CLIMÉRIO PEREIRA DO NASCIMENTO JÚNIOR

**Perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireóideo
em pacientes submetidos à paratireoidectomia total
por hiperparatireoidismo secundário
à doença renal crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro

SÃO PAULO
2011

UPSALA LÄKAREFÖRENINGENS FÖRHANDLINGAR

Band. XV.

1879—1880.

N:r 7 & 8.

Fredagen den 5 Mars.

SANDSTRÖM, Glandulæ parathyreoides. — BLIX, Myograf. —
SANDSTRÖM, Prostatapreparat. — WIDE, Lefverpreparat. — HOLM-
GREN, Retinaströmmen. — Svar till *H. Cohn* om färgblindheten. —
Föreningens yttrande mot *K. Wicksells* föredrag om dryckenskap.

1. Om en ny körtel hos människan och åtskilliga däggdjur

af

IVAR SANDSTRÖM.

För snart tre år sedan påträffade jag å sköldkörteln af en
hund en liten, knappt hampfröstor bildning, som låg innesluten
i samma bindväfskapsel som denna körtel, men skiljde sig
genom en liusare färg. En flygtig undersökning vi-

Imagem de fundo da capa da tese:

Capa do fascículo da revista em que
Ivar Sandström publicou seu trabalho
sobre a glândula paratireóide

CLIMÉRIO PEREIRA DO NASCIMENTO JÚNIOR

**Perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireóideo
em pacientes submetidos à paratireoidectomia total
por hiperparatireoidismo secundário
à doença renal crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
Aversão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

SÃO PAULO
2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento Júnior, Climério Pereira do

Perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireóideo em pacientes submetidos à paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica / Climério Pereira do Nascimento Júnior.-- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Fábio Luiz de Menezes Montenegro.

Descritores: 1.Glândulas paratireóides/fisiologia 2.Hormônio paratireóideo
3.Hiperparatireoidismo secundário 4.Paratireoidectomia 5.Osteodistrofia renal/terapia
6.Falência renal crônica

USP/FM/DBD-235/11

Paciência e perseverança tem o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.”

John Quincy Adams

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Climério (*in memoriam*) e Maria Tardira, que me ensinaram os princípios de um verdadeiro homem.

Aos meus irmãos, Bianca, Mirella e Bruno que mesmo distantes me inspiram a continuar.

À minha esposa, Amanda, a quem realmente deixo conhecer meus defeitos e sempre está ao meu lado.

À minha filha, Mellissa, motivo para acreditar no futuro.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que através de seu sofrimento nos oferecem a oportunidade de aprendermos a ser mais humanos.

Ao meu professor, orientador e amigo mais velho Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro, pessoa que aprendi a respeitar e admirar. Homem de princípios éticos, honestidade e sabedoria raros, dignos de poucos.

Ao Professor Alberto Rossetti Ferraz, um dos fundadores da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, um homem além do seu tempo, que ajudou a erguer um dos maiores serviços formadores de cirurgia de cabeça e pescoço do País, hoje, minha casa.

À Dra. Marília Brésia, pela grande ajuda na revisão desta tese. Mostrou-se, mais uma vez, ser extremamente dedicada e competente em tudo que faz.

À Dra. Raquel Moysés que, em um momento importante de minha vida, soube ser prestativa e sensível, sendo responsável pela maravilhosa apresentação desta tese que expressa fielmente o meu sentimento.

A todos os Médicos Assistentes da Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP que contribuíram com minha formação e consciência de médico e de pesquisador.

Aos Doutores pertencentes à serviço de nefrologia do HCFMUSP: Vanda Jorgetti, Rosa Maria Affonso Moysés, Melani Ribeiro Custódio e Rodrigo Bueno de Oliveira que tanto ajudaram, recebendo-me na enfermaria e ambulatório de doença óssea renal e passando-me conhecimentos que tentarei disseminar.

À Senhora Eliane Falconi Mônico Gazetto, secretária da pós-graduação da Clínica Cirúrgica, que, por muitas vezes, salvou-me de prazos e enganos.

Às Senhoras Ana, Cáthia e Alessandra, secretárias da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, pela amizade compartilhada e ajuda inestimável.

Aos funcionários da enfermaria de Nefrologia e ambulatório de doença óssea renal que sempre foram extremamente colaborativos e amáveis.

Aos residentes e ex-residentes de cirurgia de cabeça e pescoço do HCFMUSP que tanto possibilitaram a realização deste estudo dia após dia.

Aos amigos, sempre poucos, porém únicos que nos dão força para prosseguirmos apesar dos obstáculos da vida.

E, finalmente, não menos importante, à minha esposa pela paciência e conforto oferecidos a mim em mais um momento importante de minha vida.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	9
3 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	10
3.1 Critérios de inclusão.....	10
3.2 Critérios de exclusão.....	10
3.3 Seleção de pacientes.....	11
3.4 Desenho do estudo.....	13
3.5 Procedimento cirúrgico.....	13
3.6 Exames laboratoriais.....	14
3.7 Estado funcional do auto-enxerto.....	18
3.8 Análise estatística.....	18
4 RESULTADOS.....	20
4.1 Pacientes portadores de doença renal crônica estágio V em diálise.	20
4.1.1 Paratormônio sérico.....	20
4.1.2 Razão de concentração de paratormônio sérico.....	23
4.1.3 Cálcio sérico.....	24
4.1.4 Fósforo sérico.....	28
4.1.5 Fosfatase alcalina sérica.....	30

4.1.6 25-Hidroxivitamina D sérica.....	31
4.1.7 Reposição oral de cálcio e calcitriol.....	32
4.1.8 Estado funcional do auto-enxerto.....	34
4.2 Pacientes transplantados renais.....	37
4.2.1 Paratormônio sérico.....	38
4.2.2 Razão de concentração de paratormônio sérico.....	41
4.2.3 Cálcio sérico.....	42
4.2.4 Fósforo sérico.....	45
4.2.5 Fosfatase alcalina sérica.....	46
4.2.6 25-Hidroxivitamina D sérica.....	48
4.2.7 Reposição oral de cálcio e calcitriol.....	49
4.2.8 Estado funcional do auto-enxerto.....	51
6 DISCUSSÃO.....	54
5.1 Escolha do tecido paratireóideo para auto-enxerto e criopreservação.....	54
5.2 Métodos laboratoriais para medida dos níveis séricos de paratormônio.....	56
5.3 Critérios para exclusão de paratireóides supranumerárias.....	57
5.4 Secreção de paratormônio pelo auto-enxerto.....	58
5.5 Razão de concentração de paratormônio <i>versus</i> funcionamento do auto-enxerto.....	59
5.6 Relação dos níveis séricos de cálcio com a secreção de paratormônio pelo auto-enxerto.....	62
5.7 Evolução funcional do auto-enxerto.....	65
5.8 Reposição de oral de cálcio e calcitriol.....	69
5.9 Reimplante de tecido paratireóideo criopreservado.....	72
5.10 Outros achados.....	73
5.11 Limitações do estudo.....	74
6 CONCLUSÃO.....	76

7 ANEXOS.....	77
7.1 Anexo A – Carta de aprovação do protocolo de estudo pela CAPPesq do HCFMUSP e FMUSP.....	78
7.2 Anexo B – Carta de aprovação do protocolo de estudo pela CEP da divisão do laboratório central do HCFMUSP.....	79
7.3 Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	80
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
9 APÊNDICE	
9.1 Dados dos pacientes portadores de doença renal crônica estágio V em diálise	
9.2 Dados dos pacientes transplantados renais	
9.3 Aviso de submissão de artigo à revista	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Pacientes incluídos no estudo.....	11
------------	------------------------------------	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Níveis de PTHs nos pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	22
Gráfico 2 -	Níveis de razão de concentração do PTH em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	24
Gráfico 3 -	Níveis séricos de cálcio total em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	26
Gráfico 4 -	Níveis séricos de cálcio iônico em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	27
Gráfico 5 -	Hipercalcemia, normocalcemia e hipocalcemia em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise no pós-operatório.....	28
Gráfico 6 -	Níveis séricos de fósforo em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	29
Gráfico 7 -	Níveis séricos de fosfatase alcalina em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	31
Gráfico 8 -	Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	32
Gráfico 9 -	Quantidade diária ingerida de cálcio elementar por pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	33

Gráfico 10 -	Quantidade diária ingerida de calcitriol por pacientes portadores de DRC estágio V em diálise.....	34
Gráfico 11 -	Numero de pacientes com auto-enxertos em estados funcionais 2 ou 3 em diversos períodos.....	35
Gráfico 12 -	Distribuição do número de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto observado nos pacientes portadores de DRC estágio V em diálise	36
Gráfico 13 -	Distribuição do número de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto e a condição da calcemia nos pacientes portadores de DRC estágio V em diálise	37
Gráfico 14 -	Níveis de PTHs nos pacientes transplantados renais.....	40
Gráfico 15 -	Níveis de razão de concentração do PTH em pacientes transplantados renais.....	41
Gráfico 16 -	Níveis séricos de cálcio total em pacientes transplantados renais.	43
Gráfico 17 -	Níveis séricos de cálcio iônico em pacientes transplantados renais.....	44
Gráfico 18 -	Contagem de pacientes transplantados renais estratificados pela faixa da calcemia durante período pós-operatório.....	45
Gráfico 19 -	Níveis séricos de fósforo em pacientes transplantados renais.....	46
Gráfico 20 -	Níveis séricos de fosfatase alcalina em pacientes transplantados renais.....	47

Gráfico 21 -	Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D em pacientes transplantados renais.....	49
Gráfico 22 -	Quantidade diária ingerida de cálcio elementar por pacientes transplantados renais durante período pós-operatório.....	50
Gráfico 23 -	Quantidade diária ingerida de calcitriol por pacientes transplantados renais durante período pós-operatório.....	51
Gráfico 24 -	Distribuição do estado funcional dos auto-enxertos nos pacientes transplantados renais.....	52
Gráfico 25 -	Contagem de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto e a calcemia nos pacientes transplantados renais.....	53
Gráfico 26 -	Comparativo entre as medianas dos níveis de PTHs dos pacientes portadores de DRC em diálise e transplantados.....	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Protocolo de coletas sanguíneas e anotação da suplementação de carbonato de cálcio e calcitriol no período pós-operatório.....	17
Tabela 2 -	Níveis de PTHs, PTHae/PTHs, CaT, Cai, P, FA e 25OHD dos pacientes portadores de DRC em diálise nos períodos pré e pós-operatório.....	21
Tabela 3 -	Níveis de PTHs, PTHae/PTHs, CaT, Cai, P, FA e 25OHD dos pacientes transplantados renais nos períodos pré e pós-operatório.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	25-Hidroxivitamina D sérica
AE	auto-enxerto
Ca	cálcio
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
Cai	cálcio iônico sérico
CaT	cálcio total sérico
DRC	Doença Renal Crônica
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EF	estado funcional
FA	fosfatase alcalina sérica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPT	hiperparatireoidismo
P	fósforo sérico

POi	pós-operatório imediato
Pré-op	pré-operatório
PT	glândula paratireóide
PTs	glândulas paratireóides
PTH	paratormônio
PTHae	paratormônio medido no membro do auto-enxerto
PTHs	paratormônio sistêmico
PTX	paratireoidectomia
PTX+AE	paratireoidectomia total com auto-enxerto
	autólogo heterotópico de tecido paratireóideo
Q	intervalo interquartil
SCCP	Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
SISNEP	Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos

LISTA DE SÍMBOLOS

g/dia	grama por dia
mg/dL	miligrama por decilitro
µg/dia	micrograma por dia
ng/mL	nanograma por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
U/L	unidade internacional por litro

RESUMO

Nascimento Jr CP. *Perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireóideo em pacientes submetidos à paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 100p.

INTRODUÇÃO: A paratireoidectomia total com auto-enxerto imediato heterotópico é uma das técnicas cirúrgicas hoje usadas no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica e do hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal. Os níveis adequados de paratormônio sistêmico no pós-operatório ainda são controversos e o perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireóideo, pouco esclarecido. No presente estudo, nós analisamos a função do tecido paratireóideo implantado em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e terciário. **MÉTODO E CASUÍSTICA:** Em um estudo prospectivo observacional, 19 pacientes portadores de doença renal crônica e quatro pacientes transplantados renais foram submetidos à paratireoidectomia total com auto-enxerto imediato heterotópico e seguidos por um ano. Todos os pacientes apresentaram nível de paratormônio sistêmico indetectável no pós-operatório imediato. Os níveis séricos de paratormônio em ambos os membros superiores, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e reposição de cálcio elementar e calcitriol foram verificados com um mês, dois, três, quatro, seis, nove e 12 meses após a cirurgia. A 25-Hidroxivitamina D foi medida no pós-operatório imediato, seis e 12 meses após a cirurgia. A função do auto-enxerto foi classificada em estados funcionais de acordo com os níveis de

paratormônio sistêmico obtidos em cada momento. RESULTADOS: Quinze pacientes portadores de doença renal crônica e três pacientes transplantados renais mostraram níveis detectáveis de paratormônio sistêmico no primeiro mês. No segundo mês pós-operatório, exceto um, todos os pacientes apresentaram níveis detectáveis de paratormônio sistêmico quando também houve relativa estabilização dos níveis séricos em ambos os grupos. A razão de concentração de paratormônio no membro do auto-enxerto pelo valor sistêmico não mostrou correlação preditora da evolução do nível de paratormônio sistêmico. No pós-operatório, a hipercalcemia foi observada em 73,7% dos pacientes portadores de doença renal crônica em pelo menos um episódio, reduzindo ou inibindo o nível medido de paratormônio em oito pacientes. Não houve melhora dos níveis de 25-Hidroxivitamina D em ambos os grupos, permanecendo com níveis insuficientes. Oito pacientes portadores de doença renal crônica regrediram de estado funcional ao final do estudo. CONCLUSÃO: O perfil funcional do auto-enxerto é semelhante entre os pacientes portadores de doença renal crônica e transplantados renais. Para a maioria dos pacientes, a função do auto-enxerto, inicia-se no primeiro mês pós-operatório, atingindo níveis de paratormônio sistêmico normais para o método no segundo mês pós-operatório. O declínio da função do auto-enxerto pode ocorrer a longo prazo.

Descritores: 1.Glândulas paratireóides/fisiologia 2.Hormônio paratireóideo 3.Hiperparatireoidismo secundário 4.Paratireoidectomia 5.Osteodistrofia renal/terapia 6.Falência renal crônica

SUMMARY

Nascimento Jr CP. *Function of the autotransplanted parathyroid tissue in renal hyperparathyroidism after total parathyroidectomy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 100p.

BACKGROUND: Total parathyroidectomy with immediate forearm transplantation (PTX+AT) is employed in renal hyperparathyroidism. Appropriate postoperative systemic parathyroid hormone (sPTH) levels are still controversial and autograft functional behavior is unclear. In the present study, we analyzed the function of autotransplanted parathyroid tissue in secondary and tertiary hyperparathyroidism. **METHODS:** In a prospective observational study, 19 dialysis patients and 4 kidney transplant patients who underwent PTX+AT were followed. All patients had undetectable PTH in the early postoperative period. Autograft function and the following biochemical variables were assessed at one, two, three, four, six, nine and 12 months following the operation: serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and intact PTH before and after the operation. 25-Hydroxyvitamin D levels were measured in the early postoperative period, six and twelve months. Oral doses of calcium and calcitriol were recorded. Autograft function was stratified into four functional status according to sPTH. **RESULTS:** At the first month, 15 dialysis and 3 kidney transplant patients presented detectable sPTH. All but one dialysis patient presented detectable sPTH until the second month, with a relative stabilization in sPTH levels thereafter. PTH gradient showed no prognostic correlation with sPTH levels in the long run. Hypercalcemia was observed in 73.7% of dialysis patients, in at least one

occasion in the postoperative period, and it reduced or inhibited sPTH levels in 8 patients. There was no significant change in 25-Hydroxyvitamin D levels in both groups during the period study, with high prevalence of insufficient levels. Eight dialysis patients changed to a lower functional status at the end of the study. CONCLUSION: The function of the autotransplanted parathyroid tissue usually initiates during the first month following operation and is apparently similar in dialysis and transplant patients. Most patients reach normal levels of sPTH to the method used during the second month but autograft function can decrease over time.

Descriptors: 1.Hyperparathyroidism, secondary 2.Parathyroidectomy
3.Parathyroid autograft 4.Recovery of function 5.Renal
osteodystrophy/Treatment 6.Parathyroid glands/Transplantation.

1 INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo (HPT) corresponde à hipersecreção de hormônio da paratireóide ou paratormônio (PTH) por uma ou mais glândulas paratireóides (PTs). Ele pode ser classificado como primário, secundário e terciário de acordo com a causa da hipersecreção.

O HPT primário corresponde à elevação de PTH quando não se conhece um fator metabólico pré-existente que desencadeie a secreção excessiva da PT¹. Em geral, causa níveis séricos elevados de cálcio (Ca) com níveis séricos baixos de fósforo (P).

O HPT secundário é atribuído a um distúrbio pré-existente. A causa mais comum é a doença renal crônica (DRC)². Neste tipo são observados níveis elevados de PTH, que resumidamente são devido à estimulação crônica pelo Ca baixo, pelo P alto e níveis séricos baixos de calcitriol decorrentes da função renal reduzida.

Alguns autores utilizam a denominação HPT terciário. O HPT terciário é comumente associado a pacientes submetidos a transplante renal que tinham HPT secundário e após este procedimento mantiveram os níveis séricos elevados de PTH e Ca. Porém, o seu uso é bastante questionado, por se tratar de um termo de significado pouco homogêneo na literatura³.

