsui N, Takagi H. Factors Related to the Recurrent Hyperfunction of Autografts After Total Parathyroidectomy in Patients with Severe Secondary Hyperparathyroidism. 1993;220–7.
79. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Tobinaga J, Murase H, Andoh H, et al. Heterotransplantation of human parathyroid glands into nude mice. *Endocr J.* 1995;42(1):9–14.
80. Burnette H, Burnett HF, Thompson BW, Barbour GL. Parathyroid Autotransplantation. *Arch Surg.* 1977;5(4):373–9.
81. Albuquerque R de FC, Carbonara CEM, Martin R de CT, dos Reis LM, do Nascimento CP, Arap SS, et al. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism. *Surg (United States).* 2017;
82. Hojaij F, Vanderlei F, Plopper C, Rodrigues CJ, Jácomo A, Cernea C, et al. Parathyroid gland anatomical distribution and relation to anthropometric and demographic parameters: a cadaveric study. *Anat Sci Int.* 2011;86(4):204–12.
83. Brossard J, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Accumulation of a Non-(1-84) Molecular Form of Parathyroid Hormone (PTH) Detected by Intact PTH Assay in Renal Failure: Importance in the Interpretation of PTH Values. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(November):3923–9.
84. Souza PD, Neves MC. Total parathyroidectomy: the contribution of hemithyroidectomy and level VI neck dissection with thymectomy. Vol. 42. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*; 2013. p. 2110–214.
85. Araújo D V, Amaral LM, Guersoni AC, Carvalho AB, Kahrol C, Montenegro F, et al. Secondary hyperparathyroidism treatment costs with cinacalcet or PTX,

- for uncontrolled patients with conventional clinical therapy under Brazilian Public Health System perspective. *J Bras Econ Saúde. Brazil: Doctor Press Editora Científica*; 2017. p. 54–61. (<http://www.jbes.com.br/br/>; vol. 9).
86. Sampaio E. A, Moysés RM, Nefrologia SB de. Parathyroidectomy in CKD. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):221–4.
 87. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, Nakamura M, Kadokura Y, Tahara H. Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial.* 2016;20(1):6–11.
 88. Dralle H. Is autotransplantation with parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism outdated? *Chirurg.* 2017;88(4):342–3.
 89. Sakman G, Parsak CK, Balal M, Seydaoglu G, Cem Eray I, Saritaş G, et al. Outcomes of total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy with routine addition of thymectomy to both groups: Single center experience of secondary hyperparathyroidism. *Balkan Med J.* 2014;31(1):77–82.
 90. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4, Supplement):S168–71.
 91. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976;183(3):271–5.
 92. Pattou FN, Pellissier LC, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2000;24(11):1330–4.
 93. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg.* 2011;35(6):1260–5.

94. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):433–40.
95. Uno N, Tominaga Y, Matsuoka S, Tsuzuki T, Shimabukuro S, Sato T, et al. Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008;32(11):2516–9.
96. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015/10/02. 2015;400(8):907–27.
97. Lee JB, Kim WY, Lee YM. The role of preoperative ultrasonography, computed tomography, and sestamibi scintigraphy localization in secondary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res*. 2015/11/27. 2015;89(6):300–5.
98. Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, Giordano A. Diagnostic performance of planar scintigraphy using 99mTc-MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Ann Nucl Med*. 2012/08/09. 2012;26(10):794–803.
99. Lee JC, Mazeh H, Serpell J, Delbridge LW, Chen H, Sidhu S. Adenomas of cervical maldescended parathyroid glands: Pearls and pitfalls. *ANZ J Surg*. 2015;85(12):957–61.
100. Rajeev P, Lee KY, Tang XJ, Goo TT, Tan WB, Ngiam KY. Outcomes of parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism in patients with No access to renal transplantation in Singapore. *Int J Surg*. 2016;25:64–8.
101. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery*. 2006;139(2):174–80.
102. He Q, Zhuang D, Zheng L, Fan Z, Zhou P, Zhu J, et al. Total parathyroidectomy with trace amounts of parathyroid tissue autotransplantation as the treatment of choice for secondary hyperparathyroidism: a single-center experience. *BMC Surg*. 2014;14(1):26.

