MARCELO BELLI

**Variações da função renal após paratireoidectomias por
hiperparatireoidismo primário**

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes
Montenegro

SÃO PAULO
2018

MARCELO BELLI

**Variações da função renal após paratireoidectomias por
hiperparatireoidismo primário**

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes
Montenegro

SÃO PAULO
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Belli, Marcelo

Variações da função renal após paratireoidectomias
por hiperparatireoidismo primário / Marcelo Belli. -
- São Paulo, 2018.

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

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Fábio Luiz de Menezes Montenegro.

Descritores: 1.Hiperparatireoidismo primário
2.Paratireoidectomia 3.Taxa de filtração glomerular
4.Lesão renal aguda 5.Insuficiência renal crônica
6.Hipercalcemia 7.Hormônio paratireóideo

USP/FM/DBD-015/18

DEDICATÓRIA

À minha esposa Mariana, com amor, admiração e gratidão por sua compreensão, carinho, e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa **Mariana Vilela Soares Gomes** e à minha filha **Helena Vilela Belli**, pelo amoroso apoio e companheirismo nesta empreitada longa e de superação.

Aos meus pais **Márcio e Maria da Graça**, por todo amor e educação recebidos, e por me incentivarem a seguir minha vocação como médico.

Ao **Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro**, por ter me confiado a tarefa de continuar a sua linha de pesquisa, assim como de me motivar a cursar o Doutorado. Sua seriedade, honestidade e inteligência ímpares, são admiradas por todos os que o cercam e que usufruem dos seus ensinamentos.

Aos meus sócios e grandes amigos **Gustavo Nunes Bento, Kauê Milanez Lopes e Francisco Van de Sande Lee**, pela paciência do convívio e pelo trabalho extra nas minhas inúmeras ausências, durante a elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Luiz Roberto Medina dos Santos**, pela amizade e pelo prazeroso convívio durante os meus primeiros anos como especialista. Os valiosos ensinamentos e o primor da técnica cirúrgica serão transmitidos às gerações futuras.

Ao **Prof. Dr. Lenine Garcia Brandão**, e ao Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMUSP, pela honra de me acolherem como residente da especialidade, e também pela oportunidade concedida à realização da pós-graduação.

“There is nothing wrong in change, if it is in the right direction. To improve is to change, so to be perfect is to have changed often.”

“Não há nada errado em mudar, se for na direção correta. Evoluir é mudar, portanto ser perfeito é ter mudado frequentemente.”

Sir Winston Churchill, Junho de 1925.

Churchill: In His Own Words

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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 Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2. ed. Revisada e Ampliada. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2009.

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

A ortografia da Língua Portuguesa adotada está conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, assinado em Lisboa, em 16 de dezembro de 1990, por Portugal, Brasil, Angola, São Tomé e Príncipe, Cabo Verde, Guiné-Bissau, Moçambique e, posteriormente, por Timor Leste. Decreto Legislativo Brasileiro nº 54, aprovado em 18 de abril de 1995 e em vigor desde 1º de janeiro de 2009.

RESUMO

Belli M. *Variações da função renal após paratireoidectomias por hiperparatireoidismo primário* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Em pacientes transplantados renais, a paratireoidectomia está associada à piora aguda da função renal. Os efeitos agudos e crônicos da paratireoidectomia sobre a filtração glomerular foram pouco estudados em Hiperparatireoidismo Primário (HPTP). **MÉTODO E CASUÍSTICA:** Neste estudo retrospectivo de coorte, foram estudados 494 pacientes submetidos a paratireoidectomia por HPTP, entre os anos de 2007 e 2016. Variações agudas da creatinina foram aferidas diariamente na internação, até o 4º pós-operatório, sendo classificados conforme os critérios de KDIGO para IRA. Dados bioquímicos incluíram dosagem sérica de creatinina, cálcio iônico e total, paratormônio (PTH) e 25-OH vitamina D. A taxa de filtração glomerular foi estimada a partir da equação CKD-EPI. Foram comparados dados de função renal pré e pós-operatórios até 5 anos de seguimento. **RESULTADOS:** Dos 494 pacientes, 391 (79,1%) eram mulheres e 422 (85,4%) de cor branca. A causa mais comum de HPTP foi adenoma de paratireóide (351, 71,1%) e a mediana de idade foi de 58 anos. As medianas (Q1-Q3) de creatinina, PTH e cálcio total séricos foram de: 0,81 mg/dL (0,68-1,01), 154,5 pg/mL (106-238,5) e 10,9 mg/dL (10,3-11,5) respectivamente. A mediana de eGFR pré-operatória foi de 86 mL/min x 1,73m². No período agudo, houve redução mediana de 26 mL/min x 1,73m² na eGFR (p<0,0001), que representou -27,44% (±19,12%) de variação aguda da eGFR. De acordo com os critérios de IRA, 41,1% dos pacientes tiveram IRA estágio 1, 5,9% estágio 2 e 1,8% estágio 3. Outros 223 pacientes (45,1%) tiveram elevação da creatinina porém não preencheram critérios de IRA. Na análise univariada foram observadas correlações fracas, porém significativas, entre o percentual de variação aguda de eGFR e os seguintes fatores pré-operatórios: idade, PTH, cálcio e creatinina. Uma redução definitiva da eGFR foi observada em

60,7% dos pacientes, após 12 meses de seguimento. **CONCLUSÃO:** Houve significativa redução aguda da função renal após paratireoidectomia por HPTP, sendo que quase metade dos pacientes preencheram critérios de IRA. Observou-se importante recuperação da eGFR no primeiro mês de pós-operatório, podendo ocorrer algum grau de perda definitiva de função renal.

Descritores: hiperparatireoidismo primário; paratireoidectomia; taxa de filtração glomerular; lesão renal aguda; insuficiência renal crônica; hipercalcemia; hormônio paratireóideo

ABSTRACT

Belli M. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: In kidney transplant patients, parathyroidectomy is associated with acute decrease in renal function. Acute and chronic effects of parathyroidectomy on renal function have not been as extensively studied in primary hyperparathyroidism (PHPT). **PATIENTS AND METHODS:** Retrospective cohort study of 494 patients undergoing parathyroidectomy for PHPT. Acute renal changes were evaluated daily until day 4 post parathyroidectomy, and stratified according to acute kidney injury (AKI) criteria. Biochemical assessment included serum creatinine, total and ionized calcium, PTH, and 25-hydroxyvitamin D (25OHD). EGFR were calculated using the CKD-EPI equation. We compared preoperative and postoperative renal function up to 5 years of follow-up. **RESULTS:** 391 (79.1%) patients were female and 422 (85.4%) were non-African American. Median age was 58 years old. Median (interquartile range) preoperative serum creatinine, PTH and total calcium were 0.81 mg/dL (0.68-1.01), 154.5 pg/mL (106-238.5), and 10.9 mg/dL (10.3-11.5) respectively. Median (interquartile range) preoperative eGFR was 86 mL/min/1.73m² (65-101.3). After surgery the median acute decrease in eGFR was 26 mL/min/1.73m² (p<0.0001). Acutely, 41.1% patients developed AKI stage 1, 5.9% AKI stage 2 and 1.8% AKI stage 3. Acute eGFR decrease (%) correlated with age, PTH, calcium and preoperative creatinine, in univariate analysis. Permanent reduction in eGFR occurred in 60.7 % of the patients, after acute episode. **CONCLUSION:** There is a significant acute impairment in renal function after parathyroidectomy for PHPT and almost half of patients meet the criteria for AKI. Significant eGFR recovery was observed during first month after surgery, but a small permanent reduction may occur.

Descriptors: hyperparathyroidism, primary; parathyroidectomy; glomerular filtration rate; acute kidney injury; renal insufficiency, chronic; hypercalcemia; parathyroid hormone

LISTA DE ABREVIATURAS

25OHD	Valor medido da 25-hidroxi vitamina D, em ng/mL
ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i> - Tradução: Iniciativa de Qualidade em Diálise Aguda
AINÉ	Anti-inflamatório não esteroide
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i> – Tradução: Injúria Renal Aguda
ANOVA	Análise da Variância
Basal	Valor medido de qualquer exame laboratorial no período pré-operatório
CaI	Valor medido do cálcio iônico sérico, em mg/dL
CaT	Valor medido do cálcio total sérico, em mg/dL
CaU 24h	Valor medido da calciúria de 24 horas, em mg/vol 24h
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> - Tradução: Colaboração Epidemiológica na Doença Renal Crônica
Cr	Valor medido da creatinina sérica, em mg/dL
Cr pré	Valor medido da creatinina sérica no pré-operatório, em mg/dL
Cr PO	Valor medido da creatinina no pós-operatório até 96 horas, em mg/dL
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal crônica
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> – Tradução: Taxa de filtração glomerular estimada, em mL/min x 1,73m ²
eGFR pré	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate preoperative</i> – Tradução: Taxa de filtração glomerular estimada no pré-operatório, em mL/min x 1,73m ²
eGFR PO	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate postoperative</i> – Tradução: Taxa de filtração glomerular estimada no período agudo, em mL/min x 1,73m ²
EPM	Erro padrão da média
et al.	e outros

G1	Classificação de DRC grau 1: (função renal normal ou aumentada): se $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$
G2	Classificação de DRC grau 2: (levemente diminuída) se eGFR entre 89 e $60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$
G3	Classificação de DRC grau 3: (moderadamente diminuída) se eGFR entre 59 e $30 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$
G4	Classificação de DRC grau 4: (função severamente diminuída) se $\text{eGFR} 29-15 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$
G5	Classificação de DRC grau 5: (falência renal) se $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$
HCMFUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPT	Hiperparatireoidismo
HPTP	Hiperparatireoidismo primário
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IRA	Injúria renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> – Tradução: Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais
m	Mês / meses
MDRD	<i>Modification of Diet on Renal Disease</i> – Tradução: Modificações da Dieta em Doença Renal
Min-Max	Valores mínimos e máximos observados
N	Número de indivíduos
NEM	Neoplasia Endócrina Múltipla
p	Nível descritivo calculado
PO	Período entre término da cirurgia e o quarto dia de pós-operatório
Pré-op	Pré-operatório
Pós-op	Pós-operatório
PTH	Valor medido do paratormônio, em pg/mL
Q1-Q3	Intervalo interquartil