Nos pacientes com HPT secundário, predominam os sintomas osteomusculares, mas há risco de outras complicações como calcificações extra-ósseas e calcifilaxia. Frequentemente, os pacientes apresentam DRC de longa evolução e longo tempo de diálise.

Nos pacientes com DRC há um aumento dos níveis de PTH, causado pela elevação da secreção das PTs, devido à hiperfosfatemia e à hipocalcemia persistentes. Este aumento nos níveis de PTH nos casos de DRC é necessário para que ocorra remodelação óssea⁴

Há um conjunto de alterações que ocorre no paciente renal crônico que culminarão no HPT secundário: reduções nos níveis séricos de calcitriol, hipocalcemia, hiperfosfatemia^{5,6}, e diminuição da expressão tanto do receptor-membrana sensível ao cálcio quanto do receptor nuclear específico de calcitriol^{7,8}.

A concentração sérica de cálcio iônico (Cai) constitui o principal regulador do PTH⁹. Os receptores de Ca que estão localizados nas células C tireóideas, nas células principais das PTs e nos túbulos renais. Na paratireóide esses receptores causam rapidamente uma descarga de PTH quando identificam uma redução nos níveis de Ca. As PTs hiperplásicas são menos sensíveis ao Ca que as PTs normais¹⁰. Além disso, há redução na expressão de receptor-membrana sensível ao Ca em pacientes com DRC¹¹ que, a longo prazo, parece ser mediado pela redução de Ca e calcitriol séricos¹². A hipocalcemia aumenta os níveis de ácido ribonucleico mensageiro de PTH em horas e o número de células paratireóideas após dias de estímulo prolongado^{13,14}.

O calcitriol age em primeiro plano na síntese de PTH e causa a diminuição deste, por redução do ácido ribonucléico mensageiro do pré-pro-PTH^{13,14}. Secundariamente, o calcitriol inibe a proliferação das células paratireóideas^{14,15}. Em pacientes com DRC é observada a redução nos níveis de calcitriol e de receptor nuclear específico de calcitriol¹⁶.

Em 1995, Kilav *et al.*¹⁷ demonstraram o efeito isolado da hiperfosfatemia. O fósforo elevado, por efeito no receptor nuclear de vitamina D, aumenta a resistência da PT à ação do calcitriol, além de diminuir sua síntese¹⁸. A hiperfosfatemia age diretamente na proliferação celular da PT¹⁹.

O HPT é uma manifestação comum na DRC, com alta morbimortalidade cardiovascular e difícil manejo^{20,21,22}.

O tratamento clínico se baseia, principalmente, no controle da hiperfosfatemia através da ingestão de dieta pobre em P e do uso de quelantes de fósforo, de calcitriol e análogos de vitamina D²³. Os grandes impasses a serem enfrentados são a presença de hipercalcemia e evidência de calcificação extra-óssea que impossibilitam o uso liberal destas drogas^{24,25}.

Atualmente, começaram a ser utilizados os calcimiméticos. São compostos hidrofóbicos que atuam ativando os receptores sensíveis ao Ca localizados nas PTs, células C tireóideas e rins. Ocorre a redução dos níveis de PTH através da diminuição do limiar de ativação dos receptores sensíveis pelo Cai extracelular da paratireoide^{26,27,28}.

Outra forma de tratamento relatada na literatura é a injeção percutânea de etanol ou calcitriol no interior das PTs. Gueiros *et al.*²⁹ realizaram um estudo no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) com injeção de etanol ou calcitriol em 19 pacientes com HPT secundário e não mostraram diminuição da secreção do PTH de forma significativa, tendo que submeter os pacientes, posteriormente, à paratireoidectomia (PTX).

Quando o tratamento clínico do HPT falha, o último recurso é a PTX³⁰. A indicação para PTX no HPT secundário ocorre quando níveis elevados PTH se associam à hipercalcemia persistente, à hiperfosfatemia intratável, ao prurido intratável, a fraturas patológicas, a dores óssea ou muscular refratárias ao tratamento clínico e medicamentoso e à calcificação extra-óssea^{31,32,33}. Para alguns, esta última não responde à PTX e a calcificação dos vasos está relacionada ao aumento da mortalidade^{34,35}. No HPT terciário, além das já citadas, definem-se também como indicações para PTX, a hipercalcemia persistente após o primeiro ano do transplante renal, doença óssea progressiva e perda progressiva e inexplicada da função do enxerto renal³³.

No passado, o tipo de PTX mais comumente realizado era a PTX subtotal. Posteriormente, devido às altas taxas de recorrência, esse tipo deu lugar à paratireoidectomia total com auto-enxerto heterotópico (PTX+AE)^{36,37}. Uma opção foi a PTX total sem AE que, embora apresentasse menor recorrência do HPT, acarretava hipoparatiroidismo na maioria dos pacientes e maior risco de doença óssea adinâmica³⁸.

Há muitos anos, a cirurgia mais freqüentemente proposta tem sido a PTX+AE^{37,40}. Sua vantagem, diferentemente da PTX subtotal, está na facilidade do acesso ao AE no caso do excesso de função do tecido paratireóideo. Montenegro⁴¹, em 2000, no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (SCCP) do HCFMUSP, observou a recidiva do HPT em 8,7% dos pacientes submetidos à PTX+AE. Não houve diferença estatística significativa em relação ao grupo submetido à PTX total sem AE.

A taxa de hipoparatireoidismo no SCCP do HCFMUSP foi de 12,5% a 20% com a realização da PTX+AE^{41,42}. A definição de hipoparatireoidismo nesses pacientes é complexa e apresenta variações com o tempo, como será comentado mais adiante.

A taxa de recidiva do hiperparatireoidismo dependente do AE varia de 20-60% em 10 anos, aumentando com o passar do tempo³¹. No SCCP HCFMUSP a taxa de recidiva foi de 10,5% nos pacientes operados entre 1987 e 2002⁴³. A comparação nem sempre é fácil, pois os critérios de recidiva utilizados na literatura também não são homogêneos.

A preocupação com o hipoparatireoidismo após a PTX é mais ampla do que a necessidade de uso de cálcio e vitamina D para manter a calcemia, pois o metabolismo ósseo normal depende de PTH. Um recurso para diminuir o risco de hipoparatireoidismo após a PTX é a utilização de tecido de paratireóide criopreservado na operação. A criopreservação de PTs é ponto muito importante no tratamento do HPT secundário. No HCFMUSP, os implantes de tecido paratireóideo criopreservado apresentaram funcionamento em 40% das vezes quando criopreservados por mais de 18

meses⁴⁴. Uma possível causa de não funcionamento talvez seja o tempo de criopreservação, fato ainda não esclarecido na literatura, pois o próprio processo de criopreservação pode afetar a viabilidade das células⁴⁵. Ainda assim, parece razoável a utilização do tecido criopreservado o mais brevemente possível naqueles pacientes que evoluíram com hipoparatireoidismo no pós-operatório. O custo do procedimento cirúrgico e a possibilidade teórica de aumentar a chance de recidiva num enxerto de tecido indicado de forma muito precoce e desnecessária devem ser pensados. Por outro lado, outro ponto importante são os custos elevados para a manutenção do laboratório de criopreservação. Esses talvez poderiam ser reduzidos com a determinação de um tempo limite para guarda dos tecidos. Nesse sentido fica clara a necessidade de embasar de forma racional o momento de uso de um tecido paratireóideo criopreservado. Para isso, porém, teríamos que entender melhor o funcionamento do AE, como fundamento do nível de PTH desejado em determinado período pós-operatório, de acordo com a melhor evidência científica disponível. Haveria utilidade clínica inequívoca caso fosse mostrada uma previsibilidade no funcionamento do AE, com técnicas mais modernas de medida do PTH. Há interesse também em identificar os fatores locais e sistêmicos que interferem na função do enxerto ou dificultem sua mensuração.

A literatura é bastante escassa em trabalhos que mostrem o perfil funcional do AE após PTX com técnicas de dosagem do PTH recentes e mais confiáveis⁴⁶. A mensuração de hormônios avançou com a técnica de radioimunoensaio, dada a concentração pequena na circulação. Em relação

a paratireóide, a rápida degradação da molécula após sua secreção pela paratireóide e os diferentes tempos de eliminação dos diversos fragmentos da moléculas determinam uma importante dificuldade para os métodos analíticos. De forma resumida, o ensaio de primeira geração tinha um anticorpo que se ligava a uma parte da molécula. Esse ensaio era pouco discriminativo e refletia não só a molécula intacta, mas também fragmentos sem ação calcemiante ou ativadora óssea (fragmentos que eram denominados inativos). Dada a permanência longa desses fragmentos na circulação, especialmente em doentes com doença renal, aquelas medidas do PTH são de difícil interpretação frente aos conhecimentos atuais. Hoje, o ensaio de segunda geração é o mais empregado. Por utilizar dois anticorpos diferentes que se ligam aos extremos da molécula do PTH, esse ensaio mediria apenas a molécula intacta do hormônio e portanto, mediria o PTH recém secretado, refletindo melhor a função do tecido da paratireóide naquele momento. Apesar de suas pequenas imperfeições, representa um avanço metodológico inquestionável em relação ao ensaio de primeira geração, que foi abandonado.

Em 1982, Diaz-Buxo *et al apud* Niederle *et al.*⁴⁷ relataram a obtenção de um nível maior de PTH no antebraço com AE até três dias depois da operação, atribuído ao extravasamento do PTH mais do que ao início da função⁴⁷ Um estudo experimental em ratos mostrou a secreção de PTH em duas semanas após o AE⁴⁸. Porém, há registro do início de funcionamento do AE após 28 meses⁴⁹. Admitiu-se que o início da função do AE seguiria a

completa vascularização entre a quarta e 12ª semana após a operação, mas numa época de difícil avaliação do PTH⁴⁷.

Preocupados com a recidiva de HPT após a PTX total com auto-enxerto, Walgenbach *et al.*⁵⁰ realizaram análise prospectiva da função do AE com a utilização da detecção da molécula intacta de PTH. Esses autores afirmaram que a razão de concentração de PTH se estabeleceu após quatro meses. Esse estudo concentrou-se na previsibilidade de recidiva e não descreveu detalhadamente o perfil de função do AE.

Com a melhor caracterização do padrão de funcionamento do AE, talvez fosse possível definir mais precocemente sua falha. Essa informação poderia permitir a padronização da re-intervenção cirúrgica antecipada com utilização do tecido paratireóideo criopreservado em novo implante. Por outro lado, o melhor entendimento do padrão de função do AE a longo prazo talvez possibilitasse a detecção precoce de recidiva do HPT no mesmo.

Essas são preocupações importantes dos médicos que cuidam desses doentes após o procedimento cirúrgico, que carecem de uma informação precisa para embasarem suas decisões clínicas. Uma vez que os estudos disponíveis são muito antigos, realizados com metodologias de mensuração do PTH em desuso e baseados em um menor entendimento do metabolismo ósseo e mineral, fica evidente a carência de um estudo prospectivo que analise a função do AE de tecido paratireóideo em pacientes portadores de DRC estágio V (filtração glomerular menor que 15 mL/min/1,73m²) em diálise submetidos à PTX+AE.

2 OBJETIVO

Em pacientes com HPT decorrente de DRC submetidos à PTX+AE, o presente estudo tem por objetivos:

1. Definir um padrão funcional para o AE.
2. Determinar o período pós-operatório em que se pode afirmar que o AE não funcionará .
3. Esclarecer se o AE com evidência inicial inequívoca de função permanecerá em funcionamento a longo prazo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídos os pacientes que, após o esclarecimento, concordaram participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C).

Consideraram-se elegíveis todos os pacientes portadores de HPT secundário à DRC, dialíticos ou não, acompanhados no Ambulatório de Osteodistrofia da Disciplina de Nefrologia do HCFMUSP e na Unidade de Transplante Renal da Divisão de Urologia do HCFMUSP e com indicação de PTX+AE pelo SCCP do HCFMUSP, devido falência ou impossibilidade do tratamento clínico.

3.2 Critérios de exclusão:

Não foram considerados para análise:

1. os pacientes com ressecção de três ou menos PTs.
2. os pacientes com níveis séricos de PTH detectáveis em coleta sanguínea no pós-operatório imediato (POi) definido como do primeiro ao terceiro dias pós-operatórios (primeira coleta).

3. os pacientes em que houve falha na coleta/mensuração do paratormônio sistêmico (PTHs) e do paratormônio do auto-enxerto (PTHae) durante o pós-operatório.
4. os pacientes falecidos durante o acompanhamento pós-operatório.

3.3 Seleção dos pacientes:

No período de 26 de março de 2008 a 8 de fevereiro de 2010, houve 58 pacientes com HPT secundário à DRC, candidatos a tratamento cirúrgico. Desses 58 pacientes, cinco eram transplantados renais com enxerto renal funcionante. Os demais realizavam terapia dialítica. Após consentimento, foram submetidos à PTX+AE com criopreservação de tecido paratireóideo.

Dos 53 pacientes em terapia substitutiva renal de hemodiálise, sem transplante renal funcionante no momento, 29 pacientes apresentaram PTH indetectável no POi.

Os cinco pacientes transplantados renais tiveram PTH indetectável no POi.

Destes 29 indivíduos, todos em terapia substitutiva renal de hemodiálise, dois pacientes do sexo feminino evoluíram ao óbito durante o acompanhamento de um ano. As causas foram choque séptico por pneumonia no 12º dia pós-operatório e infarto agudo do miocárdio no 117º dia pós-operatório. Sete pacientes não realizaram uma ou duas coletas durante o acompanhamento pós-operatório.

Uma paciente decidiu sair do protocolo de pesquisa devido falta de condições financeiras que possibilitassem o deslocamento de sua cidade para o HCFMUSP para o acompanhamento e coleta de exames pós-operatórios.

Vinte e três pacientes (19 dialíticos e quatro transplantados renais) realizaram o acompanhamento pós-operatório proposto com coletas de exames e anotação de dosagens de medicações utilizadas no período.

A Figura 1 resume a seleção dos pacientes candidatos ao estudo após a utilização dos critérios de exclusão.

Figura 1 – Pacientes incluídos no estudo

3.4 Desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo observacional de pacientes portadores de DRC em terapia dialítica e transplantados renais com enxerto renal funcionante submetidos à PTX+AE.

Este estudo foi registrado no SISNEP (Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos) com CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) número 1133.0.015.000-06 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Divisão Clínica do HCFMUSP e da FMUSP em sessão de 29 de março de 2007, cujo número do protocolo de pesquisa foi 1368/06 (ANEXO A).

O protocolo de estudo foi registrado na diretoria do Laboratório Central do HCFMUSP sob o código de PR-474 (ANEXO B).

3.5 Procedimento cirúrgico

Todos os pacientes foram submetidos à PTX+AE de 30 fragmentos de aproximadamente 2x2 milímetros de tecido paratireóideo heterotópico em loja única abaixo da fáscia do músculo braquiorradial contralateral ao membro superior da fístula arteriovenosa, ou na ausência desta, no membro superior não dominante, marcada com fio inabsorvível segundo protocolo do HCFMUSP⁵¹.

O tecido a ser implantado foi escolhido após o corte longitudinal de todas as PTs retiradas, quando se excluíram tecidos macroscopicamente

nodulares⁵²⁻⁵⁴. Tecido paratireóideo macroscopicamente não nodular foi selecionado para criopreservação. Após seleção, o tecido gorduroso adjacente foi retirado. Confeccionaram-se fragmentos de tecido paratireóideo de aproximadamente 2x2 milímetros e imediatamente colocado em meio de cultura de células para transporte que oferece osmolaridade e pH adequados, além de nutrientes necessários para manutenção da integridade celular.

Os pacientes foram acompanhados por um ano a partir da realização da PTX+AE.

3.6 Exames laboratoriais

Os pacientes foram submetidos a oito coletas de sangue para dosagens séricas periódicas de cálcio total (CaT) e Cai, P, 25-Hidroxivitamina D (25OHD), fosfatase alcalina (FA) e PTH. Os métodos laboratoriais utilizados para medida de CaT e Cai foram, respectivamente, calorimétrico automatizado e eletrodo íon seletivo, cujos valores de referência eram, respectivamente, 8,6 a 10,2 mg/dL e 4,6 a 5,3 mg/dL. O P foi medido através do método enzimático colorimétrico automatizado com valores de referência entre 2,7 a 4,5 mg/dL. Na dosagem de 25OHD foram utilizados os métodos de radioimunoensaio e quimioimunoensaio. O radioimunoensaio foi utilizado desde o início do estudo até outubro de 2009, quando se começou a utilizar o quimioimunoensaio até o final do estudo. Ambos se equivaliam, sem a necessidade de fórmula para conversão de

valores, distinguindo-se somente quanto à sensibilidade, que eram, respectivamente, 5 ng/mL e 4 ng/mL. Os valores de referência eram: <10 ng/mL (deficiência), de 10 a 30 ng/mL (insuficiência), de 30 a 100 ng/mL (suficiência) e acima de 100 ng/mL (toxicidade).

O PTH foi medido por método imunoquimioluminométrico, no equipamento IMMULITE 2000 com *kits* da fornecedora DPC até primeiro semestre de 2008, e após, da fornecedora SIEMENS, cujos valores de referência são 16 a 87 pg/mL e sensibilidade de 3ng/mL. Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio eram, respectivamente, 6,3% e 5,4%. Ambos com especificidade para molécula intacta com pontos de ligação nas extremidades amino e carboxiterminais (ensaio de segunda geração).

Os pacientes foram definidos como hiper, normo ou hipocalcêmicos de acordo com os limites de normalidade para método utilizado para aferição do *Cai*.