103. Ohe M, Santos R, Neves M, Carvalho A, Kunii I, Abrahao M, et al. Tissue selection with or without stereomicroscopy in surgical treatment for renal hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2012;397(5):854–5.
104. Block GA. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208–18.
105. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2007 Feb;18(1):41–6.
106. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential Effects of Vitamin D Analogs on Vascular Calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):860–6.
107. Xi QP, Xie XS, Zhang L, Zhang R, Xiao YF, Jin CG, et al. Impact of Different Levels of iPTH on All-Cause Mortality in Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism after Parathyroidectomy. 2017;2017.
108. Shepet K, Alhefdhi A, Usedom R, Sippel R, Chen H. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: A worthwhile practice? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2256–60.
109. Kinnaert P, Tielemans C, Dhaene M, Decoster-Gervy C. Evaluation of surgical treatment of renal hyperparathyroidism by measuring intact parathormone blood levels on first postoperative day. *World J Surg*. 1998;22(7):695–9.
110. Vanderlei FAB, Vieira JGH, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(3):168–72.
111. Randolph GW, Kamani D. Intraoperative electrophysiologic monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid and parathyroid surgery: Experience with 1,381 nerves at risk. *Laryngoscope*. 2017;127(1):280–6.
112. Malik YO, Raza SM, Arunselvan S. Coexisting tertiary hyperparathyroidism and severe hypothyroidism in an end-stage renal disease patient on hemodialysis. *Nephrourol Mon*. 2015;7(2).

113. Sharma J, Halkar R, Weber CJ. Imaging of Parathyroid Glands in End Stage Renal Disease. *Semin Dial.* 2017;30(4):369–72.
114. Périé S, Fessi H, Tassart M, Younsi N, Poli I, St. Guily JL, et al. Usefulness of combination of high-resolution ultrasonography and dual-phase dual-isotope iodine 123/technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for the preoperative localization of hyperplastic parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(2):344–52.
115. Yuan LL, Kan Y, Ma DQ, Yang JG. Combined application of ultrasound and SPECT/CT has incremental value in detecting parathyroid tissue in SHPT patients. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(2):219–25.
116. Saunders BD. Surgery for secondary hyperparathyroidism. *Oper Tech Otolaryngol Neck Surg.* 2016;27(3):136–44.
117. Yokoyama K, Taniguchi M, Fukagawa M. A Japanese approach for CKD-MBD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(5):451–6.
118. Del Pozo-Fernández C, López-Menchero-Martínez R, Álvarez-Avellán L, Dolores Alberio-Molina M, Sánchez-Rodríguez L. Cumplimiento de objetivos en función de diferentes guías (KDIGO/S.E.N.) y análisis de la variabilidad individual del metabolismo mineral en pacientes en hemodiálisis a medio plazo. *Nefrología.* 2013;33(5):675–84.
119. Tanaka Y. Heterotransplantation into Nude Mice of Human Parathyroid Glands. *Endocr J.* 1995;42(1):9–14.
120. Caliseo CT, Santos SRCL, Nascimento CP do J, Arap SS, Brandao LG, Montenegro FL de M. [Functional results of parathyroid autotransplantation in one single pocket for treatment of secondary hyperparathyroidism]. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(2):85–9.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo consentimento informado

Título do projeto: Avaliação do número de fragmentos de tecido paratireoideano transplantados em pacientes submetidos a paratireoidectomia total com autoenxerto no tratamento do hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica.

Os pacientes com doença renal crônica e hiperparatireoidismo secundário podem precisar de cirurgia para seu tratamento. Nesses casos, usualmente, a cirurgia consiste na retirada de todas as glândulas paratireoides e no transplante de 28 a 33 fragmentos de tecido de uma das glândulas paratireoides na musculatura da região tórax.

O estudo em questão, consiste em colocar pelo menos 50 fragmentos de tecido de glândula paratireóide, ao invés de apenas 28 a 33 fragmentos, como fazemos de maneira rotineira.

O estudo tem 2 (dois) objetivos principais:

1 - Avaliar se esse aumento no número de fragmentos de tecido de paratireoide transplantados é capaz de melhorar, ainda mais, os níveis pós-operatórios do paratormônio (PTH), Fósforo e Cálcio, levando-os, mais rapidamente, para os níveis sugeridos pelos nefrologistas.

2 – Avaliar se o aumento no número de fragmentos é capaz de diminuir a quantidade de medicações necessárias após a cirurgia. Após a cirurgia, os pacientes, necessitam de reposição de cálcio e de vitamina D por via venosa (durante internação) e por boca (internado e depois da alta hospitalar).

Em função exclusiva do estudo, você **NÃO** precisará realizar nenhuma coleta de sangue, exames de imagem, consulta médica ou tomar nenhum remédio. Você precisará apenas realizar os exames e consultas rotineiras; além de tomar as medicações que todos os pacientes operados necessitam!