RIFLE	Acronym of Risk / Injury / Failure / Loss / End stage renal disease – Tradução: Acrônimo de Risco / Injúria / Falência / Perda / Doença renal terminal
S+	Grupo de pacientes cuja creatinina reduziu no pós-operatório até 96 horas
S0	Grupo de pacientes cuja creatinina aumentou no pós-operatório até 96 horas, porém sem preencher critérios para injúria renal aguda
S1	Grupo de pacientes com injúria renal aguda estágio 1
S2	Grupo de pacientes com injúria renal aguda estágio 2
S3	Grupo de pacientes com injúria renal aguda estágio 3
Sem IRA	Conjunto de pacientes cuja creatinina reduziu, ficou igual ou aumentou no pós-operatório agudo, porém não preencheram critérios para injúria renal aguda

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	Decilitro
g	Grama
L	Litro
mg	Miligramma
mL	Mililitro
ng	Nanograma
pg	Picograma
⁹⁹Tc	Tecnécio-99
UI	Unidade internacional

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de pacientes conforme a etiologia do HPTP.....	33
Tabela 2 -	Valores pré-operatórios de PTH, cálcio total, cálcio iônico, fósforo e 25-OH vitamina D	34
Tabela 3 -	Valores de creatinina sérica do pré-operatório até 1 mês de pós-operatório (em mg/dL).....	35
Tabela 4 -	Valores de creatinina sérica do pré-operatório até 60 meses (mg/dL).....	36
Tabela 5 -	Valores de creatinina sérica (mg/dL) em pacientes com dados completos de Cr pré-op, Cr PO, Cr 1m, Cr 12m e Cr 24m	37
Tabela 6 -	Valores de eGFR (mL/min x 1,73m ²) do pré-operatório até 60 meses	39
Tabela 7 -	Valores de eGFR (mL/min x 1,73m ²) em pacientes com dados completos de eGFR pré-op, PO, 1 mês, 12 meses e 24 meses.....	40
Tabela 8 -	Correlações entre variação aguda da eGFR (%) e variáveis pré operatórias	41
Tabela 9 -	Correlações entre variação crônica (12 meses) da eGFR (%) e variáveis pré e pós-operatórias	43
Tabela 10 -	Distribuição dos pacientes conforme padrão de variação da creatinina no período pos-operatório agudo	44
Tabela 11 -	Valores de eGFR (mL/min x 1,73m ²) até 36 meses, no grupo IRA estágio 1 (S1).....	46
Tabela 12 -	Valores de eGFR (mL/min x 1,73m ²) até 36 meses, no grupo IRA estágio 2 (S2).....	46
Tabela 13 -	Valores de eGFR (mL/min x 1,73m ²) até 36 meses, no grupo IRA estágio 3 (S3).....	47
Tabela 14 -	Valores da mediana (Q1-Q3) de dados pré-operatórios nos diversos grupos por IRA	48
Tabela 15 -	Medianas (Q1-Q3) de eGFR (mL/min x 1,73m ²) dos grupos Adenoma e NEM 1, até 24 meses.....	52
Tabela 16 -	Médias (DP) de eGFR (mL/min x 1,73m ²) dos grupos por etiologia, até 24 meses, excluídos grupos Adenoma e NEM 1.....	52

Tabela 17 - Valores da Mediana (Q1-Q3) de dados pré-operatórios nos diversos grupos por etiologia.....	55
Tabela 18 - Medianas (Q1-Q3) das eGFR (mL/min x 1,73m ²) entre grupos G1 a G4, até 24 meses	56
Tabela 19 - Mediana (Q1-Q3) das variáveis pré e pós-operatórias entre grupos por eGFR basal, utilizando corte de 60 mL/min x 1,73m ²	58
Tabela 20 - Valores da Mediana (Q1-Q3) de cálcio total (mg/dL) até 72 horas de pós-operatório	60

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Valores de mediana e IC 95% de creatinina sérica (mg/dL) do pré-operatório até 1 mês	35
Gráfico 2 – Valores de mediana e IC 95% de creatinina sérica (mg/dL) do pré-operatório até 60 meses.....	37
Gráfico 3 - Valores de mediana e IC 95% da variação de eGFR (%) no período agudo, até 1 mês de pós-operatório	38
Gráfico 4 - Valores de mediana e IC 95% de eGFR (mL/min x 1,73m ²) do pré-operatório até 60 meses.....	39
Gráfico 5 - Valores de mediana e IC 95% da variação de eGFR (%) até 60 meses de pós-operatório	40
Gráfico 6 - Valores de mediana e IC 95% de eGFR (mL/min x 1,73m ²) do pré-operatório até 24 meses, em pacientes com dados completos.....	41
Gráfico 7 - Correlação entre variação aguda da eGFR (%) e Idade (anos).....	42
Gráfico 8 - Correlação entre variação aguda da eGFR (%) e PTH pré-operatório (pg/mL).....	42
Gráfico 9 - Médias e EPM de eGFR (mL/min x 1,73m ²) dos grupos S+ e S0 (Sem IRA), até 36 meses de pós-operatório	44
Gráfico 10 - Médias e EPM de eGFR (mL/min x 1,73m ²) entre grupos IRA estágios 1 a 3, até 48 meses.....	45
Gráfico 11 - Médias e EPM da variação de eGFR (mL/min x 1,73m ²) comparada aos valores basais, nos pacientes com IRA estágios 1 a 3, até 48 meses	47
Gráfico 12 - Medianas (Q1-Q3) de PTH pré-operatório por grupos IRA KDIGO.....	49
Gráfico 13 - Médias e ERM das eGFR (mL/min x 1,73m ²) entre grupos por etiologia até 36 meses (excluídos pacientes do grupo Outros).....	51
Gráfico 14 - Médias e EPM de eGFR (mL/min x 1,73m ²) dos grupos Adenoma e NEM1 com dados completos, até 24 meses de pós-operatório.....	53
Gráfico 15 - Medianas (Q1-Q3) de eGFR (mL/min x 1,73m ²) pré-operatórias entre grupos por etiologia	54
Gráfico 16 - Médias e EPM da variação de eGFR (%) nos grupos Adenoma e NEM1, comparados aos valores basais, até 36 meses	54

- Gráfico 17** - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com faixas de eGFR pré-operatória (DRC KDIGO), utilizando ponto de corte de 60 mL/min x 1,73m², até 48 meses.....57
- Gráfico 18** - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com a 25-OH vitamina D pré-operatória, utilizando ponto de corte de 20 ng/mL.....59
- Gráfico 19** - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com a 25-OH vitamina D pré-operatória, utilizando ponto de corte de 30 ng/mL.....60
- Gráfico 20** - Médias e EPM de cácio total (mg/dL) nas 72h de pós-operatório, dos grupos Adenoma e NEM 1 com dados completos62

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 OBJETIVOS.....	27
3 MÉTODO.....	28
3.1 Análise Estatística.....	31
4 RESULTADOS.....	33
4.1 Classificação quanto à injúria renal aguda.....	43
4.2 Classificação por grupos conforme a etiologia.....	50
4.3 Classificação conforme faixas de eGFR – DRC KDIGO.....	56
4.4 Classificação conforme 25-OH vitamina D pré-operatória.....	59
4.5 Curvas de cálcio no pós-operatório até 72 horas	60
5 DISCUSSÃO.....	63
6 CONCLUSÕES.....	73
7 REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICES	

1 INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo (HPT) primário se caracteriza por doença de uma ou mais glândulas paratireóides, que decorre da regulação anormal da secreção do paratormônio (PTH) em resposta às variações da calcemia. Pode ser caracterizado por hipercalcemia na presença de PTH sérico elevado ou inadequado para os níveis de cálcio.(1, 2)

O HPT primário pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais prevalente nas mulheres acima dos 45 anos. A incidência da doença teve seu ápice nos anos 80, após a popularização dos painéis bioquímicos com a dosagem do cálcio sérico.(1, 3) Estima-se incidência de 66 casos por 100.000 habitantes/ano entre as mulheres, nos Estados Unidos da América, com algumas diferenças entre raças.(4) Já outro estudo estimou prevalência de 0,86% na população geral.(5)

Alterações sutis na fisiologia regulatória do cálcio podem acarretar alterações renais significativas, já que, em condições normais, o cálcio iônico é mantido numa faixa ótima de concentração sérica, às custas da liberação pulsátil do PTH em resposta à queda da calcemia.(6) A liberação do PTH eleva a calcemia de três maneiras: a) mobilização do cálcio ósseo (reabsorção); b) aumento da absorção intestinal do cálcio (indiretamente); c) aumento da reabsorção do cálcio no túbulo distal do néfron, diminuindo sua excreção na urina.(6)

As complicações mais frequentes do HPT primário, resultantes da exposição perniciosa à hipercalcemia com PTH elevado são: a diminuição da densidade mineral óssea (osteopenia ou osteoporose); nefrolitíase e/ou nefrocalcinose; e distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos.(1, 7)

A principal causa de HPT primário é o adenoma de paratireóide, responsável por cerca de 90% dos casos.(8) Pode haver duplo adenoma em até 5% dos pacientes e, outros 5% podem ser portadores de hiperplasia das paratireóides, que pode ser esporádica ou estar associada à Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipos

1 e 2.(8, 9) Casos de carcinoma de paratireóide são raros e representam menos de 1% dos pacientes com HPT. (10)

Conforme consenso publicado em 2014, o tratamento cirúrgico é indicado aos pacientes com HPT primário sintomáticos, independente da idade.(11) Nos pacientes assintomáticos, a paratireoidectomia é indicada nos mais jovens (<50 anos) e naqueles com alguma lesão de órgão-alvo (ossos e rins). Outros fatores que indicam cirurgia incluem hipercalcemia severa, a taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min x 1,73m² e calciúria de 24h superior a 400 mg/vol 24h.(11)

A paratireoidectomia representa o único tratamento definitivo disponível e o número de cirurgias realizadas tem aumentado em alguns países.(12) Recentemente, o uso de calcimiméticos como o Cinacalcete, utilizado nos pacientes com DRC e HPT secundário, foi validado também para uso em pacientes com HPT, quando há contra-indicação à paratireoidectomia.(13, 14) Esta medicação tem como objetivo reduzir os níveis de PTH e controlar parcialmente a hipercalcemia nos pacientes com HPT.(15)

O procedimento cirúrgico utilizado no tratamento depende da suspeita diagnóstica, da presença de doença uni ou multiglandular, assim como dos achados dos exames de ultrassonografia cervical e cintilografia das paratireóides com ⁹⁹Tc Sestamibi.(16) Nos pacientes com adenoma único são indicadas paratireoidectomias com exploração unilateral, procedimentos rápidos e com mínimo trauma, sob anestesia geral. Em casos selecionados, podem ser realizadas sob anestesia local e sedação, numa plataforma de internação aos moldes de hospital-dia. (17)