Para avaliar o funcionamento do AE, as coletas foram realizadas por venóclise na veia cubital do antebraço proximal ao AE e em uma outra veia não localizada nesse membro com o intuito de ter duas dosagens de PTH: uma que refletisse a concentração sistêmica - PTHs, e outra que pudesse estimar a secreção de PTH pelo tecido paratireóideo auto-enxertado - PTHae. A partir destas duas medidas, pôde-se calcular a razão de concentração de PTH através da razão entre PTHae e o PTHs⁵⁵.

As coletas de sangue foram realizadas no PO, sendo a primeira realizada durante a internação entre 1º e o 3º dias de PO. As outras coletas

foram realizadas ambulatorialmente no Laboratório de Bioquímica e Hormônios do HCFMUSP.

Os valores de PTHs, CaT e Cai, P, FA pré-operatórios foram obtidos da medida mais recente disponível no prontuário eletrônico de cada paciente.

Considerando o dia da realização do procedimento cirúrgico como dia zero, as coletas foram realizadas em tempos pré-definidos para cada tipo de exame. Foi aceita a margem de tolerância de três dias antes ou após a data definida para coleta. Também foram registradas as dosagens diárias de suplementação de carbonato de cálcio e calcitriol tomadas por cada paciente no período de cada coleta (Tabela 1).

Tabela 1 – Protocolo de coletas sanguíneas e anotação da suplementação de cálcio e calcitriol no período pós-operatório

	POi ¹	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
PTHs ²	X	X	X	X	X	X	X	X
PTHae ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Cálcio total ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Cálcio iônico ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Fósforo ²	X	X	X	X	X	X	X	X
Fosfatase alcalina ²	X	X	X	X	X	X	X	X
25-Hidroxivitamina D ²	X					X		X
Cálcio elementar ³	X	X	X	X	X	X	X	X
Calcitriol ³	X	X	X	X	X	X	X	X

NOTA: (1) pós-operatório imediato (do primeiro ao terceiro dia).

(2) medidas séricas.

(3) anotações de quantidades ingeridas diariamente de cálcio elementar e calcitriol na época da coleta.

Os dados numéricos provenientes de análises dos resultados laboratoriais e dosagens ingeridas de cálcio elementar e calcitriol dos pacientes portadores de DRC e transplantados renais submetidos à PTX+AE foram expressos em mediana e interquartis (Q) com o objetivo de homogeneizar a descrição dos dados devido a presença, por vezes, de distribuições não paramétricas.

3.7 Estado funcional do auto-enxerto

Conforme Montenegro *et al.*⁵⁶, a função do AE foi classificada em estados funcionais (EF), de acordo com os níveis de PTHs, da seguinte forma: EF1 - PTHs abaixo do limite inferior da normalidade; EF2 - PTHs dentro da faixa de normalidade para o método; EF3 – PTHs elevado não mais que três vezes o limite superior da normalidade do método; EF4 - PTHs elevado mais do que três vezes o limite superior da normalidade para o método.

3.8 Análise estatística

Os valores de idade, laboratoriais e dosagens de reposição de cálcio elementar e calcitriol foram testados quanto à sua normalidade pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino e Pearson e Shapiro-Wilk ($p > 0,05$).

Em toda análise estatística utilizamos somente testes não paramétricos devido nem todos os períodos a serem comparados apresentarem resultados com uma distribuição normal.

Nas análises múltiplas pareadas, utilizamos o teste de Friedman com nível de significância para $p < 0,05$ e com o pós-teste de comparação múltipla de Dunn ($p < 0,05$) com o objetivo de identificar os responsáveis pela significância.

O teste Mann-Whitney, com significância para $p < 0,05$, foi usado para os resultados obtidos em ambos os grupos em um único período, tendo duas medidas a comparar.

O teste de Kruskal-Wallis, com significância para $p < 0,05$, foi utilizado nas análises não pareadas comparando-se três ou mais períodos com distribuições não paramétricas. Sempre que houve falta de algum dado em qualquer período de tempo, não foi possível uma análise pareada. O teste de comparação múltipla de Dunn ($p < 0,05$) foi utilizado com o mesmo intuito que quando usado após o teste de Friedman.

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa GraphPad Prism® versão 5.0d.

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes portadores de doença renal crônica estágio V em diálise

Dezenove pacientes dialíticos, 11 homens e oito mulheres, com idade mediana de 51 anos (41-59, Q1-Q3) dos quais 10 pacientes tinham a hipertensão arterial sistêmica como causa da doença renal crônica, foram acompanhados por um ano após a PTX+AE .

4.1.1 Paratormônio sérico

A mediana dos níveis de PTH pré-operatórios foi 1800 pg/mL (920-2173, Q1-Q3). Os valores mostraram uma distribuição normal (Teste de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,1$).

Os conjunto das medidas de PTHs nos períodos de 1, 3, 4 e 6 meses não mostraram distribuição normal. Nos períodos pré-operatório, $p > 0,1$; e de 2 meses, $p > 0,1$; 9 meses, $p > 0,1$; e 12 meses, $p = 0,0625$; houve distribuição normal nos níveis de PTHs (Teste de Kolmogorov-Smirnov).

Os níveis de PTHs pós-operatórios do grupo dos pacientes portadores de DRC para cada período estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 – Níveis de PTHs, PTHae/PTHs, CaT, Cai, P, FA e 25OHD dos pacientes portadores de DRC em diálise no período pré e pós-operatório

Períodos	PTHs (pg/mL)	PTHae/ PTHs	CaT (mg/dL)	Cai (mg/dL)	P (mg/dL)	FA (U/L)	25OHD (ng/dL)
Mediana (Q1-Q3)							
Pré-operatório	1800 (920-2173)	-	10,2 (9,7-10,5)	5,1 (4,8-5,6)	4,8 (4,3-6,4)	246 (149-473)	29,7 (23,5-36,5)
POi	0	-	9,3 (8,7-11,1)	5,2 (4,6-5,7)	3 (2,6-3,9)	232,5 (159,3-431,8)	20,8 (14,5-30)
1 mês	14 (6-33)	13,2 (1,7-40)	8,4 (7,3-10)	4,2 (4,1-5,1)	3,1 (2,0-4,0)	240 (186-358)	-
2 meses	22 (5-45)	11,3 (6-35,6)	8 (7,8-9,6)	4,2 (3,8-5,0)	3,3 (3,0-4,1)	118 (103-164)	-
3 meses	20 (0-37)	2,2 (1-15,6)	8,5 (7,8-10,2)	4,4 (3,7-5,0)	4,1 (2,9-5,6)	92 (82-114)	-
4 meses	20 (14-43)	7,7 (1,8-22,7)	8,4 (7,1-9,8)	4,3 (3,9-4,8)	4,7 (3,4-5,7)	83 (69-114)	-
6 meses	42 (12-79)	12,6 (3,0-23)	8,1 (7,9-9,4)	4,2 (4,0-4,9)	4,5 (3,7-5,2)	82 (70-100)	22,2 (15,2-30,5)
9 meses	55 (11-96)	6,4 (1,3-19,5)	8,1 (7,6-8,9)	4 (3,7-4,7)	4,7 (3,1-6,1)	74 (63-97)	-
12 meses	21 (0-76)	3,8 (1,0-20)	8,8 (8-9,7)	4,5 (4,1-5,1)	4,6 (3,5-5,9)	77,5 (61,5-103)	24,4 (16,2-32,2)

NOTA: CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), FA (fosfatase alcalina sérica), P (fósforo sérico), PTHae/PTHs (razão de concentração de paratormônio), PTHs (paratormônio sistêmico), 25OHD (25-hidroxivitamina D).
mg/dL (miligramas por decilitro), ng/dL (nanogramas por decilitro), pg/mL (picogramas por mililitro), U/L (unidades internacionais por litro).
POi (pós-operatório imediato).

Todos os pacientes apresentaram níveis detectáveis de PTHs até o segundo mês após a operação com exceção de um único paciente portador de DRC em terapia substitutiva renal. Este paciente não apresentou níveis detectáveis de PTHs nem PTHae até o final do estudo, configurando uma falência do AE no período de acompanhamento (4,3%).

Em todos os períodos pós-operatórios, na análise pareada, os níveis de PTHs mostraram-se menores com significância estatística que os níveis pré-operatórios, exceto com nove meses após a PTX, quando os níveis séricos foram os maiores de todo período de acompanhamento (Teste de Friedman, $p=0,0001$ Teste de comparação múltiplas de Dunn, $p<0,05$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Níveis de PTHs nos pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.
DRC (doença renal crônica).
pg/mL (picogramas por mililitro).
POi (pós-operatório imediato).
Pré-op (pré-operatório).
PTHs (paratormônio sistêmico).

Na comparação dos oito períodos pós-operatórios entre si, somente houve uma diferença estatisticamente significativa entre o POi e o outros

períodos a partir do segundo mês pós-operatório (Teste de Friedman, $p=0,0001$ Teste de comparação múltiplas de Dunn, $p<0,05$).

4.1.2 Razão de concentração do paratormônio sérico

As razões de concentração de PTH dos pacientes renais crônicos dialíticos durante o período pós-operatório estão dispostas na Tabela 2.

As razões de concentração de PTH de todos os períodos não mostraram distribuição normal (Teste de Kolmogorov-Smirnov, $p<0,05$; Teste de normalidade de D'Agostino-Pearson, $p<0,05$; Teste de Shapiro-Wilk, $p<0,05$).

A razão de concentração de PTH foi igual ou maior que 1,5 em 16 pacientes no primeiro mês pós-operatório. Todos os pacientes portadores de DRC em diálise que apresentaram função do AE até um ano após a cirurgia apresentaram razão maior ou igual a 1,5 até o segundo mês pós-operatório.

Comparando-se os sete períodos pós-operatórios entre si, onde se obtiveram as razões de concentração, não foram observadas diferenças com significância estatística (Teste de Friedman, $p=0,3789$).

Onze dos 18 pacientes renais crônicos e dialíticos apresentaram, em pelo menos um período do acompanhamento, razões de concentração de PTH maiores que 20. Durante o acompanhamento, pelo menos, 25% dos pacientes apresentaram razões de concentração iguais ou maiores que 20 (Gráfico 2).

Não houve correlação gráfica dos níveis de PTHs com a razão de concentração de PTH (Gráficos 1 e 2).

Gráfico 2 - Níveis de razão de concentração do PTH em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: a linha contínua vermelha indica a razão de concentração de PTH (PTHae/PTHs) igual a 20. A linha contínua preta corresponde à mediana.
DRC (doença renal crônica).
POi (pós-operatório imediato).
PTH (paratormônio).

4.1.3 Cálcio sérico

A mediana dos níveis séricos de CaT e Cai nos pacientes portadores de DRC em diálise no pré-operatório foram, respectivamente: 10,2 mg/dL (9,7-10,5, Q1-Q3) e 5,1 mg/dL (4,8-5,6, Q1-Q3).

Os níveis pós-operatórios de CaT e Cai dos pacientes renais crônicos em diálise durante o período pós-operatório estão dispostos na Tabela 2.

Os níveis de CaT, em todos os períodos do pós-operatório, apresentaram distribuições normais, porém, as medidas pós-operatórias de Cai somente tiveram uma distribuição normal no POi e com 3, 4, 9 e 12 meses após a cirurgia (Teste de Kolmogorov-Smirnov).

Os resultados obtidos no pós-operatório, tanto com o CaT como com o Cai, foram concordantes e com boa correlação clínica. Observou-se uma redução progressiva dos níveis séricos ao longo do tempo com posterior estabilização. Porém, notou-se uma redução estatisticamente significativa do Cai a partir do primeiro mês pós-operatório (Teste de Friedman, $p=0.0017$, Teste de comparação múltipla de Dunn, $p<0,05$) o que só foi notado a partir do segundo mês pós-operatório com o CaT (Teste de Friedman, $p<0,0001$ Teste de comparação múltipla de Dunn, $p<0,05$) em relação aos níveis pré-operatórios. Na última mensuração do período de acompanhamento, tanto do CaT como do Cai, não foram observadas diferenças estatísticas com os níveis pré-operatórios (Teste de comparação múltipla de Dunn, $p>0,05$) (Gráfico 3 e 4).

Gráfico 3 - Níveis séricos de cálcio total em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.
DRC (doença renal crônica).
CaT (cálcio sérico total).
mg/dL (miligramas por decilitro).
POi (pós-operatório imediato).
Pré-op (pré-operatório).

Gráfico 4 - Níveis séricos de cálcio iônico em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

DRC (doença renal crônica).

Cai (cálcio sérico iônico).

mg/dL (miligramas por decilitro).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

No pré-operatório, 26,3% dos pacientes renais crônicos em diálise estavam hipercalcêmicos, porém durante o período pós-operatório, 73,7% dos pacientes apresentaram, pelo menos, um episódio de hipercalcemia. A redução dos níveis de PTHs foi observada em oito pacientes que se encontravam em hipercalcemia concomitante, em comparação a medidas prévias.

De um total de 152 medidas pós-operatórias de Cai em pacientes renais crônicos em diálise, 13,8% apresentavam níveis hipercalcêmicos. No POi, nove dos 19 pacientes estavam hipercalcêmicos. Com exceção dos períodos de seis e nove meses após a PTX, em todos os outros períodos

houve pacientes que apresentaram episódios de hipercalcemia. Porém, notou-se uma redução dos episódios de hipercalcemia após o terceiro mês pós-operatório. Durante o período de acompanhamento, observou-se o aumento progressivo de pacientes normocalcêmicos, tendo oito pacientes ao final do ano (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Hipercalcemia, normocalcemia e hipocalcemia em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise no pós-operatório

4.1.4 Fósforo sérico

A mediana dos níveis de P pré-operatórios dos pacientes renais crônicos foi de 4,8 mg/dL (4,3-6,4, Q1-Q3).

As medidas pós-operatórias do P para cada período encontram-se dispostas na Tabela 2.

Exceto no segundo mês pós-operatório, em todos os outros períodos pós-operatórios, os níveis de P tiveram uma distribuição normal (Teste de Kolmogorov-Smirnov, $p>0,05$; Teste de normalidade de D'Agostino-Pearson, $p>0,05$ e Teste de Shapiro-Wilk, $p>0,05$).

Houve uma redução estatisticamente significativa dos níveis de P no pós-operatório. Esta diferença se manteve somente do POi até o primeiro mês, quando após, observou-se a ascensão dos níveis séricos, tendo estabilização a partir do quarto mês pós-operatório (Teste de Friedman, $p<0,0001$ Teste de comparação múltipla de Dunn, $p<0,01$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Níveis séricos de fósforo em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

DRC (doença renal crônica)

mg/dL (miligramas por decilitro).

P (fósforo sérico).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

4.1.5 Fosfatase alcalina sérica

A mediana da FA pré-operatória nos pacientes renais crônicos foi 246 U/L (159-473, Q1-Q3).

A distribuição dos valores foi normal somente no décimo segundo mês após a PTX (Teste de Kolmogorov-Smirnov, Teste de normalidade de D'Agostino-Pearson e Teste de Shapiro-Wilk).

As medidas pós-operatórias de FA dos pacientes renais crônicos encontram-se dispostas na Tabela 2.

Na análise não-pareada, devido nos pacientes 37 e 53 faltarem uma medida cada durante todo o acompanhamento, houve uma redução significativa da FA em relação aos níveis pré-operatórios a partir do terceiro mês pós-operatório (Teste de Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p < 0,01$). Na análise pareada, sem os dois pacientes com dados incompletos, obteve-se resultado semelhante. (Teste de Friedman, $p < 0,0001$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p < 0,01$).

Ao final de um ano de acompanhamento pós-operatório, mais de 75% dos pacientes apresentaram níveis de FA dentro da normalidade (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Níveis séricos de fosfatase alcalina em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

DRC (doença renal crônica).

FA (fosfatase alcalina sérica).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

U/L (unidades internacionais por litro)

4.1.6 25-Hidroxivitamina D sérica

A mediana do nível de 25OHD pré-operatório dos pacientes renais crônicos foi de 29,7ng/dL (23,5-36,5, Q1-Q3).

Em todos os momentos, os resultados dos níveis de 25OHD tiveram uma distribuição normal (Teste de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,1$).

Os níveis pós-operatórios de 25OHD do grupo de pacientes portadores de DRC estão registrados na Tabela 2.

Na análise não-pareada devido ausência de dados nos pacientes 34, 36 e 37, não houve diferença entre os níveis de 25OHD do pré-operatório ao

término do acompanhamento pós-operatório (Teste de Kruskal-Wallis, $p=0,1645$). A análise pareada, também não mostrou diferença entre os diversos períodos (Teste de Friedman, $p=0,2483$). A maioria dos pacientes portadores de DRC em diálise permaneceram com insuficiência dos níveis de 25OHD um ano após a PTX+AT (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D em pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método.
 A linha contínua preta corresponde à mediana.
 25OHD (25-Hidroxivitamina D).
 DRC (doença renal crônica).
 ng/mL (nanogramas por mililitro).
 POi (do primeiro ao terceiro dia pós-operatório).
 Pré-op (dias anteriores ao procedimento cirúrgico).

4.1.7 Reposição oral de cálcio e calcitriol

A reposição de cálcio, determinada pelos médicos do paciente e sem a intervenção do pesquisador, da mediana 37,2 g/dia no POi, apresentou

uma redução progressiva da quantidade de cálcio elementar ingerida diariamente pelos pacientes portadores de DRC em diálise. A partir do segundo mês pós-operatório (mediana de 8 g/dia), ocorreu uma redução significativa em relação ao POi (Teste de Friedman, $p < 0,0001$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p < 0,05$). Entre o primeiro e o quarto mês (mediana de 4 g/d), ocorreu estabilização das quantidades de cálcio elementar ingeridas, retornando a cair a partir do sexto mês (mediana de 0,8 g/d) em relação ao primeiro mês (Teste de Friedman, $p < 0,0001$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p < 0,01$) (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Quantidade diária ingerida de cálcio elementar por pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: DRC (doença renal crônica).
POi (pós-operatório imediato).
g/dia (gramas por dia).