Não existe na literatura médica nenhum relato ou associação direta entre o aumento do número de fragmentos de paratireoide transplantados e complicações locais ou gerais para o paciente.

Concordo em ser cooperativo com o estudo e em caso de qualquer dúvida estou orientado a procurar o Dr. Murilo Catafesta das Neves, que pode ser encontrado no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço na rua Coronel Lisboa 958 tel: 55498115 e se tiver qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com a Comissão de Ética em Pesquisa, localizada na Rua Botucatu, 572 cj 14, telefone 5571-1062, fax 5539-7162, E-mail: cepunifesp@epm.com.br.

Tenho conhecimento que sou livre para desistir do estudo a qualquer momento sem a necessidade de justificar minha decisão.

Tenho conhecimento que minha participação é sigilosa, isto é, que meu nome não será divulgado em qualquer publicação, relatório ou comunicação científica referente aos dados da pesquisa, e que posso ter acesso aos resultados parciais da pesquisa, mas não tenho o direito de restringir o uso dos resultados obtidos.

Estou ciente que não terei despesas nem compensação financeira para a participação do estudo.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos efetuados nesse estudo, desde que comprovado, estou ciente que tenho direito a tratamento médico na instituição, bem como indenizações legalmente estabelecidas.

Estou ciente que o pesquisador só poderá utilizar esses dados para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo como serei abordado neste estudo. Foi discutida com o Dr Murilo Catafesta das Neves minha decisão de participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos dos procedimentos a serem realizados e seus desconfortos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou ao meu atendimento neste serviço.

Nome do paciente

DATA: __/__/__

Assinatura do paciente ou representante legal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento livre e Esclarecido desse paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

DATA: __/__/__

Assinatura do responsável pelo estudo

Dr Murilo Catafesta das Neves

ANEXO 2 – Ficha de coleta de dados cirúrgicos

CIRURGIA: ____/____/____

ETIQUETA

HPT 3 ☐
HPT 2 ☐

TEMPO CONSERVADOR ____ HD ____ TX RENAL ____

Cr		Ca i		P		TSH		Mg	
		PTH		FA		T4L		VIT D	

USG ☐ NÃO FEZ

MIBI ☐ NÃO FEZ

TIREOIDE

Nº GLDS ____

☐ NL ☐ NÓDULOS ____
PARATIREOIDES

☐ SD ☒ ID ☒ SE ☒ IE

☐ SD ____ ☐ SE ____
☐ ID ____ ☐ IE ____

ECTÓPICA: ☒ NÃO

☐ SIM ____

CIRURGIA

GLD	POSIÇÃO	TAMANHO
SD		
ID		
SE		
IE		

PT SUPRANº: ☐ NÃO ☒ SIM ____ TIREOIDE

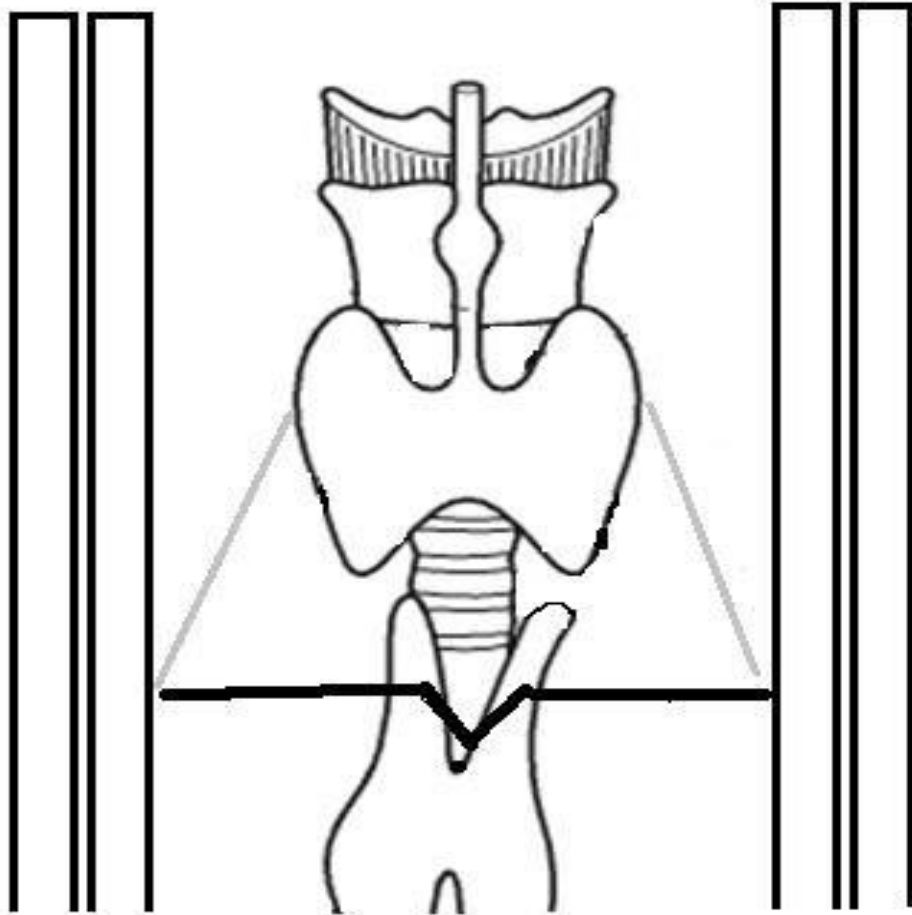
IMPLANTE ____ FRAGS da PT ____ / CRIO ____ FRAGS da