Nos pacientes com hiperplasia de paratireóides, esporádica ou relacionadas à NEM, são usualmente indicadas paratireoidectomia subtotal, ou paratireoidectomia total com autoenxerto autólogo heterotópico.(16) Alguns grupos defendem a abordagem unilateral, como maneira de reduzir as chances de hipoparatiroidismo. (18) Pode haver prolongamento do tempo cirúrgico em casos de dificuldade na localização de uma ou mais paratireóides, e nos casos de glândula supranumerária ou ectópica. O recurso da aferição do PTH sérico no intraoperatório (PTH rápido) pode ser usado para presumir a chance de sucesso do tratamento, assim como motivar eventual mudança de conduta cirúrgica durante o procedimento.(16)

No período pós-operatório, durante a internação, podem ser aferidos cálcio iônico, PTH e creatinina séricos, porém não há recomendação formal de monitorização da função renal.(16) Na prática clínica, observa-se como regra geral que há redução abrupta do PTH e cálcio sérico no 1º dia pós-operatório. Nos pacientes com as formas mais graves da doença pode haver hipocalcemia prolongada, decorrente do fenômeno de fome óssea. (19)

Recentemente, alterações agudas da função renal após paratireoidectomias, em pacientes transplantados renais com HPT persistente, tem chamado a atenção do nosso grupo.(20) Em alguns estudos, houve redução do débito urinário e elevação da creatinina sérica, com recuperação da função renal, sem afetar a sobrevida do enxerto.(21) Em outras séries, a extensão da paratireoidectomia influenciou a redução da função renal precoce e tardia.(22, 23) Nos pacientes com HPT terciário, submetidos a paratireoidectomias, parece haver maior grau de disfunção renal aguda após estas, quando comparadas à outras cirurgias de portes semelhantes.(21)

A Injúria Renal Aguda (IRA) pode ser explicada como uma redução abrupta da função renal, que pode ou não representar lesão estrutural com evolução para insuficiência ou falência renal.(24) Numa definição atual, é melhor compreendida como uma síndrome, uma condição clínica frequente, com alta morbimortalidade e potencialmente evitável. (25)

Nas últimas duas décadas, diversas classificações de gravidade foram validadas para o uso clínico, com objetivo de padronizar as definições e se correlacionar com prognóstico, além de nortear as decisões terapêuticas. A classificação de RIFLE, acrônimo da lingua inglesa proposta pelo grupo *ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative)*, se destacou por incluir alterações mais precoces e por considerar pacientes em risco para IRA.(26) Tais alterações se basearam nos estudos que mostraram aumento de mortalidade, mesmo com alterações mais sutis da função renal. (27)

Em 2004, outro grupo de especialistas internacionais propôs a criação do KDIGO (Kidney Diseases: Improving Global Outcomes). As recomendações do KDIGO gradativamente passaram a nortear algumas condutas na nefrologia. Em

2012 foram publicadas as recomendações com critérios diagnósticos e de gravidade para IRA, divididos em estágios 1, 2 e 3.(25)

No contexto de pacientes graves, internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), estudo multicêntrico recente observou alta incidência de IRA, presente em mais de 50% dos pacientes admitidos.(28) Observou-se uma correlação entre critérios de gravidade KDIGO e mortalidade intra-hospitalar. Após análise multivariada, IRA estágios 2 e 3 aumentaram em 2,9 a 6,8 vezes o risco de morte, respectivamente. No mesmo estudo, 23,5% dos pacientes com IRA necessitaram de Terapia Renal Substitutiva por tempo determinado, denotando possível evolução para doença renal crônica (DRC).

A incidência de IRA após cirurgias eletivas pode variar de acordo com o tipo e porte cirúrgicos, além da presença ou não de algumas comorbidades.(29) Nos pacientes submetidos à cirurgias cardiovasculares, devido ao uso de circulação extra-corpórea, a frequência de IRA pós-operatória pode atingir 22% e se relaciona com o risco de morte e de complicações.(30) Nesse tipo de cirurgia, pode haver algum grau de piora aguda da função renal em até 62% dos pacientes. (31) Outro estudo mostrou que em cirurgias eletivas gerais a incidência de IRA pode chegar a 13,4%, independente da classificação utilizada.(32) Nessa mesma revisão houve perda definitiva de função renal em até 53% dos pacientes, após o episódio agudo, além do significativo aumento do risco de óbito precoce (30 dias) nos pacientes com IRA.

Alguns trabalhos mostram que pacientes hígidos, que sofrem episódio isolado de IRA, tem 90% de aumento de risco de desenvolverem DRC, além de apresentarem maior mortalidade a longo prazo.(33) Nos pacientes com disfunção renal prévia, os eventos agudos aceleram a progressão da doença de base, especialmente nos que não recuperam as eGFR prévias logo após a resolução da IRA.(34) Tais fatos denotam a importância da prevenção dos eventos, por meio da identificação dos grupos de risco e da implementação de medidas capazes de reduzir as chances de IRA nos pacientes cirúrgicos.

O HPT primário se manifesta bioquimicamente como um distúrbio da homeostase do cálcio.(35) O principal órgão regulador do cálcio sérico é o rim, não

só pela alta taxa de transporte ativo do íon, mas também pelo papel endócrino exercido através da conversão da 25-OH vitamina D em sua forma ativa.(35) Apesar de haver evidência, em modelo animal, de que o cálcio exerça influência vasomotora, seu efeito sobre a hemodinâmica glomerular parece depender da ação da Angiotensina II, potente vasoconstrictor capaz de promover o influxo de Ca^{2+} no endotélio das arteríolas aferente e eferente. (36) Em estudo envolvendo pacientes com HPT, quando estimada filtração glomerular pela dosagem sérica da cistatina-C, houve correlação positiva com cálcio iônico e total, denotando pior função renal nos pacientes com níveis mais elevados de cálcio sérico.(37)

Zaladek *et al.*(38) buscaram detalhar o papel do PTH na vasorregulação renal, utilizando modelo animal em ratos. Observou-se que a ausência do peptídeo foi acompanhada de declínio significativo da taxa de filtração glomerular, da pressão de perfusão renal, do *clearance* de inulina e da osmolalidade urinária. Os efeitos moduladores do PTH, assim como sua ação na concentração da urina, não dependeram da influência do cálcio sérico. (39)

Em outro estudo, Massfelder *et al.*(40) estudaram, em ratos Wistar, os efeitos da infusão intrarenal de PTH recombinante na vasorregulação do néfron. Após infusão do PTH, observou-se um aumento significativo do fluxo sanguíneo renal (10%), da taxa de filtração glomerular (20%) e do fluxo urinário (57%). Outros autores relacionaram a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com alterações renais no HPT, independente da ação do PTH sérico. (41)

Recentemente, questionou-se a existência de hiperfiltração glomerular também no HPT, pela possível ação sistêmica do PTH sobre a vasculatura renal.(42) A presença de certo grau de hiperfiltração induzida pelo estímulo crônico do PTH, poderia explicar uma piora funcional agudamente, após normalização metabólica que ocorre no tratamento cirúrgico. Além do PTH, outras substâncias presentes nas paratireóides, com ação vasopressora, podem influenciar nesse controle renal da filtração glomerular.(43)

Takenaka *et al.*(44) publicaram artigo de revisão sobre hiperfiltração glomerular do rim diabético. Segundo os autores, há evidência de que a hiperfiltração se desenvolve simultaneamente à ativação do sistema renina-angiotensina, que por

sua vez, depende da dilatação da arteríola aferente na presença de concentrações elevadas de angiotensina II. Este modelo é chamado de hipótese tubular e, no diabetes melitus, pode ser explicado pela redução do *feedback* tubuloglomerular. Além do diabetes, outra causa conhecida de hiperfiltração glomerular é a anemia falciforme.(45)

Num estudo em seres humanos, foram avaliados indivíduos com hipercalcemia decorrentes ou não de HPT primário.(46) O *clearance* de inulina medido foi 100% superior nos pacientes com hipercalcemia decorrente do HPT primário, quando comparado aos indivíduos com os mesmos níveis de cálcio sem PTH elevado. Não há, até o momento, evidência suficiente para sustentar a teoria de hiperfiltração glomerular no HPT primário, apesar dos seus efeitos vasomoduladores, nos modelos animais, corroborarem para uma possível ligação.

A intensidade da piora aguda da função renal após paratireoidectomias, em pacientes transplantados renais com HPT persistente, correlaciona-se com a redução do PTH no pós-operatório.(47) Uma vez que a redução abrupta do PTH é comum também após o tratamento cirúrgico do HPT primário, há razão para concluir que o mecanismo semelhante possa cursar com alterações renais agudas neste último grupo.(48)

Peacock relatou elevação aguda da creatinina sérica após paratireoidectomias por HPT e observou uma maior frequência de disfunção aguda nos pacientes com pior função renal inicial.(49) Entretanto, pouca atenção tem sido dada ao assunto, uma vez que o monitoramento da função renal no pós-operatório agudo não é rotina nos principais centros, tampouco há recomendação formal de vigilância no consenso internacional.(16)

Com ênfase na função renal pós-operatória, Egan *et al.*(50) conduziram estudo prospectivo observacional, que envolveu 62 pacientes submetidos a paratireoidectomias por HPT. Observou-se queda significativa da eGFR no 1º PO e após 90 dias, quando comparados aos valores basais, sendo que dois pacientes (3%) preencheram critérios para IRA estágio 1. Dos pacientes com seguimento até três meses, 30,4% mantiveram creatinina sérica superior a 10% da medida pré-operatória. Este representa o principal artigo específico sobre o tema em HPT.

Diante da escassez de estudos sobre o tema e da observação clínica de que os pacientes submetidos a paratireoidectomias por HPTP experimentam deterioração aguda da função renal, da mesma forma que os casos de HPT terciário, desenhou-se este estudo.

2 OBJETIVOS

Avaliar a frequência e a intensidade da disfunção renal aguda no pós-operatório de paratireoidectomias por HPT primário e correlacioná-la com a recuperação da função renal a longo prazo.

Estudar o impacto da reserva funcional renal e a gravidade do HPT primário na piora aguda da função renal e sua recuperação no pós-operatório tardio.

Estabelecer o período mínimo de seguimento pós-operatório capaz de prever a evolução da função renal tardia em pacientes submetidos a paratireoidectomias por HPT primário.