Em relação às quantidades diárias ingeridas de calcitriol pelos pacientes portadores de DRC em diálise, conforme a prescrição da equipe

médica e sem intervenção do pesquisador, as doses orientadas no POi permaneceram sem diferença estatisticamente significativa até o terceiro mês. (POi 2,5 mcg/d; 1 m 2,5 mcg/d; 2m 1,25 mcg/d e 3m 1,25 mcg/d) A partir do quarto mês, houve uma queda significativa em relação às doses de calcitriol prescritas aos pacientes no POi (Teste de Friedman, $p < 0,0001$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p < 0,01$) (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Quantidade diária ingerida de calcitriol por pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: DRC (doença renal crônica).
POi (pós-operatório imediato).
µg/dia (microgramas por dia).

4.1.8 Estado funcional do auto-enxerto

Um paciente renal crônico mostrou-se durante todo o estudo em EF1. Esse mesmo paciente não apresentou níveis detectáveis de PTHs e PTHae. A maioria dos pacientes dialíticos, com evidência de funcionalidade do AE,

atingiu o EF2 no segundo mês pós-operatório (89%). Porém, a partir do terceiro mês, observou-se o retorno de pacientes ao EF1 sem que para isso estivessem em estado de hipercalcemia (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Número de pacientes com auto-enxertos em estados funcionais 2 ou 3 nos diversos períodos

NOTA: m (meses).

Já no primeiro mês, oito pacientes apresentaram-se em EF superior ao EF1, porém ao término de um ano de acompanhamento pós-operatório, 10 pacientes apresentavam-se em EF2 ou EF3. O EF4 ocorreu em dois pacientes, em dois momentos, durante o período de acompanhamento.(Gráfico 12).

Gráfico 12 – Distribuição do número de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto observado nos pacientes portadores de DRC estágio V em diálise

NOTA: DRC (doença renal crônica).

EF (estado funcional).

EF1 (PTH sistêmico menor que o limite inferior para o método).

EF2 (PTH sistêmico dentro dos limites da normalidade para o método).

EF3 (PTH sistêmico acima do limite superior para o método, até três vezes o seu valor).

EF4 (PTH sistêmico acima de três vezes o limite superior da normalidade para o método).

A hipercalcemia foi concomitante ao EF1 ocorreu por 10 vezes, nos pacientes dialíticos durante o acompanhamento pós-operatório. Enquanto, em 55% das vezes os pacientes normocalcêmicos encontraram-se no EF1. Em condição de hipocalcemia, 88% dos episódios estavam relacionados com os EF1 (23,8%) e EF2 (64,3%) (Gráfico 13).

Gráfico 13 – Distribuição do número de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto e a condição da calcemia nos portadores de DRC estágio V em diálise durante período pós-operatório

NOTA: DRC (doença renal crônica).

EF (estado funcional).

EF1 (PTH sistêmico menor que o limite inferior para o método).

EF2 (PTH sistêmico dentro dos limites da normalidade para o método).

EF3 (PTH sistêmico acima do limite superior para o método porém até três vezes o valor).

EF4 (PTH sistêmico acima de três vezes o limite superior da normalidade para o método).

HIPO (hipocalcemia).

NORMO (normocalcemia).

HIPER (hipercalcemia).

4.2 Pacientes transplantados renais

Quatro pacientes transplantados com enxerto renal funcionante foram acompanhados por um ano após a PTX+AE. Eram dois homens e duas mulheres, que tinham mediana de idade de 50 anos (43,8-57,8, Q1-Q3). Não houve diferença com significância estatística das idades entre os pacientes renais crônicos e transplantados renais (Teste de Mann-Whitney, $p=0,9353$).

A hipertensão arterial sistêmica foi causa da perda renal prévia em dois pacientes.

Devido ao número de componentes do grupo (4) não há condição para aplicar teste de normalidade da distribuição.

4.2.1 Paratormônio sérico

A mediana dos níveis de PTHs pré-operatórios foi 505 pg/mL (112-2322, Q1-Q3). Porém, os níveis pré-operatórios de PTHs dos pacientes transplantados renais não mostraram diferença em relação aos níveis de PTHs pré-operatórios dos pacientes renais crônicos em terapia dialítica (Teste de Mann-Whitney, $p=0,1334$).

Os níveis de PTHs do grupo dos pacientes transplantados renais para cada período estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Níveis de PTHs, PTHae, CaT, Cai, P, FA e 25OHD dos pacientes transplantados renais nos períodos pré e pós-operatório

Períodos	PTHs (pg/mL)	PTHae/ PTHs	CaT (mg/dL)	Cai (mg/dL)	P (mg/dL)	FA (U/L)	25OHD (ng/dL)
mediana (Q1-Q3)							
Pré-operatório	505 (112-2322)	-	10,7 (10,1-12,4)	5,9 (5,8-6,0)	2,2 (1,5-3,7)	185,5 (52,2-694,5)	17,9 (11,2-19,8)
POi	0	-	9,7 (9,2-10,2)	5,2 (4,7-5,4)	2,9 (2,1-3,2)	180,5 (46,2-918,5)	13,7 (6,9-20,9)
30 dias	22 (2-205,5)	3,1 (1,3-43)	8,8 (7,8-10,4)	4,9 (4,1-5,7)	3,1 (2,2-3,4)	145,5 (67,8-648,5)	-
60 dias	77 (15-275,5)	3,9 (1,1-18,7)	8,6 (7,0-9,3)	4,4 (3,9-5,2)	3,2 (1,9-3,3)	103,5 (69,8-237)	-
90 dias	71 (14,8-102,5)	2,0 (0,9-36)	9,8 (8,2-10,3)	5,2 (4,3-5,8)	3,8 (2,3-3,9)	96 (61,5-209,3)	-
120 dias	96,5 (34-189,8)	31,2 (8,7-39)	8,7 (8,4-9,5)	4,6 (4,3-5,2)	3 (2,1-4,3)	90 (48,5-136)	-
180 dias	75 (66-98,2)	2,2 (1,0-28,9)	8,7 (7,8-9,4)	4,8 (4,4-5,0)	3 (2,6-3,2)	81 (48,8-126)	28,3 (17,6-37,9)
270 dias	76,5 (72,5-202,8)	1,1 (0,7-22,7)	9 (8,6-9,3)	4,7 (4,4-5,1)	3,2 (2,8-3,3)	84 (61-104,8)	-
360 dias	75,5 (46,5-105,3)	4,0 (1,2-74,1)	8,8 (8,6-9,5)	4,7 (4,6-4,8)	3,4 (2,4-3,8)	76,5 (58-93,5)	23 (20-27,6)

NOTA: CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), FA (fosfatase alcalina sérica), P (fósforo sérico), PTHae/PTHs (razão de concentração de paratormônio), PTHs (paratormônio sistêmico), 25OHD (25-hidroxivitamina D).
mg/dL (miligramas por decilitro), ng/dL (nanogramas por decilitro), pg/mL (picogramas por mililitro), U/L (unidades internacionais por litro).
POi (pós-operatório imediato).

Todos os pacientes transplantados renais apresentaram níveis detectáveis de PTHs a partir do segundo mês pós-operatório.

Comparando-se os níveis de PTHs nos diversos períodos, somente houve uma diferença estatisticamente significante entre o pré-operatório e o POi (Teste de Friedman, $p=0,0244$; Teste de comparação múltipla de Dunn, $p<0,01$). No Gráfico 14, apesar de ausência de significância estatística com

o mês 1, observa-se uma aparente estabilização dos níveis de PTHs a partir do segundo mês pós-operatório.

Gráfico 14 - Níveis de PTHs nos pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.
 pg/mL (picogramas por mililitro).
 POi (pós-operatório imediato).
 Pré-op (pré-operatório).
 PTHs (paratormônio sistêmico).

Não houve diferença estatística entre os níveis pós-operatórios de PTHs entre os pacientes renais crônicos dialíticos e transplantados renais (Teste de Mann-Whitney, $p > 0,05$). No quarto mês pós-operatório, a distribuição dos valores de PTHs do pacientes dialíticos comparada à distribuição do transplantados teve um $p = 0,05$ pelo teste de Mann-Whitney.

4.2.2 Razão de concentração do paratormônio sérico

Os dados relativos aos níveis das razões de concentração de PTH nos pacientes transplantados renais estão dispostos na Tabela 3.

Três dos quatro pacientes apresentaram razão de concentração maior ou igual a 1,5 no primeiro mês pós-operatório. O paciente 1 apresentou essa razão no quarto mês pós-operatório.

A razão de concentração de PTH não apresentou correlação com os níveis de PTHs (Gráficos 14 e 15). Em todos os períodos pós-operatórios houve episódios de razão de concentração de PTH maior que 20, totalizando 9 episódios.

Gráfico 15 - Níveis de razão de concentração do PTH em pacientes transplantados renais

NOTA: a linha contínua vermelha indica a razão de concentração de PTH (PTHae/PTHs) igual a 20. A linha contínua preta corresponde à mediana. POi (pós-operatório imediato).

4.2.3 Cálcio sérico

Os níveis pré-operatórios de CaT e Cai nos pacientes transplantados renais foram, respectivamente, 10,7 mg/dL (10,1-12,4, Q1-Q3) e 5,9 mg/dL (5,8-6,0, Q1-Q3). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os níveis de CaT entre os pacientes transplantados renais e os doentes renais crônicos estágio V em diálise.

Os níveis de CaT não mostraram diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de CaT dos pacientes portadores de DRC (Teste de Mann-Whitney, $p=0,1549$). Porém, os níveis de Cai dos pacientes portadores de DRC foram mais baixos quando comparados aos níveis de Cai dos pacientes transplantados renais (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0026$).

Os níveis de CaT e Cai nos diversos períodos pós-operatórios dos pacientes transplantados estão dispostos na Tabela 3.

Utilizando o CaT como referência, observaram-se quatro episódios de hipercalcemia durante o acompanhamento pós-operatório, envolvendo três pacientes. Um paciente apresentou dois episódios. Em três momentos, a hipercalcemia pode ser considerada limítrofe, pois o valor observado foi próximo ao limite superior da normalidade para o método (Gráfico 16).

Gráfico 16 - Níveis séricos de cálcio total em pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

CaT (cálcio sérico total).

mg/dL (miligramas por decilitro).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

Porém, utilizando-se do Cai como referência, todos os pacientes transplantados renais estavam hipercalcêmicos no pré-operatório. Durante o período pós-operatório somente três episódios de hipercalcemia (9,4% das medidas pós-operatórias) foram obtidos envolvendo dois pacientes, dos quais um episódio foi limítrofe para o método (Gráfico 17).

Gráfico 17 - Níveis séricos de cálcio iônico em pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

Cai (cálcio sérico iônico).

mg/dL (miligramas por decilitro).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os diversos períodos pós-operatórios nos níveis de CaT ($p=0,1054$) ou Cai ($p=0,1307$) nos pacientes transplantados renais (Teste de Friedman, $p<0,05$).

Não houve diferença com significância estatística nos níveis de CaT e Cai entre os pacientes transplantados renais e dialíticos (Teste de Mann-Whitney, $p>0,05$).

Ao final do estudo, todos os pacientes apresentavam-se normocalcêmicos (Gráficos 17 e 18).

Gráfico 18 – Contagem de pacientes transplantados renais estratificados pela faixa da calcemia durante período pós-operatório

4.2.4 Fósforo sérico

A mediana dos níveis pré-operatórios de P dos pacientes transplantados renais foi 2,2 mg/dL (1,6-3,8, Q1-Q3). A distribuição mostrou níveis de fósforo estatisticamente menores que a do grupo de pacientes portadores de doença renal crônica em diálise (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0074$).

As medidas pós-operatórias de P dos pacientes deste grupo estão dispostas na Tabela 3.

Apesar da ascensão dos níveis de P durante o acompanhamento pós-operatório, não se evidenciaram diferenças estatísticas significantes entre os diversos períodos (Teste de Friedman, $p=0,6090$) (Gráfico 19).

Gráfico 19 - Níveis séricos de fósforo em pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.

mg/dL (miligramas por decilitro).

P (fósforo sérico).

POi (pós-operatório imediato).

Pré-op (pré-operatório).

Os pacientes transplantados renais apresentaram níveis de P estatisticamente menores que os dos pacientes renais crônicos em diálise no sexto mês (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0105$).

4.2.5 Fosfatase alcalina sérica

A mediana dos níveis pré-operatórios de FA nos pacientes transplantados renais foi de 185,8 U/L (52,2-694,5, Q1-Q3). Em relação aos pacientes portadores de DRC dialíticos, não houve diferença estatisticamente significativa. (Teste de Mann-whitney, $p=0,4905$).

As medidas pós-operatórias de FA dos pacientes transplantados renais encontram-se dispostas na Tabela 3.

Durante o acompanhamento pós-operatório, houve uma redução dos níveis de FA que não se mostraram estatisticamente diferentes em cada paciente (Teste de Friedman, $p=0,4141$) (Gráfico 20). Também não se evidenciaram diferenças estatísticas nos níveis de FA em relação aos pacientes com DRC em diálise (Teste de Mann-Whitney, $p>0,3508$).

Gráfico 20 - Níveis séricos de fosfatase alcalina em pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método e a linha contínua preta corresponde à mediana.
 FA (fosfatase alcalina).
 POi (pós-operatório imediato).
 Pré-op (pré-operatório).
 U/L (unidades internacionais por litro).

4.2.6 25-Hidroxivitamina D sérica

A mediana da 25OHD pré-operatória dos pacientes transplantados renais foi 17,9 ng/mL (11,2-19,8, Q1-Q3). Os níveis foram menores estatisticamente significante em relação á distribuição dos pacientes com DRC em diálise (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0107$).

As medidas pós-operatórias de 25OHD nos pacientes transplantados renais estão dispostas na Tabela 3.

Os pacientes transplantados renais se mantiveram com níveis insuficientes de 25OHD durante todo o período, não apresentando diferenças com significância estatística entre os diversos momentos (Teste de Kruskal-Wallis, $p=0,1067$) (Gráfico 21).

Gráfico 21 - Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D em pacientes transplantados renais

NOTA: as linhas contínuas vermelhas indicam os limites da normalidade para o método.
 A linha contínua preta corresponde à mediana.
 25OHD (25-Hidroxivitamina D sérica).
 ng/mL (nanogramas por mililitro).
 POi (do primeiro ao terceiro dia pós-operatório).
 Pré-op (dias anteriores ao procedimento cirúrgico).

No três momentos pós-operatórios em que se realizou a medida da 25OHD, não houve diferença com relação aos pacientes em diálise (Teste de Mann-Whitney, $p=0,1517$ (no POi); $p=0,7015$ (6 meses); $p=0,8016$ (12 meses))

4.2.7 Reposição oral de cálcio e calcitriol

Durante o período de acompanhamento pós-operatório, sem interferência do pesquisador, houve redução das quantidades prescritas de cálcio elementar e calcitriol. Utilizando-se o teste de Friedman para as

quantidades prescritas de cálcio elementar e calcitriol encontraram-se, respectivamente, $p=0,0254$ e $p=0,0097$. Porém ao pós-teste de comparação múltipla de Dunn, não se mostraram diferenças estatísticas entre os diversos períodos (Gráficos 22 e 23).

A quantidade de cálcio elementar orientada aos transplantados renais e aos dialíticos não foram estatisticamente diferentes em todos os momentos do pós-operatório com exceção do primeiro mês, quando a quantidade de cálcio elementar ingerida pelos pacientes transplantados renais foi estatisticamente menor que no outro grupo (Teste de Mann-Whitney, $p=0,0446$).

Gráfico 22 - Quantidade diária ingerida de cálcio elementar por pacientes transplantados renais durante período pós-operatório

NOTA: POi (pós-operatório imediato).
g/dia (gramas por dia).

A mediana da quantidade de calcitriol ingerida pelos transplantados renais foi de 2mcg no POi, 1,75mcg nos meses 1 e 2, 1,25mcg no mês 3, 0,75mcg no mês 4. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a quantidade prescrita aos pacientes em diálise em todos os períodos registrados do pós-operatório (Teste de Mann-Whitney, $p>0,05$).

Gráfico 23 - Quantidade diária ingerida de calcitriol por pacientes transplantados renais durante período pós-operatório

NOTA: POi (pós-operatório imediato).
µg/dia (microgramas por dia).

4.2.8 Estado funcional do auto-enxerto

Os pacientes transplantados renais tiveram seus auto-enxertos classificados no EF2 até o quarto mês pós-operatório sem evoluírem com regressão do EF durante o acompanhamento do estudo. Ao final do período

de acompanhamento em dois pacientes, os auto-enxertos estavam em EF2 e nos outros dois pacientes, em EF3 (Gráfico 24).

Gráfico 24 – Distribuição pelo estado funcional dos auto-enxertos nos pacientes transplantados renais

NOTA: EF (estado funcional).

EF1 (PTH sistêmico menor que o limite inferior para o método).

EF2 (PTH sistêmico dentro dos limites da normalidade para o método).

EF3 (PTH sistêmico acima do limite superior para o método até três vezes o seu valor).

EF4 (PTH sistêmico acima de três vezes o limite superior da normalidade para o método).

A hipercalcemia não foi observada após o terceiro mês pós-operatório. Ao final de 12 meses, todos os pacientes transplantados renais estavam normocalcêmicos (Gráfico 25).

Gráfico 25 – Contagem de pacientes de acordo com o estado funcional do auto-enxerto e a calcemia nos pacientes transplantados renais

NOTA: EF (estado funcional)
 EF1 (PTH sistêmico menor que o limite inferior para o método).
 EF2 (PTH sistêmico dentro dos limites da normalidade para o método).
 EF3 (PTH sistêmico acima do limite superior para o método até três vezes o seu valor).
 EF4 (PTH sistêmico acima de três vezes o limite superior da normalidade para o método).
 HIPO (hipocalcemia).
 NORMO (normocalcemia).
 HIPER (hipercalcemia).