PT ____ PTH 0' ____ PTH 20' ____  ____ %

ANATOMO-PATOLÓGICO

PARATIREOIDE: _____

TIREÓIDE: ☐ BENIGNO ☐ MALIGNO _____



ANEXO 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do número de fragmentos de tecido paratireoideano transplantados em pacientes submetidos a paratireoidectomia total com autotransplante no tratamento do hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica.

Pesquisador: MURILO CATAFESTA DAS NEVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30650514.4.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 691.538 **Data da Relatoria:** 8/06/2014

Apresentação do Projeto:

Conforme parecer CEP. 638.873 de 7/5/2014

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 638.873 de 7/5/2014

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer CEP. 638.873 de 7/5/2014

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer CEP. 638.873 de 7/5/2014

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer CEP. 638.873 de 7/5/2014

Recomendações: sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências apontadas no parecer inicial:

1- O estudo tem como objetivo "Mostrar se o aumento do número de fragmentos é capaz de resultar em valores maiores de PTH durante o seguimento clínico dos pacientes submetidos a cirurgia, com isso melhorando o metabolismo ósseo e a qualidade de vida dos pacientes com DRC.", sugerindo que esta pesquisa visa implantar maior número de fragmentos e portanto, não seria um estudo retrospectivo de revisão de prontuários, uma vez que cirurgias com implantação de maior número de fragmentos não foram ainda realizadas.

RESPOSTA - alteração do desenho do estudo para prospectivo, assim como correção de outras áreas do projeto em função desta alteração.

ANÁLISE- Projeto foi reformulado, adequando para estudo prospectivo. PENDÊNCIA ATENDIDA.

2- Descrever a metodologia do estudo, quais as variáveis que serão coletadas? técnicas cirúrgicas realizadas?

RESPOSTA - segue descrição do método assim como está no corpo do projeto

ANALISE - Projeto reformulado, descrevendo os procedimentos a serem realizados. PENDÊNCIA ATENDIDA

3- Uma vez que os pacientes estão presentes durante a coleta de dados, conforme descrita na plataformabrasil no item detalhamento: "análise de prontuários e de exames de sangue que seriam solicitados de maneira rotineira para qualquer paciente tratado cirurgicamente de HPTS. Não são necessários novos exames em função da pesquisa". Solicita-se apresentar modelo de TCLE que deverá ser aplicado aos participantes da pesquisa.

REPOSTA - modelo do TCLE foi enviado como documento anexo.

ANÁLISE - Apresentado TCLE, uma vez que o estudo apresentado será prospectivo. PENDÊNCIA ATENDIDA

PESQUISADOR APRESENTOU PROJETO COM ALTERAÇÕES SOLICITADAS, ADEQUANDO-O PARA UM ESTUDO PROSPECTIVO, BEM COMO TCLE A SER APLICADO. AS PENDÊNCIAS FORAM ATENDIDAS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP: O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatório, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

SAO PAULO, 18 de Junho de 2014

Assinado por:

José Osmar Medina Pestana
(Coordenador)

ANEXO 4 – Bibliografia consultada

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2a ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015. Available from. <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>

Qunihi, WY; Henrich, WL. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [literature review current through: Mar 2018] Available from <http://www.uptodate.com>

Quarles, LD; Berkoben, M. Bone biopsy and the diagnosis of renal osteodystrophy. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [literature review current through: Jan 2018] Available from <http://www.uptodate.com>