3 MÉTODO

Estudo retrospectivo de coorte, com pacientes submetidos à paratireoidectomia para tratamento do hiperparatireoidismo primário, realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), entre janeiro de 2007 e dezembro de 2016.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP com Certificado de apresentação para Avaliação Ética número 03532612.4.0000.0068, e aprovado na sessão de 18/07/2012 e registro eletrônico da aprovação em 19/07/2012.

Critérios de inclusão: todos os pacientes com diagnóstico de HPT primário submetidos ao tratamento cirúrgico no período estipulado, independente da etiologia e indicação cirúrgica.

Critérios de exclusão: pacientes menores de 18 anos; pacientes com recidiva do HPT devido à atividade do autoenxerto; pacientes sem registro de função renal pré-operatória; ausência de dados de função renal durante internação hospitalar no perioperatório (período agudo); ausência de dados do seguimento ambulatorial após alta hospitalar; doença renal crônica grau 5 ($\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min} \times 1.73\text{m}^2$)

Foram pesquisados os **dados demográficos** de idade, gênero e raça. Houve registro e estratificação por etiologia: adenoma (AD); duplo adenoma (DA); hiperplasia esporádica (HE); neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipos 1 ou 2a; carcinoma de paratireóide; hiperplasia relacionada ao uso do lítio.

Pacientes com doença uniglandular foram submetidos a **cirurgia focalizada**, sempre sob anestesia geral, com auxílio do exame de PTH rápido intraoperatório. Para os pacientes cuja etiologia do HPT era NEM 1 ou hiperplasia esporádica (doença multiglandular), o procedimento de escolha foi a **paratireoidectomia total com autoenxerto** autólogo heterotópico, no antebraço não dominante. Alguns casos foram submetidos a paratireoidectomia subtotal por escolha da equipe cirúrgica.

No **pré-operatório** foram avaliados dados de creatinina sérica (Cr pré), paratormônio (PTH), cálcio iônico (Cal), cálcio total (CaT), fósforo (P), 25-OH Vitamina D e calciúria de 24h (CaU 24h).

Durante internação pós-operatória foram aferidas creatinina sérica do 1º ao 4º dia pós-op (Cr 1ºPO até Cr 4ºPO); PTH no 1ºPO; cálcio iônico e total do 1º ao 3º dia pós-op (Cal e CaT 1ºPO ao 3ºPO).

Os **valores de referência** para os exames laboratoriais (séricos) foram: cálcio total (8,6 a 10,2 mg/dL); cálcio iônico (4,6 a 5,3 mg/dL); fósforo (2,7 a 4,5 mg/dL); fosfatase alcalina (45 a 122 U/L para homens e 35 a 104 U/L para mulheres); creatinina (0,7 a 1,2 mg/dL para homens e 0,5 a 0,9 mg/dL para mulheres) e 25-OH vitamina D (10 a 30 ng/mL). Os valores do paratormônio (PTH) para exames coletados no HCFMUSP até 21/11/2012 variavam entre 15 e 81 pg/mL (referência). Após este período, passou a ser utilizado ensaio de 2ª geração, com aferição da molécula intacta do PTH, com referência entre 15 e 65 pg/mL. Os valores de referência da calciúria de 24h foram de 100 a 320 mg/vol 24h.

Conforme protocolo assistencial prévio ao estudo, estabelecido entre as equipes do HC-FMUSP envolvidas no tratamento destes pacientes (Grupo de Paratireóides e doenças congênitas da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e da Disciplina de Endocrinologia), a internação após paratireoidectomia se prolonga por 3 dias (até o 3º PO), quando é avaliada a possibilidade de alta hospitalar. Este período de internação tem como objetivo corrigir a hipocalcemia e reduzir o risco de reinternações após alta hospitalar. Os exames laboratoriais utilizados para o estudo presente são os mesmos já solicitados na rotina assistencial.

No pós-operatório tardio, período de acompanhamento ambulatorial, foram registrados os dados de creatinina após 1 mês (Cr 1m), 3 meses (Cr 3m), 6 meses (Cr 6m), 12 meses (Cr 12m), 24 meses (Cr 24m), 36 meses (Cr 36m), 48 meses (Cr 48m) e 60 meses (Cr 60m).

Baseados nos dados de creatinina sérica, idade, gênero e raça dos pacientes, foram calculadas as taxas de filtração glomerular estimadas (eGFR), através de

calculadora eletrônica disponível na internet (<http://mdrd.com>), que utiliza a equação do estudo do grupo CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), publicado em 2009.(51) A fórmula utilizada para Cr em mg/dL é:

$$eGFR (mL/min \times 1,73m^2) = 141 \times \min (Cr/k, 1)^a \times \max (Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{idade} \\ \times 1,018 (se \text{ feminino}) \times 1,159 (se \text{ afrodescendente})$$

Foram calculadas as eGFR para cada dado de creatinina disponível: eGFR pré, eGFR 1º ao 4ºPO, eGFR 1m, eGFR 3m, eGFR 6m, eGFR 12m, eGFR 24m, eGFR 36m, eGFR 48m e eGFR 60m.

A intensidade da disfunção renal aguda no pós-operatório foi quantificada em termos absolutos e relativos (percentual de elevação ou queda) de creatinina e eGFR. Os pacientes que preencheram critérios diagnósticos para Injúria Renal Aguda (IRA) foram estratificados em estágios, conforme a classificação de KDIGO. (25) No presente estudo não foram utilizados os parâmetros de débito urinário para classificação da IRA (dados indisponíveis).

Na classificação do KDIGO, os estágios da IRA, para alterações de creatinina, estão organizados da seguinte maneira:

- **IRA estágio 1:** aumento de creatinina de **1,5 a 1,9 vezes** o valor basal ou elevação igual ou superior a **0,3mg/dL**.
- **IRA estágio 2:** aumento de creatinina de **2 a 2,9 vezes** o valor basal
- **IRA estágio 3:** aumento de creatinina de **3,0 vezes** o valor basal ou Cr $\geq 4,0$ mg/dL ou necessidade de terapia substitutiva (ex: hemodiálise).

Os pacientes que tiveram redução da creatinina no período agudo foram designados como **grupo S+**. Já os pacientes que tiveram elevação da creatinina, porém sem preencher critérios de IRA, foram designados como **grupo S0** e os **grupos S1, S2 e S3** representam IRA estágios 1, 2 e 3 respectivamente.

Para cálculo da intensidade da variação aguda da função renal, empregou-se a seguinte fórmula:

$$\text{Variação Aguda da Função Renal (\%)} = 100 \times (eGFR \text{ PO} - eGFR \text{ pré}) / eGFR \text{ pré}$$

Foram utilizados como parâmetros para comparação pré e pós-operatórios, os maiores valores de creatinina entre o 1º e 4º PO (chamado **Cr PO**), e os menores valores da eGFR entre o 1º e 4º PO (chamado **eGFR PO**).

Para cálculo da intensidade da variação crônica (definitiva) da função renal, empregou-se a seguinte fórmula:

$$\text{Variação Crônica da Função Renal (\%)} = 100 \times (\text{eGFR 12 meses} - \text{eGFR pré}) / \text{eGFR pré}$$

Em algumas análises de grupos foi utilizada classificação da função renal pré-operatória (eGFR pré) por faixas, conforme recomendação da KDIGO para DRC: (52)

- **G1** (função renal normal ou aumentada): se eGFR ≥ 90 mL/min x $1,73\text{m}^2$
- **G2** (levemente diminuída): se eGFR entre 89 e 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$
- **G3** (moderadamente diminuída): se eGFR entre 59 e 30 mL/min x $1,73\text{m}^2$
- **G4** (função severamente diminuída): se eGFR 29-15 mL/min x $1,73\text{m}^2$

* **OBS:** os pacientes com eGFR pré-operatória inferior a 15mL/min x $1,73\text{m}^2$, classificados como falência renal ou DRC grau 5 (G5) pela KDIGO, foram excluídos do estudo.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram organizados em planilhas do programa Microsoft® Excel versão 15. As variáveis quantitativas contínuas foram analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar perfil de distribuição, sendo descritas em média e desvio padrão (DP) quando a distribuição foi paramétrica (normal). Quando a distribuição foi não paramétrica, elas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3). O valor máximo e o valor mínimo também foram apresentados (Min-Max).

Os testes de inferência empregados em distribuições normais foram o teste T, teste T pareado, análise de variância (ANOVA), ANOVA para amostras repetidas e, para comparação de diversos grupos, utilizou-se o teste de Turkey.

Em distribuições não normais, foi utilizado o teste de Mann-Whitney; o teste de Friedman, para comparações pareadas e o teste de comparações múltiplas de Dunn, quando adequado.

A pesquisa de correlações foi feita por meio do coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, conforme as características das distribuições testadas.

Para análise estatística univariada foi utilizado programa de estatística Graphpad Prism® versão 7.0. Utilizado também programa Minipad® para análise das variáveis categóricas.

4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2016 foram identificados **521 pacientes** operados com diagnóstico de HPT primário no HCFMUSP. Desses, 27 casos foram excluídos e as análises foram realizadas nos 494 restantes.

Os motivos da exclusão dos 27 pacientes foram: 11 casos (40,7%) sem dados de função renal tardia; 5 casos (18,5%) com idade < 18 anos; 4 casos (14,8%) com recidiva relacionada ao implante de paratireóide; 4 casos (14,8%) com eGFR pré-operatória < 15 mL/min x 1,73m² (falência renal); 3 casos (11,1%) sem dados de função renal durante a internação.

Dos **494 pacientes** estudados, 391 (79,1%) eram mulheres e 103 (20,9%) eram homens. Do total, 422 (85,4%) pacientes eram brancos e 72 (14,6%) negros. A distribuição conforme diagnóstico (tipo do HPT primário), está exposta na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes conforme a etiologia do HPTP

	n	%
Adenoma	351	71,1
NEM 1	91	18,4
Hiperplasia Esporádica	25	4,0
Duplo Adenoma	20	5,1
Carcinoma	3	0,6
NEM 2A	2	0,4
HPT associado ao uso de Lítio	2	0,4
Total	494	100

Para fins de análise estatística: os pacientes com diagnóstico de carcinoma de paratireóide (n=3); Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2a (n=2) e HPT relacionado ao uso de Lítio (n=2) foram agrupados em grupo Outros.