5 DISCUSSÃO

5.1 Escolha do tecido paratireóideo para auto-enxerto e a criopreservação

Durante a realização da PTX+AE os tecidos escolhidos para serem utilizados no AE e criopreservação eram selecionados através de um corte longitudinal das PTs com o objetivo de excluir os segmentos macroscopicamente nodulares devido sua influência na autonomia do tecido paratireóideo e o aumento da probabilidade de recidiva⁵²⁻⁵⁴, apesar de não ser consenso na literatura⁵⁷.

Em vários momentos foram selecionados tecidos nodulares tanto para o AE como para a criopreservação por não se conseguir a captação de tecido hiperplásico sem áreas nodulares.

A criopreservação de tecido paratireóideo é um ponto importante no tratamento do HPT secundário. Desenvolvida por Wells *et al*⁵⁸, possibilitou a disseminação do uso da PTX+AE.

Alguns pacientes submetidos à PTX+AE que evoluem com secreção reduzida de PTH pelo enxerto, necessitam de reimplante de tecido

paratireóideo. Porém o tempo de criopreservação pode influenciar na capacidade de secreção de PTH pelo tecido reimplantado.

Borot *et al.*⁵⁹ apresentaram uma análise multicêntrica francesa. Em nove centros estudados, as taxas de utilização de amostras de tecido paratireóideo criopreservado variaram de 0 a 4,3%, com uma média de 1,6%. Os AE de tecido criopreservado foram classificados em estados funcionais: não funcionais ($PTHs \leq 20 \text{ pg/ml}$), parcialmente funcionais ($21 \leq PTHs \leq 50 \text{ pg/ml}$), funcionais ($51 \leq PTHs \leq 300 \text{ pg/mL}$) e hiperfuncionais ($PTHs > 300 \text{ pg/ml}$). Houve 80% de AE não funcionais, 10% de AE funcionais e 10% parcialmente funcionais. Houve uma tendência, sem significância estatística, à melhor funcionalidade dos AE de tecido criopreservado por menos de seis meses. Nenhum dos AE de tecido criopreservado por um ou mais anos foi funcional.

Alguns estudos sugerem a pouca viabilidade do tecido paratireóideo criopreservado por mais de dois anos^{60,61}.

Montenegro *et al.*⁴⁴, em estudo retrospectivo de 15 pacientes submetidos à PTX+AE que evoluíram com níveis de PTHs menores que 15 pg/mL até indetectáveis ao método foram submetidos a reimplante de tecido paratireóideo criopreservado. Somente em 40% dos casos ocorreu melhora dos níveis de PTHs.

5.2 Métodos laboratoriais para medida dos níveis séricos de paratormônio

O obstáculo para o estudo funcional do AE era baixa especificidade dos vários métodos laboratoriais de primeira geração com um anticorpo direcionado a uma parte da molécula de PTH (extremidade carboxi-terminal, amino-terminal ou da porção média da molécula). Nessa situação a medida incluía tanto a molécula intacta como de seus fragmentos, cuja presença na circulação não representava atividade da paratireóide, pela sua retardada excreção. Com o desenvolvimento de testes específicos para molécula intacta de PTH (ensaios de segunda e terceira geração), houve maior sensibilidade para valores baixos. A diminuição da ligação a fragmentos inativos da molécula de PTH permitiu melhor análise da função das glândulas paratireóides.

A meia-vida do PTH é menor que cinco minutos, enquanto a do fragmento carboxi-terminal, 40 minutos. Em pacientes renais crônicos, a meia-vida destes peptídeos se prolongam, da molécula intacta de PTH para 30 minutos e do fragmento carboxi-terminal para 24-36 horas. Isto porque o rim é o órgão mais importante na excreção do hormônio intacto, enquanto para o fragmento carboxi-terminal, o único órgão responsável⁶².

Utilizamos a dosagem da PTH por método quimioimunoluminométrico com anticorpos para as porções carboxi e amino-terminal. Por ser um método de segunda geração, reduz significativamente a possibilidade de detecções cruzadas com os fragmentos carboxi-terminal, refletindo uma

medida mais apurada da função do AE, pois o AE seria teoricamente a única fonte produtora de PTH do paciente, quando todo tecido tópico foi retirado durante a paratireoidectomia.

Existem vários métodos laboratoriais disponíveis no mundo para a dosagem de PTH. Muitos trabalhos tornam-se incomparáveis devido às diferentes metodologias com diversos limites para a normalidade. Assim, torna-se difícil a uniformização de condutas baseadas em consensos que utilizam medidas absolutas como orientadores terapêuticos⁶³.

Em nosso trabalho, foram usados valores relativos para quantificar o funcionamento do AE durante o acompanhamento, evitando-se também a utilização dos termos hipofunção, normofunção e hiperfunção^{56,64}. O objetivo foi discutir a função do AE sem entrar no mérito de orientações feitas por diversos consensos que estabelecem intervalos de valores absolutos de PTHs para pacientes portadores de DRC. O emprego de classificações de hipofunção, normofunção ou hiperfunção induzem a perda da individualização das propostas terapêuticas e possibilitam erros em decisões médicas^{63,64}.

5.3 Critérios para exclusão de paratireóides supranumerárias

Como forma de tentar excluir possíveis PTs funcionais deixadas *in loco*, supranumerárias ou não, por não terem sido identificadas durante o procedimento cirúrgico, definimos como critérios de exclusão para os

pacientes a não identificação e ressecção de pelo menos quatro PTs e a obtenção de PTH detectável ao método colhido no POi.

O PTH indetectável no POi⁴⁶ e a ressecção de pelo menos quatro glândulas paratireóides^{65,66} foram condições primordiais para o estudo. Isto objetivou a melhor exclusão de PTs supranumerárias não-visualizadas no intra-operatório e, conseqüentemente, não excisadas.

A mensuração do PTH no POi, quando mostra níveis detectáveis, pode nos ajudar a identificar possíveis casos de persistência de hiperparatireoidismo decorrente de glândulas supranumerárias deixadas nas regiões cervical ou torácica^{67,68}.

5.4 Secreção de paratormônio pelo auto-enxerto

Em 1977, Burnett *et al.*⁶⁹ definiram que, por não observar razão de concentração de PTH, os AE poderiam iniciar o seu funcionamento de seis a 12 meses após a cirurgia, podendo ser influenciado pela quantidade de tecido implantado.

Em 1981, Diaz-Buxo *et al.*⁶⁶ apesar de não terem obtido níveis indetectáveis de PTHs no POi, porém tendo o cuidado da ressecção de pelo menos quatro PTs, demonstraram razão de concentração de PTH entre os membros superiores já do terceiro ao sétimo dias pós-operatórios.

Takagi *et al.*⁷⁰ evidenciaram, após PTX+AE, razões de PTH maiores de 1,5 em duas a três semanas com aumento gradual após este período.

Em 1989, Cole *et al.*⁷¹ estudaram a função do auto-enxerto de tecido paratireóideo em galinhas submetidas à PTX+AE. As aves evoluíram com hipocalcemia intensa nas primeiras 4 horas seguintes. As PTs foram implantadas no subcutâneo 24 horas após o procedimento inicial. A partir deste momento foram mantidas com dieta com 0,08% das necessidades diárias de cálcio. Em 24 horas, já apresentavam aumento significativo da calcemia, tornando-se indistinguíveis ao grupo controle no décimo quarto dia após o reimplante. Submetidas a ressecção do AE, evoluíram novamente com hipocalcemia semelhante ao período imediato pós-PTX.

Porém, muitos autores acreditam que, na maioria dos pacientes, o funcionamento do AE, seja por injeção subcutânea de tecido paratireóideo⁷² ou por implantação cirúrgica^{50,73,74}, dá-se por volta do primeiro mês pós-operatório. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes apresentavam secreção de PTH pelo AE já no primeiro mês.

5.5 Razão de concentração de paratormônio versus funcionamento do auto-enxerto

A razão de PTH entre os membros superiores obtido no pós-operatório de pacientes submetidos à PTX+AE não apresentou correlação com a evolução funcional quantitativa dos AEs. Algumas razões podem explicar este fenômeno: primeiro, o local da coleta de sangue pode, algumas vezes, representar um vaso com maior ou menor drenagem venosa do AE. Segundo, a existência de fístulas arteriovenosas no membro possuidor do

AE, levando a alterações circulatórias, tornando imprevisível a identificação do vaso que carrega o fluxo sanguíneo efluente do AE. Terceiro, a característica pulsátil da liberação de PTH pelo tecido paratireóideo pode estar presente no AE, levando a diferentes gradientes de PTH em coletas sucessivas sem reais alterações funcionais. Quarto, o tipo de ensaio utilizado, sendo sabido que em pacientes dialíticos ocorre retenção de fragmentos, supostamente inativos, da molécula de PTH e que podem ser detectados pelo ensaio, reduzindo a razão de concentração em relação a uma coleta anterior realizada por um método laboratorial mais específico para a molécula intacta de PTH⁷⁵.

Em 1975, Wells *et al.*⁵⁵ relataram com sucesso o auto-enxerto de tecido paratireóideo heterotópico (no antebraço) em humanos. Através da mensuração simultânea de PTHs e PTHae por métodos laboratoriais ainda de primeira geração, definiram que uma razão de concentração de PTH maior que 1,5 comprovaria a excreção de PTH pelo auto-enxerto. Em nossa série, vimos que entre os pacientes dialíticos, 84% destes apresentaram razões de PTH maiores que 1,5 já no primeiro mês, sem mudanças significantes ao longo do ano.

Yoon *et al.*⁷² observaram resultado semelhante já no 14º dia PO (85,7%) quando acompanhavam prospectivamente 14 pacientes dialíticos (11 em diálise peritoneal e três em hemodiálise) submetidos à PTX+AE por injeção subcutânea da face anterior do antebraço. Ao completarem um mês pós-operatório, todos os pacientes apresentavam razão de concentração de PTH acima de 1,5.

Já nos pacientes transplantados renais, três de quatro pacientes apresentaram razão de PTH maior ou igual que 1,5 no primeiro mês, também sem mudanças significantes ao longo do ano.

Comparando-se as razões de concentração de PTH com a evolução dos níveis de PTHs em pacientes dialíticos, vimos um aumento progressivo estatisticamente significativo da mediana de PTHs nos primeiros nove meses em relação ao POi com um declínio no 12º mês, enquanto os níveis de razão de concentração surgem no primeiro mês, mantendo-se estáveis ao longo do primeiro ano pós-operatório. Nos pacientes transplantados renais, a mediana do PTHs ascende rapidamente até o segundo mês, mantendo-se estável no restante do primeiro ano pós-operatório, o que diferentemente ocorre com os níveis de razão de concentração de PTH nesses pacientes.

A ausência de razão de PTH pode levar ao diagnóstico errôneo de falência do AE^{76,77}. Acreditamos que a melhor definição de funcionalidade do AE seja níveis séricos de PTHs capazes de manter a normocalcemia ou hipocalcemia leve independente do uso de reposição de cálcio e calcitriol ou com doses diárias mínimas, como afirmam outros autores^{35,59}. Desta forma, vemos que a razão de concentração de PTH, quando maior que 1,5, traduz unicamente que a produção de PTH pelo AE está presente. Porém ela não é capaz de afirmar sobre a falência do AE. Isto cabe aos níveis indetectáveis de PTHs e PTHae quando presentes em coletas simultâneas.

Em 1998, Walgenbach *et al.*⁵⁰ propuseram que razões maiores que 20 associados a níveis elevados de PTHs eram sugestivos de recorrência do

hiperparatireoidismo decorrente de hiperfunção do AE. Não concordamos com essa opinião, pois, no acompanhamento de nossa coorte, por várias vezes se evidenciaram razões maiores em pacientes necessitando, por vezes, de altas doses de cálcio elementar e calcitriol para manutenção da normocalcemia. Concordamos que o importante é a verificação de sinais/sintomas sugestivos associados aos exames laboratoriais pertinentes, como níveis elevados de PTHs⁷⁷. O paciente renal crônico deve ser visto e entendido metabolicamente e individualmente.

É desnecessária a verificação rotineira da razão de concentração de PTH já que o mesmo não apresenta correlação com a evolução funcional do AE. Ela é útil na avaliação de recidiva do HPT, com intenção de determinar a origem da recidiva (AE ou glândula supranumerária cérvico-mediastinal).

5.6 Relação dos níveis séricos de cálcio com a secreção de paratormônio pelo auto-enxerto

Estratificamos os pacientes como hipercalcêmicos, normocalcêmicos e hipocalcêmicos, pois um dos fatores mais importantes que interferem com a secreção de PTH pelo tecido paratireóideo normal é o nível sérico de Ca. Apesar de tecidos paratireóideos hiperplásicos apresentarem redução da sensibilidade às variações da calcemia^{75,78,79}, observamos que muitos AE alteram sua secreção de PTH de acordo com a calcemia.

Em 1976, no estudo de quatro pacientes submetidos à PTX+AE por HPT primário, Wells *et al.*⁸⁰ submeteram-nos à infusão endovenosa de ácido etilenodiaminotetracético (*EDTA*), para causar hipocalcemia, e gluconato de cálcio, para causar hipercalcemia. Esse estudo mostrou a responsividade do AE às alterações da calcemia.

Em 1977, Schneider *et al.*⁸¹ avaliaram a resposta do AE em pacientes submetidos à PTX+AE por HPT primário e secundário. Utilizou a infusão de *EDTA* e cálcio parenterais, mostrando uma boa relação inversa dos níveis de PTHs e os níveis séricos de Ca elevados, porém, com resposta limitada quando os pacientes eram submetidos à hipocalcemia. Os pacientes apresentavam boa elevação dos níveis séricos de PTHs, entretanto mantendo-os por somente 30 a 60 minutos, com posterior retorno aos níveis basais. Acreditou-se ser devido às reservas limitadas de PTH nos grânulos das células paratireóideas do AE.

Apesar de o presente estudo não ter tido um desenho adequado e dirigido para avaliar esta questão, observamos evidências que corroboram a descrição de Schneider *et al.*⁸¹. A hipercalcemia nos pacientes renais crônicos em terapia dialítica esteve quase em sua totalidade (84%) relacionada com o EF1. Entretanto, a maioria dos casos de normocalcêmicos e hipocalcemia permaneceram em EF1. No paciente hipocalcêmico em EF1 caracteriza-se o hipoparatireoidismo naquele momento da avaliação.

Em 1978, Frei *et al.*⁶⁵ também mostraram a reatividade do AE ao estímulo hipocalcêmico da HD, após estudar 15 pacientes com DRC

submetidos à PTX+AE em antebraço. Dez pacientes apresentaram aumento significativo do PTHs, medido por radioimunoensaio direcionado à região aminoterminal, 30 minutos após o início do estímulo hipocalcêmico dialítico. Exatamente cinco daqueles pacientes tinham como sítios de implantação dos AE, locais alternativos no antebraço devido a cicatrizes causadas por realizações de fístulas arteriovenosas que foram evitadas na hora do implante⁶⁵. Concordando com outros autores⁸¹, *Frei et al*⁶⁵ observaram queda dos níveis de PTHs 60 minutos após o início do estímulo hipocalcêmico, levantando também a hipótese de ter sido devido à depleção da reserva endócrina do AE. Esses dados podem sugerir uma nova questão: o implante de uma maior massa de paratireóide poderia proporcionar maior reserva funcional ao indivíduo?

Em 1984, Mallette *et al.*⁷⁵ mostraram a sensibilidade do AE às variações da calcemia, porém sem quantificá-la. Estudaram 22 pacientes com HPT secundário à DRC e seis pacientes com HPT primário. Em pacientes previamente hipercalcêmicos, a resolução do quadro de hipercalcemia, seja espontaneamente ou com uso de *EDTA*, determinou a observação de aumento significativo dos níveis de PTHs⁷⁵.

Em 2003, Schmitt *et al.*⁷⁸ avaliaram a pulsatilidade do PTH e a sensibilidade do AE em pacientes submetidos à PTX+AE por DRC. Compararam com doentes renais crônicos não submetidos à PTX. Para isso, tomaram como grupo controle voluntários sadios. Realizaram testes nas primeiras oito semanas de pós-operatório e após 15 meses. A pulsatilidade do PTH encontrava-se significativamente reduzida inicialmente, com

restauração progressiva tardiamente. A desnervação ocorrida com a ressecção da glândula paratireóide foi sugerida como explicação. Com a suposta contínua reinervação ocorrida, como se observa em outros órgãos transplantados⁸²⁻⁸⁴, houve a normalização da pulsatilidade do PTH. Entretanto, a sensibilidade do AE às variações do Ca sérico permaneceu deficitária com resultados piores que em pacientes saudáveis e renais crônicos não submetidos à PTX, possivelmente, devido à menor massa de tecido paratireóideo⁷⁸.

Um outro possível fator que talvez possa ter sido responsável pela menor sensibilidade do tecido paratireóideo enxertado às variações do Ca sérico em relação ao grupo de pacientes dialíticos não submetidos à PTX no estudo de Schmitt *et al.*⁷⁸ foi o tempo de doença. Ou seja, o tempo em que as glândulas paratireóides estiveram submetidas a um regime de uremia e suas consequências. Os pacientes dialíticos que não tinham sido submetidos à cirurgia, talvez tivessem menos tempo de doença.

5.7 Evolução funcional do auto-enxerto

Apesar de serem grupos de pacientes metabolicamente diferentes, ao se observar as curvas das medianas dos níveis de PTHs dos pacientes dialíticos e dos transplantados renais, nota-se um comportamento similar entre os grupos, com uma tendência a níveis mais elevados no grupo dos pacientes transplantados renais. Isto se mostra aparentemente contraditório à noção comum e a alguns autores³ que afirmam ser os pacientes

transplantados renais, indivíduos com fatores estimulatórios reduzidos para o tecido paratireóideo enxertado, chegando, por isso, a indicar a PTX subtotal.

O Gráfico 26 mostra as medianas dos níveis de PTHs em ambos os grupos, excluindo as medidas de PTHs do paciente 23 (paciente do grupo de portadores de doença renal crônica em diálise) devido possível erro laboratorial em medida no primeiro mês com PTHs de 950 pg/mL (PTHae de 1044 pg/mL) ou resultado de um estímulo intenso pela fome óssea. Para fins gráficos, a adição desta medida foi evitada sem observar comprometimento da análise. (Gráfico 26).

Gráfico 26 - Comparativo entre as medianas dos níveis de PTHs dos pacientes portadores de DRC em diálise e transplantados

NOTA: foi excluída a medida do PTHs do paciente 23, pois, no primeiro mês obteve PTHs de 950 pg/mL. Houve grande discordância de valor entre suas outras medidas, havendo grande probabilidade de erro laboratorial ou de coleta.
pg/mL (picograma por mililitro).
POi (do primeiro ao terceiro dia pós-operatório).
Pré-op (dias anteriores ao procedimento cirúrgico).
PTHs (paratormônio sistêmico).

Observamos uma tendência à redução dos níveis médios de PTHs nos pacientes dialíticos e transplantados renais após os nove meses, sem significância estatística.

Em 1998, Walgenbach *et al.*⁵⁰ descreveram uma redução dos gradientes de PTH, tendo níveis mais baixos, ao término de um ano, em comparação com os do primeiro mês. Tentaram justificar pela progressiva redução da deficiência de cálcio no esqueleto, levando à diminuição do estímulo de secreção de PTH pelo AE⁵⁰.

Echenique-Elizondo *et al.*⁷⁴, em coorte prospectiva de 25 pacientes submetidos PTX+AE, sugeriram que o período ideal para avaliação inicial do AE seria com cinco semanas após a cirurgia. Porém, naquele estudo havia maior preocupação com as recidivas. Não observaram a relação dos níveis de PTHs e o estado da calcemia no momento da coleta.

Echenique-Elizondo *et al.*⁴⁶ realizaram estudo prospectivo de 35 pacientes submetidos à PTX+AE imediato subcutâneo na região pré-esternal por HPT por DRC. O acompanhamento variou de seis a 42 meses. Todos os pacientes apresentaram PTHs indetectáveis à metodologia de radioimunoensaio, após 24 horas de pós-operatório. Os autores definiram os períodos de coleta sanguínea em 1, 3, 5, 15, 30, 60, 100 e 150 semanas após o procedimento cirúrgico. Os pacientes apresentavam nível médio de PTH pré-operatório de 1344,52 pg/mL. A partir dos dados daquele estudo, calculamos a mediana que foi 1313 pg/mL, porém, seu método laboratorial foi por radioimunoensaio e não referiu os limites de normalidade para o método o que possibilitaria alguma comparação.

Em 1998, Schmitt *et al.*⁸⁵, a sensibilidade da secreção oscilatória de PTH às mudanças da calcemia foi demonstrada ser inversamente relacionada ao grau da disfunção renal e do HPT secundário subjacente. Apesar disso, Kifor *et al.*¹¹ demonstraram, em 1996, a resistência progressiva ao Ca no HPT primário e secundário devido à expressão deficiente dos receptores sensíveis ao cálcio o que pode ser um fator para a falência do auto-enxerto.

A falência do AE é definida pela ausência de produção de PTH pelo mesmo. Com o uso dos métodos laboratoriais atuais, estabelecemos a falência do AE na presença de níveis indetectáveis de PTHae. Em 19 pacientes dialíticos, a prevalência em um ano foi de um paciente, o que se mostra em conformidade com a literatura que relata 3,9% de falência do enxerto de tecido paratireóideo⁷⁷.

Observamos que alguns de nossos pacientes, após o início do funcionamento, atingindo pelo menos o EF2 e com presença de razão de concentração de PTH entre os membros superiores, evoluíram com redução progressiva dos níveis de PTHs ao final de um ano PO. Esses pacientes não apresentavam hipercalcemia no período, o que achamos ser um fator importante quando se deseja excluir a hipofunção do AE.

Walgenbach *et al.*⁵⁰, estudando prospectivamente 115 pacientes portadores de DRC e submetidos à PTX+AE com acompanhamento maior que um ano, fizeram uso de método de radioimunoensaio para a mensuração do PTH sem referência da especificidade deste método. Utilizando a razão de concentração, a qual não achamos ser o ideal para

acompanhar a evolução funcional do AE, detectaram que seus pacientes apresentavam razões menores ao final de um ano pós-operatório do que após um mês. Aventaram a hipótese de que ao final de um ano, a deficiência de cálcio no esqueleto, estando reduzida, não estimularia o AE da mesma forma que o faria antes⁵⁰. Nós não utilizamos a razão de concentração de PTH, porém dos 19 pacientes dialíticos com acompanhamento completo de um ano, 18 atingiram o EF2. Destes, nove pacientes retornaram ao EF1 em um ano pós-operatório, porém um paciente encontrava-se em hipercalcemia. Nós achamos necessária a manutenção da monitorização funcional do AE pelo risco de redução da secreção de PTH ou até falência do mesmo.

5.8 Reposição oral de cálcio e calcitriol

As necessidades diárias de Ca elementar e calcitriol reduziram progressivamente nos pacientes dialíticos. Observou-se uma queda significativa das quantidades de cálcio elementar em todos os meses pós-operatórios e de calcitriol partir do quarto mês.

Em 1983, Rothmund e Wagner⁸⁶, durante o acompanhamento de 46 pacientes portadores de DRC e submetidos à PTX+AE acompanhados por um período mínimo de um ano, referiram que a interrupção ou redução significativa da reposição de Ca e calcitriol orais ocorreu em 45 pacientes ao sexto mês de pós-operatório, o que também ocorreu em todos os pacientes dialíticos de nossa coorte. Um ano após a cirurgia, 30% dos pacientes dialíticos não faziam uso de reposição oral de Ca ou calcitriol⁸⁶.

Em 2010, Chou *et AL.*⁸⁷, estudando o hipoparatiroidismo em pacientes submetidos à PTX+AE subcutâneo, observou que as necessidades diárias de Ca elementar variaram de 1,5 a 16 gramas, enquanto, de calcitriol de 0,25 a 2 µg⁸⁷. Apesar destes pacientes não poderem ser comparáveis a nossa coorte quanto ao PTH pré-operatório devido não se referir o método utilizado na mensuração do mesmo, podemos compará-los mediante à FA pré-operatória. Os níveis médios de FA dos pacientes apresentados no estudo⁸⁷ apresentaram níveis que correspondiam de 45 a 55% dos de nossa coorte. As quantidades diárias ingeridas por nossos pacientes durante o acompanhamento de um ano variaram de 0 a 96 g de Ca elementar, e 0 a 8 µg de calcitriol. Talvez isto, apesar da provável maior gravidade da doença óssea de nossos pacientes, explique nossa prevalência de hipercalcemia em 10 a 20% dos pacientes dialíticos nos quatro primeiros meses.

Em 1975, Wells *et al.*⁵⁵ acompanharam 11 pacientes submetidos à PTX+AE por um ano. Estes faziam parte de um grupo de 29 pacientes operados em 30 meses dos quais 27 eram portadores de HPT secundário à DRC; um, portador de HPT primário e outro transplantado renal que recebeu tecido paratireóideo heterólogo de seu doador renal. Ao final de um ano, 10 pacientes eram normocalcêmicos e somente dois recebiam reposição oral de Ca. Oito pacientes receberam diidrotaquisterol por oito meses. Não avaliaram o início do funcionamento do AE e sua manutenção de função. A maioria dos nossos pacientes dialíticos faziam uso de reposição oral de Ca e calcitriol ao término do primeiro ano de pós-operatório.

Burnett *et al.*⁶⁹, implantaram 10 a 12 fragmentos de tecido paratireóideo, de 1-2mm (metade do relatado por outros autores⁵⁵) no antebraço de pacientes submetidos PTX total ou subtotal. Esses autores já faziam uso do gradiente de PTH entre os membros superiores para reconhecer o funcionamento do AE. Não observaram qualquer episódio de hipercalcemia no pós-operatório e referiram que os níveis de cálcio refletiam a terapia de reposição no pós-operatório.

Em nossa coorte, observamos um percentual não desprezível de pacientes em hipercalcemia, por vezes, repetidamente sem critérios quaisquer que os definisse com HPT recorrente ou persistente. Pelo contrário, pacientes em estado de fome óssea com reposição oral de Ca e calcitriol. Nós acreditamos que os episódios de hipercalcemia ocorreram devido quantidades aumentadas de suplementação de Ca e calcitriol oral em alguns momentos do estudo, o que deixa claro a dificuldade de controle ideal do Ca sérico em pacientes dialíticos, não sendo observado o mesmo em pacientes transplantados renais com enxerto renal de função satisfatória. Por isso, sugere-se um controle rígido ambulatorial em períodos curtos de tempo para aqueles pacientes nos primeiros quatros meses pós-operatórios.

Não foram encontrados na literatura estudos que verificassem as possíveis conseqüências da hipercalcemia persistente em período pós-operatório precoce na função do AE. A possibilidade de calcificação extra-esquelética deve ser considerada e futuros estudos podem contribuir no esclarecimento dessa questão. Uma pergunta a ser respondida num

seguimento maior dos pacientes atuais é se a sobrevida dos pacientes com ou sem hipercalcemia foi diferente.

5.9 Reimplante de tecido paratireóideo criopreservado

Em 1980, Mozes *et al.*⁸⁸ acompanharam 16 pacientes submetidos a PTX+AE devido HPT secundário à DRC. Destes, 14 foram acompanhados por pelo menos um ano. Os autores observaram que os níveis normais de PTHs e a razão de PTH não necessariamente prediziam o funcionamento adequado do AE. Supunham que o funcionamento satisfatório do AE evitaria a necessidade de reposição de Ca e calcitriol com manutenção da normocalcemia. Definiram que os pacientes deveriam estar em normocalcemia sem suplementação de Ca ou calcitriol orais em média aos seis meses pós-operatórios. Após este tempo, caso mantivesse a necessidade de suplementação oral, os pacientes deveriam ser submetidos ao reimplante de tecido paratireóideo criopreservado. Tan *et al.*⁸⁸ relataram a involução do funcionamento do AE de três pacientes após 24, 24 e 28 meses respectivamente, enfatizando a manutenção do monitoramento dos pacientes. Outros autores³² não concordam com a indicação precoce do reimplante de tecido paratireóideo criopreservado, pois consideram que é rara a ocorrência de hipoparatiroidismo após um ano de pós-operatório.

Em 2010, Tan *et al.*⁸⁹ compararam retrospectivamente pacientes submetidos à AE imediato através de implantação intramuscular cirúrgica e por injeção. O objetivo deles era mostrar a viabilidade do tecido injetado. Os

autores observaram que os AE que evoluíram com insucesso (considerado devido ausência na melhora dos níveis séricos de cálcio) tinham um seguimento mínimo de seis meses. Dos 19 pacientes dialíticos acompanhados por um ano, 18 pacientes apresentaram EF2 ou superior até o quarto mês pós-operatório. Um paciente atingiu o EF2 do AE aos nove meses de pós-operatório. Achamos, após avaliação de nossa série, possível recomendar a indicação de reimplante de tecido paratireóideo criopreservado após quatro meses do procedimento cirúrgico inicial se o paciente não estiver em hipercalcemia e não houver PTHs pelo menos na faixa de normalidade do método, isto é, pelo menos, AE com EF2. **Com isso, superindicaríamos o reimplante em um paciente.**

Vários estudos mostram baixas taxas de funcionamento do AE de tecido paratireóideo criopreservado^{44,51,59,60}. Não se sabe ao certo qual a real causa desta falência do AE, porém é possível que seja devido ao maior tempo de criopreservação. Assim, mostra-se uma necessidade de identificação precoce da falência do AE ou insuficiência de sua produção e secreção de PTH com intuito de indicar o reimplante de tecido paratireóideo criopreservado.

5.10 Outros achados

Pouco ainda se sabe sobre o metabolismo e funções da 25OHD⁹¹, porém admite-se sua importância em estudos mais recentes^{92,93}, principalmente nos pacientes portadores de doença renal óssea⁹⁴. Tanto os

pacientes portadores de doença renal crônica em diálise quanto os transplantados renais se mantiveram com níveis insuficientes de 25OHD durante todo o estudo, o que talvez se explique pela inexistência, neste período, de protocolos de reposição em nossa instituição ou pela orientação para redução de exposição à luz solar no último grupo⁹⁵.

Os níveis de FA se mantiveram acima do limite superior para o método na maioria dos pacientes dialíticos por até dois meses. Na literatura, há cerca de 30 anos, quando o conhecimento sobre os efeitos da paratireoidectomia começavam a ser conhecidos, houve autores que sugeriram que o aumento progressivo dos níveis de FA por mais de três meses seria altamente sugestivo de persistência do hiperparatireoidismo⁹⁰.

A FA é uma enzima liberada pelo osteoblasto em sua atividade e sua dosagem é empregada como marcador de formação óssea. No HPT secundário a alta remodelação óssea associa-se a nível elevado de FA. Após a paratireoidectomia, pelo processo de remineralização óssea, observa-se em muitos casos uma elevação aguda da FA e sua progressiva redução até a normalidade próximo a um ano.⁴¹ Ao final do primeiro ano de pós-operatório mais de 75% dos nossos pacientes dialíticos mostraram níveis séricos de FA dentro da faixa de normalidade.

5.11 Limitações do estudo

No início do protocolo, 29 pacientes portadores de doença renal crônica estágio V em diálise apresentaram PTHs indetectável ao método no

POi. Porém, somente 19 pacientes se mantiveram no estudo. A intenção foi manter o rigor metodológico. Desse modo sete pacientes foram excluídos por perda de até duas coletas de sangue. Apesar do menor número de pacientes, mantivemos as condições necessárias para uma análise estatística pareada de melhor qualidade, o que não se viu na literatura em estudos com objetivos similares.

Não foi possível inferir conclusões sobre os pacientes transplantados renais devido ao pequeno número de indivíduos.

Devido ao caráter observacional do estudo, não houve intervenção quando da ocorrência de hipercalcemia, principalmente, no grupo dos pacientes dialíticos o que pode ter influenciado de forma negativa a evolução da função do AE, levando a níveis de PTHs menores que os dos pacientes transplantados renais.

Os pacientes transplantados renais foram acompanhados no pós-operatório por outra equipe de nefrologistas, o que pode ter levado à menor ocorrência de hipercalcemia. De novo, o caráter observacional do estudo e a não interferência direta do pesquisador na prescrição dos pacientes trouxe a interferência dessas variáveis.

Não foi possível correlacionar os níveis de 25OHD e de PTHs com desfechos duros devido o curto período de acompanhamento. Também pelo mesmo motivo, não foi possível definir quais são os níveis de PTHs propiciados pela PTX+AE em maior tempo, mas este estudo pode continuar a observar esses pacientes e publicar esses dados.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com hiperparatireoidismo decorrente de doença renal crônica estágio V em diálise, submetidos à PTX+AE imediato concluímos que:

1. A maioria dos pacientes apresenta funcionamento do AE no primeiro mês pós-operatório e atinge níveis normais de PTHs para o método no segundo mês após a cirurgia.
2. A ausência de função do AE, representada pelo PTHae indetectável, no segundo mês pós-operatório em doentes sem hipercalcemia concomitante, sugere falência do AE.
3. A função inicial adequada do AE não é garantia de seu funcionamento de forma permanente.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29.03.07, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1368/06**, intitulado: **"PERFIL FUNCIONAL DO AUTO-ENXERTO DE TECIDO PARATIREÓIDEO EM PACIENTES SUBMETIDOS À PARATIREOIDECTOMIA TOTAL POR HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA"**, apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador (a) Responsável: **Fábio Luiz de Menezes Montenegro**

Pesquisador (a) Executante: **Climério Pereira Nascimento Júnior**

CAPPesq, 29 de março de 2007.

Eduardo Massad

Dr. Fábio
Dr. Climério
13/04/07

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax: 011 - 3069 6492 - e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
sol

7.2 ANEXO B

INSTITUTO CENTRAL
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Av. Dr. ENÉAS DE CARVALHO AGUIAR, 255
CEP 05403-900 SÃO PAULO - BRASIL

São Paulo, 03 de Dezembro de 2007.

ILMO(S). SR(S).

Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro e Dr. Climério Pereira do Nascimento Júnior
Departamento de Cirurgia da FMUSP

Referência: Projeto de Pesquisa: LACE

PR 474 “Perfil Funcional do Auto-Enxerto de tecido Paratireóideo em pacientes submetidos à Paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica”.

A Comissão de Ensino e Pesquisa da Divisão de Laboratório Central considerou exequível a realização dos exames de laboratório relacionados ao seu projeto de pesquisa. Informamos que V.s.a. poderá iniciá-lo conforme seu Cronograma, sendo que os pedidos de exames deverão ser preenchidos conforme modelo abaixo, a fim de evitarmos desvios nos resultados. **É FUNDAMENTAL QUE V.S.a PROVIDENCIE UM CARIMBO PARA IDENTIFICAÇÃO DE SEU PROTOCOLO, conforme: PR-474 CARIMBADO EM TODOS OS PEDIDOS DE EXAME, DE PREFERÊNCIA, COM TINTA VERMELHA.**

No campo CLÍNICA: preencher com a palavra LACE

No campo PESQUISA **PR 474**

Com carimbo vermelho: **PR 474**

Qualquer dúvida ou necessidade de esclarecimentos, contactar Dra. Leila Antonangelo, relatora do projeto, no telefone 3069-6232.