Foram registrados **3 óbitos** nos primeiros 30 dias de pós-operatório, do total de 521 pacientes iniciais, representando 0,58% de taxa de mortalidade. Um paciente foi a óbito 6 dias após a cirurgia, por sepse de causa abdominal; outro faleceu 14 dias após a cirurgia, com reinternação por falência renal e hipocalcemia severa; já o terceiro foi por causa desconhecida, 20 dias após o procedimento. Dos pacientes operados por **carcinoma de paratireóide** (3 pacientes), dois deles estão sem evidência de doença após 5 anos e o terceiro está em seguimento oncológico por metástases pulmonares estáveis, com PTH e cálcio controlados.

A idade dos pacientes no momento da cirurgia variou de 18 a 86 anos, com mediana de 58 anos e Q1-Q3 de 49 – 67,2 anos. A Tabela 2 elenca os valores pré-operatórios de PTH, CaT, Cal, P e 25-OH vitamina D.

Tabela 2 - Valores pré-operatórios de PTH, cálcio total, cálcio iônico, fósforo e 25-OH vitamina D

	PTH (pg/mL)	CaT (mg/dL)	Cal (mg/dL)	P (mg/dL)	25-OH vit D (ng/mL)
n	494	494	494	480	440
Mediana	154,5	10,9	5,94	2,7	19
Q1 - Q3	106 – 238,5	10,3 - 11,5	5,6 - 6,4	2,3 - 3,1	14 - 24
Min - Max	42 - 6556	8,6 - 17,8	4,38 - 9,8	0,8 - 5,7	4 – 79,6

Os valores de calciúria de 24h no pré-operatório foram registrados em 383 (77,5%) pacientes e variaram de 8 a 956,9 mg/vol 24h, com **mediana de 224,8 mg/vol 24h**, e Q1-Q3 de 128,2 – 347,1. Dos 383 pacientes que possuíam dados de CaU24h, 61 (15,9%) deles apresentava valores superiores a **400 mg/vol 24h**, enquanto em 322 (84,07%) deles era ≤ 400 mg/vol 24h.

A creatinina pré-operatória variou entre 0,28 a 3,76 mg/dL. A mediana foi de 0,81 mg/dL, com Q1-Q3 de 0,68 -1,01 mg/dL. Os valores medidos de creatinina, do pré-operatório até 1 mês de seguimento, estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores de creatinina sérica do pré-operatório até 1 mês de pós-operatório (em mg/dL)

	Cr pré-op	Cr 1ºPO	Cr 2ºPO	Cr 3ºPO	Cr 4ºPO	Cr 1m
n	494	470	425	334	227	395
Min	0,28	0,45	0,43	0,33	0,49	0,35
Q1	0,68	0,84	0,83	0,77	0,76	0,72
Mediana	0,81	1,05	1,04	1,005	0,96	0,87
Q3	1,01	1,39	1,425	1,353	1,33	1,13
Max	3,76	4,77	5,15	5,03	4,94	4,23

Durante a internação hospitalar, a creatinina sérica medida diariamente mostrou redução em 30 (6,1%) pacientes, permanecendo estável em 6 (1,21%) e com elevação em 458 (92,71%) pacientes.

No teste de Kruskal-Wallis houve diferença entre as medianas de **Cr pré-op vs. todas** as medidas até 4ºPO ($p < 0,0001$), inclusive entre **Cr pré-op e Cr 1m** ($p = 0,0019$). Houve diferença estatística entre as medianas de 1º PO a 4º PO comparadas à Cr 1 mês, utilizando teste de comparações múltiplas de Dunn. Não houve diferença entre as medidas de 1º até 4º PO entre si. O Gráfico 1 mostra a curva de variação aguda da creatinina até 1 mês de pós-operatório.

Gráfico 1 – Valores de mediana e IC 95% de creatinina sérica (mg/dL) do pré-operatório até 1 mês

Quando selecionados os pacientes com todos os valores de creatinina na internação **até 1 mês** (Cr pré, 1º PO, 2º PO, 3º PO, 4º PO e 1m), que totalizam 161 pacientes, foi possível aplicar teste de Friedman com medidas pareadas. Nessa análise a mediana de Cr pré foi inferior a todas até 1 mês ($p < 0,0001$). Houve diferença estatística entre todas as medianas de Cr pós-op entre si até 1 mês, com curva de queda a partir do 1º PO. Entre o 4º PO e Cr 1mês, a diferença se manteve significativa ($p = 0,0142$) com o teste de Wilcoxon.

Em relação ao momento do **pico de creatinina sérica** no pós-operatório recente (**Cr PO**), observou-se que em 220 pacientes (44,5%) ocorreu no 1º PO; em 193 pacientes (39,1%) no 2º PO; em 54 (10,9%) no 3º PO; e em 27 (5,5%) no 4º PO.

Os valores medidos de creatinina sérica, do pré-operatório até 60 meses de seguimento, estão expostos na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores de creatinina sérica do pré-operatório até 60 meses (mg/dL)

	Cr pré-op	Cr PO*	Cr 1m	Cr 3m	Cr 6m	Cr 12m	Cr 24m	Cr 36m	Cr 48m	Cr 60m
n	494	494	395	347	409	450	362	323	255	193
Min	0,28	0,45	0,35	0,40	0,32	0,38	0,43	0,52	0,38	0,40
Q1	0,68	0,88	0,72	0,73	0,74	0,72	0,72	0,71	0,71	0,73
Mediana	0,81	1,10	0,87	0,89	0,89	0,86	0,86	0,87	0,86	0,86
Q3	1,01	1,48	1,13	1,17	1,15	1,10	1,12	1,10	1,09	1,09
Max	3,76	5,15	4,23	4,38	4,74	6,07	4,66	4,52	4,03	4,95

* Cr PO: creatinina sérica mais elevada (pico) entre o 1º e 4º dias de pós-operatório.

No teste de Kruskal-Wallis, as medianas de **Cr pré-op** foram inferiores às medianas de Cr até 36 meses. Entre Cr pré-op e as medidas tardias de 48 e 60 meses, a diferença foi menos expressiva, com $p = 0,0283$ e $p = 0,0165$, respectivamente (Mann-Whitney). Os valores de **Cr PO** foram superiores às demais medidas de Cr até 60 meses ($p < 0,0001$). Não houve diferença entre Cr 1m e as demais medidas tardias até 60 meses. O Gráfico 2 mostra a curva de creatinina sérica até 60 meses:

Gráfico 2 – Valores de mediana e IC 95% de creatinina sérica (mg/dL) do pré-operatório até 60 meses

Quando selecionados os pacientes com valores completos de **Cr até 24 meses** (Cr pré, PO, 1m, 12m e 24m), foi possível aplicar teste de Friedman com medidas pareadas. Neste cenário, observa-se padrão de elevação aguda (Cr pré vs. PO), com redução parcial da creatinina até 1 mês e posterior estabilização. Houve diferença entre **Cr pré-op e todas** as demais até 24m ($p < 0,0001$), assim como entre Cr PO e todas as demais até 24m ($p < 0,0001$). Não houve diferença entre a Cr 1 mês e as demais (12 e 24m). A Tabela 5 elenca os valores de creatinina com dados completos até 24 meses.

Tabela 5 – Valores de creatinina sérica (mg/dL) em pacientes com dados completos de Cr pré-op, Cr PO, Cr 1m, Cr 12m e Cr 24m

	Cr pré-op	Cr PO	Cr 1m	Cr 12m	Cr 24m
n	284	284	284	284	284
Min	0,28	0,57	0,35	0,51	0,47
Q1	0,7	0,9125	0,73	0,74	0,75
Mediana	0,84	1,13	0,9	0,9	0,89
Q3	1,048	1,565	1,16	1,138	1,178
Max	3,76	5,15	3,49	4,23	4,66

A taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) pré-operatória variou de 16 a 150 mL/min x 1,73m², com mediana de **86 mL/min x 1,73m²** e Q1-Q3 de 65-101,3. No período agudo após a paratireoidectomia, a eGFR pré-operatória foi superior às eGFR dos dias 1, 2, 3 e 4 (p<0,0001). Entre os valores diários de eGFR, a mediana do 1º PO foi similar a 2º PO (p=0,8529) e 3º PO (p=0,1406), porém diferente do 4º PO (p=0,0281). O Gráfico 3 mostra a variação percentual de eGFR no período agudo (internação), comparada à eGFR basal (pré-operatória).

Gráfico 3 – Valores de mediana e IC 95% da variação de eGFR (%) no período agudo, até 1 mês de pós-operatório

O Gráfico 4 ilustra as curvas de eGFR até 60 meses de seguimento pós-operatório. Os valores eGFR do pré-operatório até 60 meses de seguimento estão expostos na Tabela 6.

Gráfico 4 – Valores de mediana e IC 95% de eGFR (mL/min x 1,73m²) do pré-operatório até 60 meses

Tabela 6 – Valores de eGFR (mL/min x 1,73m²) do pré-operatório até 60 meses

	eGFR pré	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 3m	eGFR 6m	eGFR 12m	eGFR 24m	eGFR 36m	eGFR 48m	eGFR 60m
n	494	494	395	347	409	450	362	323	255	193
Min	16	10	14	10	5	7	12	13	10	8
Q1	65	41	59	56	56	59	60	61	61	63,5
Mediana	86	60	78	79	77	81,5	80	80	82	80
Q3	101,3	80,3	96	96	95,5	96	97	97	97	96
Max	150	135	150	147	138	148	136	145	137	139

* eGFR PO: eGFR mais baixa entre o 1º e 4º dias de pós-operatório.

Observou-se que houve queda da eGFR agudamente (pré-op vs. PO) com diferença entre as medianas de -26 mL/min x 1,73m² (p<0,0001). Verificou-se recuperação parcial da eGFR entre PO e 1 mês, com diferença de +18 mL/min x 1,73m² (p<0,0001). Houve diferença entre as medianas de eGFR pré-op e todas as eGFR até 60 meses. Após eGFR 1 mês, não houve diferença entre as eGFR tardias até 60 meses. O Gráfico 5 ilustra a variação percentual de eGFR comparada aos valores basais pré-operatórios.

Gráfico 5 – Valores de mediana e IC 95% da variação de eGFR (%) até 60 meses de pós-operatório

Quando selecionados os pacientes com **todas as medidas de eGFR** até 24 meses (pré-op, PO, 1m, 12m e 24m), foi possível aplicar teste de Friedman de amostras repetidas, com diferença significativa ($p < 0,0001$). Houve diferença entre as medianas de eGFR pré-op e PO entre si ($p < 0,0001$) e em relação às demais eGFR até 24 meses ($p < 0,0001$). As medianas de eGFR 1m foram semelhantes às demais tardias (12 e 24 meses). Nessa amostra, a diferença entre a mediana de eGFR pré-op e eGFR 1m foi de $-5,5 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ ($p < 0,0001$). A Tabela 7 mostra os valores de eGFR dos pacientes com dados completos até 24 meses. O Gráfico 6 ilustra as medianas de eGFR dos 284 pacientes com dados completos até 24 meses.