Nº total de pacientes no projeto: previsão máxima de 10 pacientes

Cálcio | Fosfato | Fosfatase Alcalina | PTH | 25 Vitamina D

C/C

BIOQUÍMICA

HORMÔNIOS

COLETA

SERVIÇO AUXILIAR

CADASTRO

EXP. DE LAUDOS

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª Leila Antonangelo
Coordenadora da Comissão de Ensino e Pesquisa
Div. de Laboratório Central - HCFMUSP

7.3 ANEXO C

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO – BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

- 1. NOME DO PACIENTE :**
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : **SEXO :** .M .F
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO : **Nº :** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE :**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**
- 2. RESPONSÁVEL LEGAL :**
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : **SEXO:** M .F
DATA NASCIMENTO:
ENDEREÇO: **Nº :** **APTO:**
BAIRRO: **CIDADE:**
CEP: **TELEFONE: DDD (.....)**

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

- 1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** PERFIL FUNCIONAL DO AUTO-ENXERTO DE TECIDO PARATIREÓIDEO EM PACIENTES SUBMETIDOS A PARATIREOIDECTOMIA TOTAL
PESQUISADOR: DR. CLIMÉRIO PEREIRA DO NASCIMENTO JÚNIOR.
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO RESIDENTE **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº** 117986
UNIDADE DO HCFMUSP: DISCIPLINA DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO.
- 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**
SEM RISCO	RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
- 4. DURAÇÃO DA PESQUISA :**
- VINTE E QUATRO MESES.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Após a retirada das glândulas paratireóides é rotina colocar um pedaço da glândula no braço do paciente, para manter o cálcio normal no sangue. Até hoje não se sabe muito bem sobre o funcionamento deste tecido colocado no braço. Não se sabe quando o transplante começará a funcionar, quando ele não mais irá funcionar ou quando ele irá descontrolar o cálcio no sangue novamente. Estas informações são bastante úteis para o tratamento do paciente, pois decidirá, sem demoras, se ele precisará receber ou não um novo transplante ou quando deverá ser retirado o tecido do braço por causa do retorno da doença.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Serão realizadas retiradas de sangue nos dois braços, como já são feitas nos pacientes que retiram as glândulas paratireóides, porém, desta vez, será colhido sangue, na mesma quantidade de antes, em tempos determinados: um mês, dois meses, três meses, quatro meses, seis meses, nove meses e doze meses após a cirurgia.

3. desconfortos e riscos esperados

O desconforto será a introdução de uma agulha em veias dos braços para coleta de sangue como já é feito hoje. Os riscos da coleta de sangue são: dor local leve, sangramento, manchas roxas no local, inchaços, necessidade de mais de uma tentativa para coleta de sangue, necessidade de mais de uma coleta no mesmo local.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Com este estudo poderá ser observado mais rapidamente se o tecido colocado no braço vai funcionar ou se vai falhar. No caso de falha do transplante, os pacientes esperarão menos para serem submetidos a novo implante de tecido no braço. Assim os pacientes sofrerão menos com os problemas causados pelo cálcio baixo no sangue. É possível que se consiga prever se o problema do cálcio alto no sangue irá voltar por causa do tecido no braço, e com isso, tratar mais rapidamente.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos RO, Arap SS, Montenegro FLM. Manejo do hiperparatireoidismo e câncer da glândula paratireóide. In: Parise O, Kowalski LP, Lehn C. Câncer de cabeça e pescoço: diagnóstico e tratamento. 1ed rev. São Paulo: Âmbito Editores; 2008. p.220-6.
2. Cordeiro AC, Toledo AC. Patologia cirúrgica das paratireóides. In: Raia AA, Zerbini EJ. Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Netto. 4 ed. São Paulo: Sarvier; 1994. v1. p.630-4.
3. Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. Ann Surg. 2008;248(1):18-30.
4. Massry, SG, Coburn JW, Lee DBN, Jowsey J, Kleeman CR. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Ann Intern Med. 1973;78:357-64.
5. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary

hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(4):601-6.

6. Rodriguez M, Lorenzo V, Felsenfeld AJ, Llach F. Changes in serum calcium and phosphorus induced by chronic renal failure in the absence of parathyroid hormone. *Adv Exp Med Biol.* 1986;208:383-6.
7. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int.* 1996;50:34-9.
8. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.* 2000;58(2):753-61.
9. Adami SS, Muirhead N, Manning RM, Gleed JH, Papapoulos SE, Sandler LM, Catto GR, O'Riordan JL. Control of secretion of parathyroid hormone in secondary hyperparathyroidism. *Clin endocrinol. (Oxf)* 1982;16:463-73.
10. Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:259-72.

11. Kifor O, Moore FD., Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM. Reduced immunostaining for the extracellular Ca^{2+} -sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1598-606.
12. Felsenfelt AJ, Llach F. Parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; 43:771-89.
13. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest.* 1990; 86:1968-75.
14. Silver J, Yalcindag C, Sela-Brown A, Kilav R, Naveh-Many T. Regulation of the parathyroid hormone gene b vitamin D, calcium and phosphate. *Kidney Int.* 1999;73(Supl):S2-7.
15. Szabó A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int.* 1989;35:1045-56.
16. Llach F, Yudd M. Pathogenic, clinical, and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2Supl 2):S3-12.

17. Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest.* 1995;96:327-33.
18. Fukugawa M, Yi H, Fukuda N, Kurokawa K. Molecular basis for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Artif Organs.* 1995;19:1210-4.
19. Roussanne MC, Lieberherr M, Souberbielle JC, Sarfati E, Drüeke T, Bourdeau A. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, NPS R-467, calcitriol and phosphate. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:610-6.
20. Kanbay M, Kasapoglu B, Turgut F, Akcay A. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(7):967-8.
21. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(11):1296-302.
22. Brancaccio D, Cozzolino M, Cannella G, Messa P, Bonomini M, Cancarini G, Caruso MR, Cascone C, Costanzo AM, di Luzio Paparatti

- U, Mazzaferro S. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality. *Blood Purif.* 2011;32(2):124-32.
23. Kahrol C, Jorgetti, V. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD. *J Bras Nefrol* 2008;30(Supl 2):9-14.
24. Mendonça DU, Lobão RRS, Carvalho AB. Revisão: hiperparatireoidismo secundário – visão atual de aspectos fisiopatológicos e clínicos. *J Bras Nefrol.* 2002; 24(1): 48-55.
25. Lacativa PGS, Patrício Filho PJM, Gonçalves MDC, Farias MLF. Indicações de paratireoidectomia secundário à insuficiência renal crônica. *Arq Bras Endocrinol.* 2003;47(6):644-53.
26. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, Balandrin MF. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):4040-5.
27. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Barri YM, Cohen RM, Coburn JW. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.*

2002;13:1017-24.

28. Goodman WG. Calcimimetics: a remedy for all problems of excess parathyroid hormone activity in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:355-60.
29. Gueiros JEB, Chammas MC, Gerhard R, Boilesen CFDS, Oliveira IRS, Moyses RMA, Jorgetti V. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19(3):657-63.
30. Montenegro, FLM, Cordeiro, AC. Cirurgia das glândulas paratireóides. *Rev Med*. 1997; 76(5):266-73.
31. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997; 13:87-96.
32. Tominaga Y. Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism due to Chronic Kidney Disease. *Upsala J Med Sci*. 2006;111(3):277-92.
33. Sampaio EA, Moyses RMA. Parathyroidectomy in CKD. *J Bras Nefrol*.

2011;33(Supl1):S31-34.

34. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, Custódio MR, Batista DG, Jorgetti V, Moysés RM. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007;71(12):1262-70.
35. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA Jr, Moley JF, Doherty GM, Sicard GA, Skinner MA, Norton JA, DeBenedetti MK, Lairmore TC. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery.* 2005;138(6):1033-40; discussion 1040-1.
36. Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, Ashley BA, Bieneman ME, Zhu YR, Adams ME, Wilson SD, Demeure MJ. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg.* 2001;25(6):708-12.
37. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H. More than 1000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(Supl 1):S65-S9.
38. Leme GM, Carvalho AB, Lobão RRS, Draibe AS. Insuficiência renal crônica: revisão em paratireoidectomia. *J Bras Nefrol.* 2001;23:187-90.

40. Fukagawa M, Tominaga Y, Kilaoka M, Kakuta T, Kurokawa K. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int.* 1999;56(Supl 73):S65-89.
41. Montenegro FLM. Paratireoidectomia total com ou sem auto-transplante no tratamento do hiperparatireoidismo secundário. São Paulo, 2000. 167p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
42. Vanderley FA, Plopper C, Vasconcelos E, Viana FM, Simões CA, Duttenhefner SE, Omokawa M, Montenegro FLM. Nova técnica simplificada de autotransplante de paratireóides no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário. Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 2003.
43. Arap SS, Montenegro FLM, Castro IV, Gerhard R, Neves CL, Jorgetti V, Moyses RMA, Cordeiro AC. Recidiva de hiperparatireoidismo após paratireoidectomia e implante de paratireóide em membro superior no hiperparatireoidismo secundário. Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. 2003.
44. Montenegro FLM, Bento GN, Mello ES, Arap SS, Barreira CESR, L Reis LM, Gracioli FG, Filho GBS, Brandão LG, Martin RC, Jorgetti V, Ferraz AR, Cordeiro AC. Normal hystology on optical microscopy does

not predict cryopreserved parathyroid tissue function. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço. 2008;37(4):187-90.

45. Barreira, CESR. Análise da ultra-estrutura do tecido paratireóideo humano em solução para preservação de tecidos. São Paulo, 2005. 177p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
46. Echenique-Elizondo, M, Amondarain JA, Vidaur F, Olalla C, Aribé F, Garrido A, Molina J, Rodrigo MT. Parathyroid subcutaneous pre-sternal transplantation after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism, long term graft function. World J Surg. 2007;31:1403-9.
47. Niederle B, Roka R, Brennan MF. The transplantation of parathyroid tissue in man: development, indications, technique, and results. Endocrine Rev. 1982;3:245-79.
48. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Wada M, Tominaga Y, Mishra SK, Takagi H. Functional and morphometric study of cryopreserved human parathyroid tissue transplanted into nude mice. World J Surg. 1996; 20:692-9.
49. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO,

- Morris PJ. Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? Q J Med. 1991;79(288):323-32.
50. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Prospective evaluation of parathyroid graft function after total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation in renal hyperparathyroidism by bilateral determination of intact parathormone in cubital venous blood. World J Surg. 1998;22(1):93-7;discussion 97-8.
 51. Caliseo CT, Santos RCL, Nascimento Jr CP, Arap SS, Brandao LG, Montenegro FLM. Functional results of parathyroid autotransplantation in one single pocket for treatment of secondary hyperparathyroidism. Rev Col Bras Cir. 2011;38(2):85-9.
 52. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Drüeke TB. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate auto-grafting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1992;3:1008-17.
 53. 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 Transplant. 2002;17(4):625-9.

54. Arap SS, Cordeiro AC, Brandão LG, Ferraz AR, Michaluart Jr. P, Tavares MR, Jorgetti V, Neves C, Alves VAF, Scapulatempo C, Gerhard R, Montenegro FLM. Hiperparatireoidismo secundário: fatores prognósticos de recidiva atribuída ao implante após paratireoidectomia total e auto-implante. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2010;39(1):24-32.
55. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man. *Surgery*. 1975;78(1):34-44.
56. Montenegro FLM, Plopper C, Vanderlei FAB, Vasconcelos EC, Santos SRCL, Nascimento Jr, CP, Arap SS, Cordeiro AC, Brandão LG. "Cruzeiro do Sul": técnica simplificada para autotransplante de paratireóide. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2010; 39(1):19-23.
57. Kinnaert P, De Pauw L, Hooghe L. Subcutaneous parathyroid autografts. *Surgery*. 1999;125:462-3.
58. Wells SA Jr, Christiansen C. The transplanted parathyroid gland: evaluation of cryopreservation and other environment factors which affect its function. *Surgery*. 1974;75:49-55.
59. Borot S, Lapierre V, Carnaille B, Goudet P, Penfornis A. Results of

cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study. *Surgery*. 2010;147(4):529-35.

60. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condò S, DiGiulio S, Yancovic L, Lippi B, Manca S, Morosetti M, Pellegrino L, Simonetti G, Gallucci MT, Splendiani G. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3262-7.
61. Guerrero MA, Evans DB, Lee JE, Bao R, Berek A, Gantela S, Griffin GD, Perrier ND. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: when is continued storage versus disposal indicated? *World J Surg*. 2008;32(5):836-9.
62. Freitag J, Martin KJ, Hruska KA, Anderson C, Conrades M, Ladenson J, Klahr S, Slatopolsky E. Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1978;298(1):29-32.
63. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Supl 3):S1-201.
64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. 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.

65. Frei U, Fassbinder W, Klempa I, Schoeppe W, Koch KM. Total parathyroidectomy with autograft of parathyroid tissue in treatment of secondary hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 1978;15:540-6.
66. Diaz-Buxo JA, Geissinger PJ, Walker PJ, Chandler JT, Farmer CD, Holt KL, Wolfe P. Total parathyroidectomy and autotransplantation. *Clin Nephrol.* 1981;16(1):276-82.
67. 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;22:695-9.
68. Montenegro FLM, Brandão LG, Nascimento CP Jr, Santos SRCL, Ferraz AR, Arap SS, Cordeiro AC. Paratireóides supra-numerárias em hiperparatireoidismo secundário. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2009;38(3):153-6.
69. Burnett HF, Thompson BW, Barbour GL. Parathyroid transplantation.

Arch Surg. 1977;112(4):373-9.

70. Takagi H, Tominaga Y, Tanaka Y, Uchida K, Orihara A, Yamada N, Kawai M, Hayashi S, Taira N, Kano T. Total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Ann Surg. 1988;208(5):639-44.
71. Cole JA, Forte LR, Thorne PA, Poelling RE, Krause WJ. Autotransplantation of avian parathyroid glands: an animal model for studying parathyroid function. Gen Comp Endocrinol. 1989;76(3):451-60.
72. Yoon JH, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Total parathyroidectomy and autotransplantation by the subcutaneous injection technique in secondary hyperparathyroidism. Surg Today. 2006;36(4):304-7.
73. Mallette LE, Eisenberg K, Wilson H, Noon GP. Generalized primary parathyroid hyperplasia: studies of the evolution of autologous parathyroid graft function. Surgery. 1983;93(2):254-9.
74. Echenique-Elizondo, M, Diaz-Aguirregoitia FJ, Amondarain JA, Vidaur F. Parathyroid graft function after total parathyroidectomy and subcutaneous presternal transplantation for renal hyperparathyroidism.

Arch Surg. 2006;141:33-8.

75. Mallette LE, Eisenberg KL, Schwaitzberg SD, Noon GP. Factors that influence the assessment of parathyroid graft function. Ann Surg. 1984;199(2):192-6.
76. Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, Coles GA, Davis F, Woodhead JS. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. Arch Surg. 1995;130:643-8.
77. Monchik JM, Bendinelli C, Passero Jr MA, Roggin KK. Subcutaneous forearm transplantation of autologous parathyroid tissue in patients with renal hyperparathyroidism. Surgery. 1999;126(6):1152-9.
78. Schmitt CP, Löcken S, Mehls O, Veldhuis JD, Lehnert T, Ritz E, Schaefer F. PTH pulsatility but not calcium sensitivity is restored after total parathyroidectomy with heterotopic autotransplantation. J Am Soc Nephrol. 2003; 14:407-14.
79. Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, Lucca LJ, Costa JAC, Mamede RCM, Foss, MC. Dynamics of parathyroid hormone secretion after total parathyroidectomy and autotransplantation. World J Surg. 2009; 33:1403-7.

80. Wells SA Jr, Ellis GJ, Gunnells JC, Schneider AB, Sherwood LM. Parathyroid autotransplantation in primary parathyroid hyperplasia. *N Engl J Med*. 1976;295(2):57-62.
81. Schneider AB, Wells SA, Gunnells JC, Leslie JB, Sherwood LM. Regulation of function of transplanted parathyroid glands in man. *Amer J Med*. 1977;63:710-8.
82. Stern JE, Ladizesky MG, Keller Sarmiento MI, Cardinali DP. Involvement of the cervical sympathetic nervous system in the changes of calcium homeostasis during turpentine oil-induced stress in rats. *Neuroendocrinology*. 1993;57:381-7.
83. Stern JE, Keller Sarmiento MI, Cardinali DP. Parasympathetic control of parathyroid hormone and calcitonin secretion in rats. *J Auton Nerv Syst*. 1994;48:45-53.
84. Lutz L, Sundler F. Autotransplantation of rat parathyroid glands. *Transplantation*. 1998;66:446-53.
85. Schmitt CP, Huber D, Mehls O, Maiwald J, Stein G, Veldhuis JD, Ritz E, Schaefer F. Altered instantaneous and calcium-modulated oscillatory PTH secretion patterns in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1832-44.

86. Rothmund M, Wagner PK. Total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1983;197(1):7-16.
87. Chou FF, Chi SY, Hsieh KC. Hypoparathyroidism after total parathyroidectomy plus subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathyroidism - any side effects? *World J Surg.* 2010;34(10):2350-4.
88. Mozes MF, Soper WD, Jonasson O, Lang GR. Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1980;115(4):378-85.
89. Tan CC, Cheah WK, Tan CT, Rauff A. Intramuscular injection of parathyroid autografts is a viable option after total parathyroidectomy. *World J Surg.* 2010;34(6):1332-6.
90. Diethelm AG, Adams PL, Murad TM, Daniel WW, Whelchel JD, Rutsky EA, Rostand SG. Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by total parathyroidectomy and parathyroid autograft. *Ann Surg.* 1981;193(6):777-93.
91. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin

levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2009;30(1):64-72.

92. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-37.
93. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):255-60.
94. Bednarek-Skublewska A, Smoleń A, Jaroszyński A, Załuska W, Ksiazek A. Effects of vitamin D3 on selected biochemical parameters of nutritional status, inflammation, and cardiovascular disease in patients undergoing long-term hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(5):167-74.
95. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):526-9.

9 APÊNDICE

9.1 TABELAS COM DADOS DOS PACIENTES PORTADORES DE DRC EM DIÁLISE

Níveis séricos de paratormônio sistêmico (pg/mL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	428	0	0	5	0	43	39	112	78
9	2103	0	15	45	72	14	84	77	43
14	894	0	137	48	189	163	305	138	133
17	920	0	33	0	170	25	46	11	5
21	425	0	14	0	0	0	0	35	0
23	2173	0	950	18	12	15	5	0	0
29	1800	0	45	108	0	4	84	101	101
31	1507	0	0	0	0	0	0	0	0
32	5047	0	0	29	22	27	38	34	21
34	1904	0	26	30	0	20	43	55	11
36	1548	0	0	51	37	106	79	70	98
37	1094	0	9	21	19	0	13	27	8
39	2103	0	6	22	35	16	11	7	0
41	3053	0	6	17	4	69	103	109	59
46	2015	0	7	35	41	19	12	7	14
51	3609	0	29	0	20	28	60	60	0
52	1324	0	37	68	35	39	42	86	47
53	788	0	10	16	14	19	21	20	29
56	2472	0	32	35	25	72	68	96	76

Razões de concentração de paratormônio

Paciente	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	0	44,00	44,40	1,00	4,95	19,54	19,50	38,13
9	0	18,30	1,64	1,01	3,00	1,12	0,97	0,97
14	0	18,25	73,56	6,17	7,68	73,20	4,10	2,48
17	0	9,82	1,00	1,47	22,68	12,30	6,36	33,80
21	0	286,00	1,00	1,00	1,00	39,00	3,34	1,00
23	0	1,10	40,16	178,75	194,93	108,60	250,00	1,00
29	0	1,62	11,29	1,00	1,75	12,56	9,02	1,00
31	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
32	0	1,00	6,03	6,27	12,89	2,87	1,32	14,24
34	0	26,61	6,76	21,00	1,15	1,23	9,69	2,72
36	0	40,00	14,68	2,21	54,52	16,50	15,31	8,12
37	0	2,22	18,57	10,05	16,00	6,61	0,85	1,62
39	0	1,66	10,90	11,14	14,18	3,54	1,00	17,00
41	0	5,83	17,29	0,25	37,03	13,47	2,51	3,76
46	0	156,85	7,88	1,46	0,84	3,00	55,28	4,57
51	0	13,24	20,00	153,06	86,35	23,03	15,83	2893,00
52	0	60,75	35,63	30,68	2,02	145,71	78,76	20,00
53	0	2,30	6,56	15,57	2,63	4,81	2,25	1,48
56	0	22,34	35,88	0,28	13,79	18,73	22,59	40,19

Níveis séricos de cálcio total (mg/dL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	9,8	10,5	10,0	9,3	12,9	8,3	9,5	8,1	10,1
9	9,8	11,1	9,6	8,0	6,9	10,0	7,1	8,4	7,9
14	10,7	9,9	7,2	10,8	7,9	9,0	10,8	9,1	10,3
17	11,1	9,3	7,9	14,3	10,0	8,9	8,3	8,9	8,9
21	10,0	9,0	7,3	10,1	9,2	10,0	10,7	5,7	10,4
23	7,7	8,9	6,8	6,2	6,7	7,1	7,7	10,4	11,7
29	9,5	11,3	8,4	7,8	11,0	10,0	8,8	7,6	8,0
31	9,1	8,6	8,8	8,5	6,1	6,8	11,2	8,7	8,8
32	10,5	9,2	11,1	6,6	7,8	7,8	8,0	8,0	8,1
34	10,4	7,6	8,3	8,0	11,1	9,0	8,5	7,3	9,3
36	10,2	9,3	11,4	9,6	9,5	9,8	9,0	9,8	9,7
37	9,7	12,5	9,1	7,9	9,3	11,3	9,4	7,9	8,5
39	12,4	9,4	10,3	8,7	10,2	7,0	8,0	8,1	7,1
41	9,9	9,9	8,9	7,8	12,5	8,1	8,1	8,3	9,5
46	9,2	8,1	10,0	7,9	7,1	9,3	7,9	8,9	8,1
51	10,4	6,7	6,2	11,2	8,1	7,1	7,3	7,4	9,6
52	10,3	13,0	8,2	7,2	8,5	8,3	8,0	7,4	8,3
53	10,5	8,7	8,2	8,5	8,1	8,4	7,9	9,1	7,6
56	10,3	11,3	7,3	7,6	8,4	7,0	7,3	7,6	7,8

Níveis séricos de cálcio iônico (mg/dL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	5,1	5,7	5,3	5,0	6,7	4,4	5,1	4,3	4,6
9	5,0	5,7	4,4	4,0	3,4	5,1	3,7	4,0	5,3
14	5,8	5,4	3,8	5,6	3,8	4,7	5,1	4,7	5,1
17	5,7	5,2	4,2	8,7	5,5	4,4	4,3	5,0	5,0
21	5,7	5,4	4,2	5,6	5,0	5,4	5,2	3,1	5,1
23	3,9	4,4	3,6	3,5	3,6	3,4	3,9	5,0	5,7
29	5,1	5,9	4,1	3,8	4,9	4,8	4,1	3,8	4,1
31	4,8	4,8	4,3	4,2	3,2	3,4	5,1	4,2	4,8
32	5,3	4,8	6,1	3,3	3,7	4,0	4,0	3,7	4,2
34	5,3	3,7	4,1	4,3	5,5	4,2	4,1	3,6	4,5
36	5,6	4,9	5,4	4,6	4,6	4,6	4,8	5,2	4,3
37	5,1	6,6	3,8	3,5	4,5	5,9	4,9	3,7	4,5
39	5,7	4,6	5,1	4,3	4,8	3,3	4,2	3,9	3,5
41	4,7	5,4	4,6	4,2	6,2	4,0	4,1	4,4	5,2
46	4,6	4,2	5,2	3,5	3,5	5,0	4,3	5,1	4,1
51	5,2	3,6	3,5	5,2	4,2	3,9	3,6	3,6	4,7
52	5,2	7,1	4,2	3,8	4,3	4,3	4,3	3,7	4,5
53	4,6	4,6	4,2	4,2	4,1	4,3	4,0	4,6	4,1
56	4,8	5,6	4,2	4,1	4,4	3,6	3,8	3,7	3,9

Níveis séricos de fósforo (mg/dL)

Pacientes	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	4,6	5,2	5,9	4,3	6,7	4,9	5,2	5,9	4,6
9	4,9	4,7	3,1	4,1	5,6	4,1	4,2	2,7	3,5
14	5,8	3,3	4,0	3,8	6,6	4,7	3,5	6,1	5,7
17	3,8	4,0	4,1	2,4	5,2	6,6	3,7	4,7	3,1
21	4,4	4,5	4,6	2,7	2,9	4,1	2,8	3,0	2,6
23	5,7	3,8	3,3	3,2	2,9	3,2	5,1	7,7	8,0
29	4,3	2,9	2,2	3,1	3,2	5,2	5,2	4,4	4,9
31	4,8	2,1	3,4	3,0	4,6	3,6	5,2	5,9	3,8
32	6,4	2,6	1,5	3,3	2,7	3,4	4,5	3,3	2,7
34	7,8	3,7	3,3	4,1	3,5	7,0	5,3	6,9	5,9
36	2,0	2,4	1,7	3,1	3,3	5,0	4,4	1,7	3,5
37	3,7	2,6	3,3	3,7	3,6	1,6	4,1	2,6	1,8
39	5,5	3,0	1,5	2,0	4,5	6,0	4,6	4,5	6,2
41	6,5	1,8	2,0	4,6	7,4	6,4	6,9	7,8	8,7
46	4,1	3,6	2,7	4,3	5,1	4,3	4,2	3,1	3,7
51	4,8	1,9	1,3	1,3	1,9	2,5	3,7	4,5	5,7
52	4,4	2,6	2,6	3,5	2,5	2,5	2,6	5,6	3,7
53	7,7	3,9	5,4	9,4	6,1	5,7	5,4	7,1	6,3
56	7,3	2,8	3,0	3,2	4,1	5,5	4,7	5,6	4,8

Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/L)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	123	117	131	103	92	83	97	97	94
9	479	449	325	148	87	58	61	52	50
14	219	189	252	160	92	93	126	95	90
17	246	320	358	152	93	69	90	77	77
21	152	113	131	118	114	153	184	177	161
23	466	380	240	164	101	97	90	69	54
29	432	383	421	193	124	100	81	97	102
31	172	142	168	105	84	189	82	76	78
32	1491	1657	1346	612	447	369	319	219	114
34	198	227	207	94	83	62	58	60	51
36	399	238	271	89	65	73	70	63	65
37	250	-	190	110	73	69	80	67	74
39	473	426	292	166	135	101	100	103	106,
41	159	190	212	108	55	36	38	48	46
46	496	484	378	151	103	114	72	65	71
51	2189	2361	974	420	287	343	467	316	149
52	188	214	186	82	84	77	83	74	64
53	62	66	68	46	56	47	42	44	-
56	153	165	196	118	82	70	77	70	84

Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D (ng/mL)

Paciente	Pré-operatório	Pós-operatório imediato	6 meses	12 meses
5	19,9	11,6	18,2	29,0
9	29,7	25,0	70,4	33,0
14	23,2	20,5	41,0	24,4
17	36,0	40,3	34,6	31,7
21	13,2	15,4	14,4	13,4
23	32,0	34,9	30,8	21,4
29	69,8	37,8	34,5	33,9
31	20,0	25,4	15,4	16,4
32	32,6	10,3	9,1	22,5
34	-	17,3	-	-
36	35,0	-	7,8	15,4
37	-	22,5	16,1	24,4
39	45,8	21,2	24,3	30,7
41	23,9	15,3	30,0	12,0
46	37,1	17,8	34,5	36,0
51	24,1	7,3	9,3	5,0
52	26,6	12,0	20,0	19,0
53	42,8	28,9	20,0	32,0
56	29,5	50,1	32,0	39,0

Quantidades diárias ingeridas de cálcio elementar (g/dia)

Pacientes	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	24,0	12,0	12,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9	24,8	12,0	4,0	12,0	6,0	0,0	0,0	0,0
14	18,0	6,0	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
17	6,6	12,0	12,0	6,0	0,0	0,0	0,0	0,0
21	24,8	1,6	1,2	1,2	0,4	1,0	0,6	1,8
23	25,4	54,0	54,0	54,0	54,0	18,0	-	54,0
29	24,6	36,0	0,0	12,0	6,0	5,0	0,0	0,0
31	72,0	0,0	4,0	0,0	4,0	12,0	0,0	6,0
32	72,4	16,0	0,0	6,0	12,0	6,0	6,0	6,0
34	49,8	12,0	2,0	2,0	4,0	0,8	2,4	5,0
36	72,8	4,0	8,0	16,0	0,0	0,0	4,0	2,4
37	18,0	16,0	8,0	4,0	4,0	0,0	0,0	0,4
39	73,0	24,0	8,0	0,5	0,0	0,0	0,0	1,0
41	49,1	48,0	36,0	96,0	24,0	12,0	24,0	12,0
46	24,6	72,0	48,0	36,0	36,0	12,0	12,0	0,0
51	-	0,0	12,0	0,4	0,4	0,6	0,8	0,4
52	72,0	4,0	4,0	8,0	8,0	0,0	0,0	8,0
53	72,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	6,0	4,0
56	61,1	12,0	12,0	6,0	4,0	2,0	0,0	0,0

Quantidades diárias ingeridas de calcitriol (µg/dia)

Paciente	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
5	2,5	2,50	1,00	1,50	0,50	0,75	0,00	0,00
9	1,5	1,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
14	1,5	2,50	2,00	1,00	0,00	0,00	0,50	0,00
17	2,5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,50
21	2,5	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	-	3,50
23	2,5	4,00	4,00	4,00	2,00	0,50	0,00	0,00
29	2,5	0,50	0,50	0,43	0,43	0,50	0,00	0,00
31	6,0	4,50	3,50	3,50	3,00	2,50	0,50	0,50
32	2,5	2,50	2,50	2,50	1,00	0,25	0,25	0,25
34	2,5	1,50	1,50	1,50	0,50	0,50	0,25	0,00
36	2,0	1,50	1,50	0,50	0,50	0,25	0,25	0,25
37	8,0	2,50	1,50	0,00	0,25	0,25	0,00	0,00
39	2,5	2,50	2,50	2,50	0,50	0,00	0,00	0,00
41	2,5	5,00	3,50	3,50	6,50	0,50	0,50	0,50
46	-	0,00	4,00	2,50	2,50	2,50	1,50	1,50
51	2,5	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,00	0,50
52	2,5	0,25	0,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
53	5,0	3,00	3,00	0,25	0,25	0,00	0,00	0,00
56	2,5	2,50	1,00	1,50	0,50	0,75	0,00	0,00

9.2 TABELAS COM DADOS DOS PACIENTES TRANSPLANTADOS

RENAIS

Níveis séricos de PTH (pg/mL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	124	0	36	60	83	70	75	74	94
8	108	0	8	0	0	22	75	79	43
43	2800	0	262	336	59	212	106	244	109
49	886	0	0	94	109	123	63	72	57

Gradientes de concentração de paratormônio

Paciente	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	0	0,94	0,86	0,9	30,34	3,32	0,61	0,80
8	0	56,00	23	47	41,28	37,40	29,90	96,9
43	0	2,26	5,97	2,86	1,47	1,04	1,15	2,49
49	0	4	1,9	1,06	32,05	1,09	1,08	5,61

Níveis séricos de cálcio total (mg/dL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	10,0	9,3	9,6	9,4	9,3	9,0	9,0	9,0	8,7
8	10,3	10,1	7,8	9,1	10,3	9,7	8,4	8,9	8,8
43	12,8	9,1	7,9	8,0	10,3	8,4	9,5	9,4	9,7
49	11,1	10,3	10,7	6,6	7,9	8,4	7,6	8,5	8,5

Níveis séricos de cálcio iônico (mg/dL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	5,9	5,0	5,3	5,0	5,1	5,0	5,0	5,2	4,7
8	5,9	5,4	4,5	5,3	6,0	5,2	4,8	4,3	4,8
43	6,1	4,6	4,0	3,9	5,3	4,3	4,9	4,8	4,7
48	5,8	5,3	5,8	3,9	4,0	4,3	4,2	4,6	4,6

Níveis séricos de fósforo (mg/dL)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	1,5	3,3	3,5	1,5	1,9	2,0	2,5	3,3	2,1
8	4,1	2,7	2,0	3,1	3,6	3,5	3,1	3,1	3,8
43	1,8	1,9	3,2	3,2	3,9	2,5	2,9	2,7	3,1
49	2,7	3,0	3,0	3,3	3,9	4,6	3,3	3,3	3,6

Níveis séricos de fosfatase alcalina (U/L)

Paciente	Pré-op	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	83	65	63	65	66	62	69	76	64
8	42	40	82	84	60	44	42	56	56
43	830	1126	795	275	237	142	93	92	95
49	288	296	209	123	126	118	137	109	89

Níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D (ng/mL)

Paciente	Pré-operatório	Pós-operatório imediatos	6 meses	12 meses
1	17,9	16,1	25,9	27,6
8	9,0	5,4	14,8	-
43	17,9	11,3	30,7	20,0
49	20,5	22,5	40,3	23,0

Quantidade diária ingerida de cálcio elementar (g/dia)

Paciente	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 mês
1	6	6	2	2	0	0	6	2
8	6	0	0	0	0	0	0	0
43	48	4	6	18	6	0	0	0
49	36	0	0	0	0	0	0	0

Quantidade diária ingerida de calcitriol (μ g/dia)

Paciente	POi	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses	9 meses	12 meses
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00
8	1,5	2,5	2,5	2,5	0,5	0,0	0,00	0,00
43	5,0	6,0	6,0	6,0	2,5	2,0	0,50	0,25
49	2,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,25	0,25

9.3 AVISO SUBMISSÃO DO ARTIGO

Manuscript number: 20110497.

Elsevier Editorial System(tm) for Surgery
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: THE FUNCTION OF AUTOTRANSPLANTED PARATHYROID TISSUE IN RENAL
HYPERPARATHYROIDISM

Article Type: Original Communication

Section/Category: Clinical

Keywords: hyperparathyroidism, secondary
parathyroidectomy
parathyroid autograft
recovery of function
renal osteodystrophy/Treatment
Parathyroid glands/Transplantation

Corresponding Author: Dr. Climerio Pereira Nascimento Jr, M.D.

Corresponding Author's Institution: University of Sao Paulo Medical School, Brazil

First Author: Climerio Pereira Nascimento Jr, M.D.

Order of Authors: Climerio Pereira Nascimento Jr, M.D.; Sergio S Arap, M.D., PhD; Rodrigo B Oliveira, M.D., PhD; Melani R Custodio, M.D., PhD; Lenine G Brandao, M.D., PhD, Full Professor; Fabio Luiz M Montenegro, M.D., PhD

Manuscript Region of Origin: BRAZIL

Abstract: THE FUNCTION OF AUTOTRANSPLANTED PARATHYROID TISSUE IN RENAL
HYPERPARATHYROIDISM