Tabela 7 – Valores de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) em pacientes com dados completos de eGFR pré-op, PO, 1 mês, 12 meses e 24 meses

	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m
n	284	284	284	284	284
Min	16	11	14	14	12
Q1	62	40	57	57	55
Mediana	82	58	76,5	78	78
Q3	98,8	76	94,8	93	93,8
Max	149	129	150	148	136

Gráfico 6 – Valores de mediana e IC 95% de eGFR (mL/min x 1,73m²) do pré-operatório até 24 meses, em pacientes com dados completos

Cronicamente, uma **redução permanente da eGFR** foi observada em 60,7% dos pacientes após 12 meses da paratireoidectomia, com diferença mediana (Q1-Q3) entre os valores basais de **-4,42%** (-15 a 4,48). Além desses, outros 5,8% voltaram aos valores basais de eGFR e outros 33,6% tiveram melhora da função renal após 1 ano da cirurgia.

A **variação aguda da eGFR** teve média de -27,44% e DP $\pm 19,12\%$. Quando se comparou a variação aguda da eGFR com os outros dados pré-operatórios, por meio do teste de correlação de Spearman, algumas correlações foram feitas e estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8 – Correlações entre variação aguda da eGFR (%) e variáveis pré-operatórias

Variação aguda da eGFR (%) vs.						
	Idade	PTH	CaT	CaI	Cr	eGFR
Spearman r	-0,196	-0,235	-0,158	-0,181	-0,145	0,213
IC 95%	-0,282 a -0,107	-0,319 a -0,148	-0,245 a -0,068	-0,267 a -0,091	-0,233 a -0,055	0,124 a 0,298
p	<0,0001	<0,0001	0,0004	<0,0001	0,0012	<0,0001

Houve **correlação negativa** entre a variação aguda da eGFR e os níveis pré-operatórios de PTH, cálcio total e iônico, creatinina e idade. Verificou-se **correlação positiva** significativa entre variação aguda e calciúria de 24h ($r=0,158$ / $p=0,0019$), fósforo sérico ($r=0,159$ / $p=0,0004$) e eGFR pré-operatória. Os Gráficos 7 e 8 ilustram estas correlações com Idade e PTH, respectivamente.

Gráfico 7 - Correlação entre variação aguda da eGFR (%) e Idade (anos)

Gráfico 8 - Correlação entre variação aguda da eGFR (%) e PTH pré-operatório (pg/mL)

O percentual de **variação crônica da eGFR (12 meses)** teve mediana (Q1-Q3) de -4,421% (-15 a 4,484). A Tabela 9 ilustra as correlações entre variação crônica e as demais variáveis.

Tabela 9 – Correlações entre variação crônica (12 meses) da eGFR (%) e variáveis pré e pós-operatórias

Variação crônica da eGFR (%) vs.						
	Var. aguda (%) eGFR	25OHD pré-op	P pré-op	Cal pré-op	PTH pré-op	eGFR pré-op
Spearman r	0,4308	0,2087	0,1622	-0,1931	-0,2027	-0,1282
IC 95%	0,35 a 0,5052	0,1104 a 0,3029	0,0669 a 0,2546	-0,283 a - 0,0997	-0,2922 a - 0,1096	-0,2207 a - 0,03347
p	<0,0001	<0,0001	0,0006	<0,0001	<0,0001	0,0065

Verificou-se **correlação positiva** da variação crônica de eGFR com 25-OH vitamina D e fósforo pré-operatórios, assim como o percentual de variação da eGFR no período agudo. Por outro lado, houve **correlação negativa** significativa entre a variação crônica da eGFR as medidas pré-operatórias de PTH, cálcio iônico e eGFR.

4.1 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À INJÚRIA RENAL AGUDA

Foi estudada a incidência de injúria renal aguda (IRA) entre os pacientes operados e realizada estratificação por gravidade (estágios), utilizando a classificação do KDIGO. A Tabela 10 ilustra a distribuição conforme o padrão de variação aguda da creatinina.

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes conforme padrão de variação da creatinina no período pos-operatório agudo

	n	%
Grupo S+ (↓ Cr PO)	30	6,1
Grupo S0 (↑ Cr PO sem IRA)	223	45,1
IRA estágio 1 (S1)	203	41,1
IRA estágio 2 (S2)	29	5,9
IRA estágio 3 (S3)	9	1,8
Total	494	100

O padrão de elevação da eGFR (↓Cr) no pós-operatório do **grupo S+** está representado no Gráfico 9, juntamente com o grupo S0, que não preencheu critérios para IRA, apesar da queda na eGFR.

Gráfico 9 – Médias e EPM de eGFR (mL/min x 1,73m²) dos grupos S+ e S0 (Sem IRA), até 36 meses de pós-operatório

A comparação das medianas de eGFR, entre todos os períodos do **grupo S+**, não mostrou diferença estatisticamente significante, apesar da tendência de elevação a longo prazo. Quando selecionados os pacientes com dados completos até 12 meses (n=17), utilizando teste de medidas pareadas, houve diferença entre

eGFR pré-op e eGFR PO ($p=0,0003$) e entre eGFR pré-op e eGFR 1m ($p=0,048$). Entre eGFR pré-op e 12 meses a diferença não foi significativa ($p=0,068$).

A curva de eGFR do **grupo S0** mostrou diferença entre as medianas de $-18 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ do pré-operatório para eGFR PO ($p<0,0001$). O teste Mann-Whitney mostrou diferença também entre eGFR pré-op e eGFR 1m ($p=0,0112$). Não houve diferença entre eGFR pré-op e eGFR 12m ($p=0,149$) e 24 meses ($p=0,106$).

Quando selecionados apenas os pacientes do grupo S0 **com dados completos** até 24 meses (eGFR pré-op, PO, 1m, 12m e 24m), houve diferença entre eGFR pré-op e todas as demais até 24 meses, utilizando teste ANOVA com medidas repetidas. A eGFR PO foi inferior à todas as demais eGFR até 24 meses ($p<0,0001$). A diferença média da eGFR no período agudo (pré-op – PO), nesse grupo, foi de $-14,3 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$. Não houve diferença entre as demais eGFR após 1 mês.

Os pacientes que preencheram critérios de IRA (qualquer estágio) representaram 48,8% da amostra ($n=241$). O Gráfico 10 ilustra as curvas de eGFR entre os grupos.

Gráfico 10 – Médias e EPM de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) entre grupos IRA estágios 1 a 3, até 48 meses

Nos pacientes com critérios para **IRA estágio 1**, observou-se queda aguda da eGFR com recuperação parcial até 1 mês, porém sem retornar aos valores basais. Houve diferença entre eGFR PO e todas as outras eGFR ($p < 0,0001$). A eGFR pré-op foi significativamente superior a todas as eGFR pós-op até 60 meses, sendo a diferença das medianas de $-8 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ entre eGFR pré-op e 1 mês ($p = 0,0108$). Não houve diferença estatística entre eGFR 1m e as demais eGFR tardias. A Tabela 11 resume os valores de eGFR do grupo S1 até 36 meses.

Tabela 11 – Valores de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) até 36 meses no grupo IRA estágio 1 (S1)

	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m	eGFR 36m
n	203	203	169	184	146	126
Min	17	11	14	14	12	13
Q1	56	33	46	50	46	48
Mediana	80	46	72	71	70	70,5
Q3	96	58	90,5	88,75	87	88
Max	150	130	150	129	115	134

Os 29 pacientes com **IRA estágio 2** tiveram redução aguda da eGFR mais acentuada, cuja diferença entre as medianas de eGFR pré-op e PO foi de $-49 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ ($p < 0,0001$). Observou-se recuperação parcial, semelhante ao grupo S1, com diferença entre eGFR pré-op e eGFR 1m ($p = 0,0662$), eGFR 12m ($p = 0,0319$) e eGFR 24m ($p = 0,0336$). Não houve diferença estatística entre eGFR 1m e as demais eGFR tardias. Os dados de eGFR do grupo IRA estágio 2 são elencados na Tabela 12.

Tabela 12 – Valores de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) até 36 meses, no grupo IRA estágio 2 (S2)

	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m	eGFR 36m
n	29	29	25	27	19	17
Min	34	12	17	22	16	18
Q1	56,5	22	41,5	42	34	42,5
Mediana	78	29	62	56	61	64
Q3	102,5	41,5	88,5	89	93	97,5
Max	148	111	150	148	134	133

No grupo **IRA estágio 3** (n=9) se repete o padrão de queda aguda com diferença entre eGFR pré-op vs. PO ($p=0,0003$). Não houve diferença estatística entre eGFR pré-op e as demais eGFR, com exceção da eGFR PO. Também não houve diferença estatística entre eGFR 1m e as demais medidas tardias. Os dados de eGFR do grupo IRA estágio 3 são demonstrados na Tabela 13.

Tabela 13 – Valores de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) até 36 meses, no grupo IRA estágio 3 (S3)

	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m	eGFR 36m
n	9	9	8	9	6	6
Min	16	10	17	7	12	13
Q1	20,5	11,5	17,25	14,5	23,25	19,75
Mediana	25	12	19,5	26	35	42,5
Q3	64,5	17,5	32,5	49	62,75	70,5
Max	117	47	83	64	74	90

O Gráfico 11 ilustra a variação absoluta de eGFR em relação aos valores basais, nos 3 grupos com critérios de IRA.

Gráfico 11 - Médias e EPM da variação de eGFR ($\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$) comparada aos valores basais, nos pacientes com IRA estágios 1 a 3, até 48 meses

Na análise dos grupos com apenas pacientes com **dados completos** até 24 meses (eGFR pré-op, PO, 1m, 12m e 24m), foram utilizados testes com medidas pareadas. O grupo **IRA estágio 1** mostrou diferenças entre as eGFR pré-op e todas as eGFR tardias até 24 meses ($p=0,0001$), utilizando teste ANOVA de medidas repetidas.

Agrupados, **IRA estágios 2 e 3**, somaram 22 pacientes com dados completos até 24 meses. Nesta análise foram significativas as diferenças entre medianas de eGFR pré-op e todas as demais eGFR até 24 meses, utilizando teste de Friedman. Entre eGFR pré-op e eGFR 1m a diferença entre as medianas foi de $-31,5 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{m}^2$ ($p=0,0003$) pelo teste de Wilcoxon.

Além das curvas de eGFR, foram exploradas possíveis diferenças entre os grupos, em relação aos dados dos pacientes no pré-operatório, conforme mostra a Tabela 14.

Tabela 14 – Valores da mediana (Q1-Q3) de dados pré-operatórios nos diversos grupos por IRA

	Sem IRA*	S1	S2	S3
n	253	203	29	9
Idade	56 (44,5-65)	62 (53-68)	65 (45-76,5)	57 (51,5-60)
Creatinina	0,78 (0,65-0,92)	0,86 (0,72-1,17)	0,76 (0,69-1,08)	2,2 (1,50-2,72)
eGFR	94 (74,5-106)	80 (56-96)	78 (56,5-102,5)	25 (20,5-64,5)
PTH	133 (96-191,5)	183 (117-298)	215 (159-349,5)	1038 (244-1397)
CaT	10,7 (10,2-11,3)	11 (10,3-11,8)	11 (10,45-12,3)	10,9 (10,1-12,7)
CaI	5,85 (5,4-6,2)	6,07 (5,7-6,6)	6,27 (5,82-6,75)	6,4 (5,7-6,8)
Fósforo	2,7 (2,4-3,1)	2,6 (2,2-3)	2,4 (2,12-2,9)	3,4 (2,7-4)
25-OH vitamina D	19,3 (15-24,9)	19 (14-24)	16,3 (9,6-26)	11,6 (9,5-13,5)
CaU 24h	252 (160,2-364)	193,5 (96,4-332,8)	162,2 (41,7-293,3)	154,4 (42,8-255,6)

* **Sem IRA** compreende pacientes dos grupos S+ (n=30) e S0 (n=223).

Houve diferença de idade entre o grupo Sem IRA e o grupo S1 ($p<0,0001$) e S2 ($p=0,038$). Entre os grupos S1, S2 e S3 não houve diferença estatística.

As medianas de creatinina pré-operatória foram superiores no grupo S3 comparadas às demais. Entre S3 e Sem IRA a diferença pré-operatória foi de 1,42 mg/dL ($p<0,0001$). Houve diferença também entre Sem IRA e S1 ($p<0,0001$), porém sem diferença entre S1 e S2 ($p=0,132$). Da mesma forma que a Cr, houve diferença estatística entre eGFR pré-op do grupo S3 e os demais, apesar da amostra restrita ($n=9$). Teste de múltiplas comparações mostrou diferença significativa entre S3 e Sem IRA ($p=0,0002$); S3 e S1 ($p=0,037$); e S3 e S2 ($p=0,030$). O grupo Sem IRA teve eGFR basal superior à S1 ($p<0,0001$) e à S2 ($p=0,059$). Entre os grupos S1 e S2 não houve diferença significativa.

As medianas de **PTH** foram inferiores no grupo Sem IRA em comparação aos demais. O teste de Kruskal-Wallis mostrou diferença entre PTH pré-operatório do grupo Sem IRA vs. S1 ($p<0,0001$), S2 ($p=0,0003$) e S3 ($p<0,0001$). Houve discrepância também entre a mediana do grupo S3 (mais elevada) e as demais ($p<0,0001$), sem diferença entre S1 e S2 ($p=0,134$). O Gráfico 12 ilustra os valores de PTH entre os grupos.

Gráfico 12 - Medianas (Q1-Q3) de PTH pré-operatório por grupos IRA KDIGO

Houve diferença entre as medianas de **cálcio total** apenas entre os grupos Sem IRA e S1 ($p=0,0056$). As observações para cálcio total também foram encontradas para o **cálcio iônico**.

Os valores de **fósforo sérico** foram diferentes no grupo S3, com mediana mais elevada, comparados aos grupos S1 ($p=0,011$), S2 ($p=0,0052$) e Sem IRA ($p=0,0186$). Não houve diferença estatística entre e os demais grupos.

Os dados de **calciúria de 24h** mostraram diferença do grupo Sem IRA, que teve mediana superior às dos demais grupos S1 ($p=0,0041$), S2 ($p=0,0118$) e S3 ($p=0,030$). Entre os grupos com IRA não houve diferença estatística.

Foi possível demonstrar diferença entre os valores de **25-OH vitamina D** do grupo S3, cuja mediana foi inferior às demais, comparada aos grupos Sem IRA ($p=0,0169$) e S1 ($p=0,0337$). Entre S2 e S3 não houve diferença significativa.

O **resumo da análise por grupos**, conforme ocorrência ou não de IRA no pós-operatório, mostrou um perfil de risco aumentado para IRA estágio 3 (severa) nos pacientes com pior função renal de base, com PTH e fósforo elevados, assim como 25-OH vitamina D baixa. Por outro lado, os pacientes sem ocorrência de injúria renal tenderam à idade mais jovem, com maior eGFR basal, valores inferiores de PTH e calciúria de 24h mais elevada que os demais.

4.2 CLASSIFICAÇÃO POR GRUPOS CONFORME ETIOLOGIA

Foi realizada estratificação em grupos por etiologia (causas do HPT primário) e algumas diferenças foram encontradas entre eles, como ilustrado no Gráfico 13, com as curvas de eGFR.

Gráfico 13 - Médias e ERM das eGFR (mL/min x 1,73m²) entre grupos por etiologia até 36 meses (excluídos pacientes do grupo Outros)

Nota-se que nos 4 grupos principais houve piora aguda da função renal (eGFR pré-op vs. PO) estatisticamente significativa, independente da etiologia. No grupo Adenoma a diferença entre as medianas foi de **-25 mL/min x 1,73m²** ($p < 0,0001$) no período agudo. Esta diferença não teve significância nos 7 pacientes do grupo Outros ($p = 0,235$).

Após a queda aguda da eGFR, houve recuperação parcial em todos os grupos (eGFR PO vs. 1 mês), com intensidades diferentes. Os pacientes com NEM1 mostraram curva de recuperação mais achatada, com diferença entre as medianas de eGFR PO e 1 mês de **+12 mL/min x 1,73m²** ($p = 0,0586$). A eGFR 1m foi estatisticamente inferior à eGFR pré-op nos grupos Adenoma ($p = 0,0216$) e NEM1 ($p = 0,0031$) utilizando teste de Mann-Whitney, porém sem diferença nos outros grupos. As **eGFR 1 mês** foram semelhantes estatisticamente às demais medidas tardias até 60 meses, em todos os grupos. As Tabelas 15 e 16 elencam os dados de eGFR dos grupos por etiologia, até 24 meses.

Tabela 15 - Medianas (Q1-Q3) de eGFR (mL/min x 1,73m²) dos grupos Adenoma e NEM 1, até 24 meses

	n	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m
Adenoma	351	83 (61-98)	58 (39-75)	77,5 (55-95)	79 (59-95)	79 (58-95)
NEM1	91	102 (83-119)	80 (58-103)	92 (72-107)	94 (75-110)	90,5 (71-106)

Tabela 16 - Médias (DP) de eGFR (mL/min x 1,73m²) dos grupos por etiologia, até 24 meses, excluídos grupos Adenoma e NEM 1

	n	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 12m	eGFR 24m
Hiperplasia Esporádica	25	72,04 (28)	52,9 (24,9)	62,2 (26,5)	65,8 (27,3)	62,7 (30,5)
Duplo Adenoma	20	73,8 (23)	51,6 (26,2)	66,8 (20,8)	69,3 (22,4)	66,2 (22,9)
Outros	7	89,8 (35)	67,9 (30,6)	80,6 (34,5)	75,8 (30,8)	86,6 (15,8)

Na análise do subgrupo de pacientes com **todas as medidas de eGFR até 24 meses** (eGFR pré-op, PO, 1m, 12m e 24m), houve diferença estatística entre eGFR pré-op e todos as demais eGFR até 24 meses, tanto nos 199 pacientes do grupo Adenoma ($p < 0,0001$), quanto nos 48 do grupo NEM1 ($p < 0,0001$), utilizando teste pareado com medidas repetidas.

No grupo **Adenoma** a queda aguda média foi de **-22,45 mL/min x 1,73m²** ($p < 0,0001$) e a diferença entre a eGFR basal e 1 mês foi de **-5,47 mL/min x 1,73m²** ($p < 0,0001$). Após o 1º mês, não houve diferença estatística entre as médias.

No grupo **NEM1** com dados completos, a redução aguda de eGFR teve média de **-20,81 mL/min x 1,73m²** ($p < 0,0001$) e a diferença entre a eGFR basal e 1 mês foi de **-10,04 mL/min x 1,73m²** ($p = 0,0004$). Após eGFR 1m, também não houve diferença entre as médias até 24 meses. O Gráfico 14 compara as curvas de eGFR nos grupos Adenoma e NEM1, com dados completos até 24 meses.

Gráfico 14 - Médias e EPM de eGFR (mL/min x 1,73m²) dos grupos Adenoma e NEM1 com dados completos, até 24 meses de pós-operatório

Na comparação entre os grupos, as medianas de creatinina pré-operatória foram diferentes apenas entre NEM1 e Adenoma ($p=0,0307$), entre NEM1 e Hiperplasia Esporádica ($p=0,0120$) e sem diferença com Duplo Adenoma ($p=0,0649$). Os pacientes do grupo NEM 1 tiveram creatinina pré-operatória inferior à dos grupos citados.

As medianas de eGFR pré-operatórias do grupo **NEM 1** foram estatisticamente superiores às demais ($p<0,0001$), com exceção do grupo OUTROS ($p=0,425$). Não houve diferença dos demais grupos entre si. O Gráfico 15 ilustra as medianas de eGFR pré-operatórias, divididos por grupos.

Gráfico 15 - Medianas (Q1-Q3) de eGFR (mL/min x 1,73m²) pré-operatórias entre grupos por etiologia

Quando comparadas as medianas do percentual de **variação aguda da eGFR**, o grupo NEM 1 variou menos que os grupos Adenoma ($p<0,0001$), Hiperplasia Esporádica ($p=0,0326$) e Duplo Adenoma ($p=0,0213$). Não foi possível estabelecer tal relação com grupo Outros ($p=0,3207$). O Gráfico 16 mostra as diferenças entre as variações de eGFR nos dois principais grupos, em diferentes momentos.

Gráfico 16 - Médias e EPM da variação de eGFR (%) nos grupos Adenoma e NEM1, comparados aos valores basais, até 36 meses

Observou-se que, após 1 mês, ainda há diferença entre a recuperação percentual de eGFR nos grupos Adenoma e NEM 1 ($p=0,0426$), o que não ocorreu após 12 meses de pós-operatório, quando a **variação crônica** foi semelhante entre os dois grupos ($p=0,3583$).

Quanto à **idade**, os pacientes com diagnóstico de NEM 1 eram mais jovens que os dos grupos Adenoma ($p<0,0001$), Hiperplasia Esporádica ($p<0,0001$), Duplo Adenoma ($p<0,0001$) e do grupo OUTROS ($p=0,019$). Houve diferença também entre Adenoma e Duplo adenoma ($p=0,0227$), sendo o primeiro grupo mais jovem que o segundo. Na comparação dos níveis de **PTH pré-operatório**, não houve diferença estatística entre os grupos, apesar da mediana mais elevada do grupo Outros (226 pg/mL). Sobre os valores pré-operatórios de **25-OH vitamina D**, também não houve diferença estatística entre os grupos.

Em relação aos níveis de **cálcio total**, houve diferença estatisticamente significativa do grupo Hiperplasia Esporádica com os grupos Adenoma ($p=0,0343$) e NEM 1 ($p=0,0218$). Tais achados, em relação ao cálcio total, não ocorreram com o **cálcio iônico**, cujas medianas entre os grupos foram semelhantes. A Tabela 17 representa os principais dados pré-operatórios dos grupos por etiologia.

Tabela 17 – Valores da Mediana (Q1-Q3) de dados pré-operatórios nos diversos grupos por etiologia

	Adenoma	NEM1	Hiperplasia esporádica	Duplo adenoma
n	351	91	25	20
Idade (anos)	60 (53-68)	44 (31-56)	67 (53,5-75,5)	64,5 (59-71,8)
Cr pré-op (mg/dL)	0,82 (0,68-1,03)	0,78 (0,64-0,9)	0,84 (0,75-1,21)	0,82 (0,73-1,09)
eGFR pré-op (mL/min x1,73m ²)	83 (61-98)	102 (83-119)	80 (52,5-84,5)	81,5 (53-87)
Var. aguda eGFR (%)	-29,6 (-41 a -14)	17,2 (-31 a -5)	-29,0 (-36 a -15)	-32,2 (-48 a -16)
PTH pré-op (pg/mL)	149 (106-254)	171 (108-224)	152 (96-196)	158,5 (119-280)
CaT pré-op (mg/dL)	10,9 (10,3-11,6)	10,9 (10,5-11,5)	10,5 (9,8-11,1)	10,75 (10,2-12)

Na comparação dos valores de **calciúria de 24h**, o grupo Hiperplasia Esporádica teve a menor mediana (136,6 mg/vol 24h), em comparação com a dos grupos Adenoma ($p=0,0040$), NEM1 ($p=0,003$) e OUTROS ($p=0,0141$). A diferença entre os demais grupos não foi significativa.

Entre as medianas de **fósforo sérico**, o grupo Hiperplasia Esporádica teve valor mais alto, comparado ao dos grupos Adenoma ($p=0,0266$) e NEM 1 ($p=0,0054$), aplicando teste de Mann-Whitney.

4.3 CLASSIFICAÇÃO CONFORME FAIXAS DE EGFR – DRC KDIGO

De acordo com a classificação de KDIGO para doença renal crônica, foi conduzida análise por grupos, conforme os dados de eGFR pré-operatórios. A Tabela 18 mostra os valores de eGFR para cada grupo, até 24 meses.

Tabela 18 - Medianas (Q1-Q3) das eGFR (mL/min x 1,73m²) entre grupos G1 a G4, até 24 meses

	n	%	eGFR pré-op	eGFR PO	eGFR 1m	eGFR 24m
G1	223	45,1	103 (96-116)	81 (66-97)	97 (88-110)	97 (87-107)
G2	169	34,2	78 (69-83)	53 (42,5-64)	72,5 (63-81)	74 (64-84,5)
G3	84	17,0	51 (41-55)	31,5 (23-41)	42 (31-60)	43 (33-54,7)
G4	18	3,6	22,5 (18,7-25)	12,5 (12-18)	22,5 (17,8-33)	27,5 (18,8-41)
Total	494	100				

Foram observadas curvas de **queda aguda** da eGFR, com diferença entre eGFR pré-op e PO, **em todos os 4 grupos** ($p<0,0001$), independente da faixa de eGFR basal. No **grupo G1**, ocorreu recuperação parcial da função renal até 1 mês, porém a eGFR pré-op foi superior às medianas de eGFR pós-operatórias até 60 meses, com diferença entre as medianas de eGFR pré-op e 1 mês de -6 mL/min x 1,73m² ($p<0,0001$). Não houve diferença entre eGFR 1 mês e as demais medidas tardias.

No **grupo G2** houve repetição do padrão de curva de G1, sendo que entre eGFR pré-op e 1 mês a diferença foi de $-5,5 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ ($p=0,0025$). Houve diferença estatística entre eGFR pré-op e as demais tardias até 36 meses ($p=0,0063$), com exceção de eGFR 24m ($p=0,107$). Também neste grupo a eGFR 1m foi semelhante às eGFR tardias.

Entre os pacientes com eGFR basal de $59-30 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ (**grupo G3**), apesar da piora aguda de função, não houve diferença estatística entre eGFR pré-op e eGFR 1m ($p=0,321$). Já nos pacientes do **grupo G4**, a mediana de eGFR pré-op foi semelhante à eGFR 1 mês ($p=0,428$). Não houve diferença entre a eGFR basal e as demais eGFR tardias, em ambos os grupos nessa amostra.

Foram agrupados os pacientes de acordo com eGFR basal, utilizando $60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ como ponto de corte. Os pacientes com $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$, DRC KDIGO grupos G1 e G2, totalizaram $n=392$. Os que tinham $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$, DRC KDIGO grupos G3 e G4, totalizaram $n=102$. O Gráfico 17 mostra a variação de eGFR comparada aos valores basais, nos dois grupos.

Gráfico 17 - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com faixas de eGFR pré-operatória (DRC KDIGO), utilizando ponto de corte de $60 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$, até 48 meses

Nos 392 (79,3%) pacientes com eGFR ≥ 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$, a queda aguda de eGFR teve mediana de 24 mL/min x $1,73\text{m}^2$ ($p < 0,0001$), com recuperação de +19 mL/min x $1,73\text{m}^2$ após 1 mês de pós-operatório ($p < 0,0001$). Após 12 meses, a mediana de eGFR foi - 5 mL/min x $1,73\text{m}^2$, comparada aos valores basais pré-operatórios ($p < 0,0001$), diferença que se manteve até 5 anos de seguimento.

No grupo de 102 (20,6%) pacientes com eGFR < 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$, a queda aguda absoluta foi de 13 mL/min x $1,73\text{m}^2$ ($p < 0,0001$), com retorno à mediana basal em 1 mês de pós-operatório ($p = 0,3076$). Não houve mudanças significativas da eGFR até 60 meses de seguimento. As diferenças entre os grupos estão resumidas na Tabela 19.

Tabela 19 - Mediana (Q1-Q3) das variáveis pré e pós-operatórias entre grupos por eGFR basal, utilizando corte de 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$

	G1+G2 eGFR ≥ 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$	G3+G4 eGFR < 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$	Teste Mann- Whitney (p)
n	392	102	
Idade (anos)	56 (46,2-66)	66 (57-73)	<0,0001
Cr pré-op (mg/dL)	0,75 (0,64-0,87)	1,35 (1,09-1,66)	<0,0001
eGFR pré-op (mL/min x $1,73\text{m}^2$)	93 (80-106,8)	46 (33-53,2)	<0,0001
Var aguda eGFR (%)	-25 (-38,2 a -12,2)	-31,9 (-45,2 a -18,1)	0,0079
Var crônica (12m) eGFR (%)	-5,1 (-14,2 a 3,09)	0 (-17,9 a 18,35)	0,0420
PTH pré-op (pg/mL)	143 (104-218)	212,5 (125-443,8)	<0,0001
CaT pré-op (mg/dL)	10,9 (10,3-11,5)	10,9 (10,3-11,7)	0,5522
Cal pré-op (mg/dL)	5,91 (5,6-6,3)	6,02 (5,7-6,56)	0,0261

O grupo com pior função renal pré-operatória (G3+G4) teve idade superior, valores de PTH e cálcio iônico mais elevados quando comparado ao grupo com eGFR basal ≥ 60 mL/min x $1,73\text{m}^2$ (G1+G2), além de maior variação percentual da eGFR agudamente. Após 12 meses, o grupo G3+G4 retornou aos valores basais de eGFR, enquanto o grupo G1+G2 teve perda definitiva de 5,1%.

4.4 CLASSIFICAÇÃO CONFORME 25-OH VITAMINA D PRÉ-OPERATÓRIA

Dos **440 pacientes** que possuíam dados de 25-OH vitamina D, 235 (53,41%) apresentavam valores inferiores a 20 ng/mL, enquanto 205 (46,59%) tinham valores maiores ou iguais a 20 ng/mL. A mediana (Q1-Q3) de 25OHD pré-operatória foi de **19 (14-24) ng/mL**. O percentual de **variação aguda** da eGFR entre os grupos foi semelhante ($p=0,2628$), usando 20 ng/mL como ponto de corte. Já na **variação crônica** de eGFR (%), os pacientes com 25OHD < 20 ng/mL tiveram perda mediana de 6,77% comparada com a eGFR basal, enquanto a mediana das diferenças, no grupo ≥ 20 ng/mL, foi zero ($p<0,0001$). Os Gráficos 18 e 19 mostram as curvas de eGFR, em pacientes agrupados pelos valores de 25OHD pré-operatória, com pontos de corte de 20 e 30 ng/mL, respectivamente.

Gráfico 18 - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com a 25-OH vitamina D pré-operatória, utilizando ponto de corte de 20 ng/mL

Gráfico 19 - Médias e EPM da variação de eGFR (%) de acordo com a 25-OH vitamina D pré-operatória, utilizando ponto de corte de 30 ng/mL

Nessa análise, é possível observar que ambos os grupos tiveram redução aguda da eGFR ($p < 0,0001$), porém os pacientes com valores mais elevados de 25OHD no pré-operatório, tiveram melhor evolução da função renal tardia até 12 e 24 meses.

4.5 CURVAS DE CÁLCIO NO PÓS-OPERATÓRIO ATÉ 72 HORAS

As medidas de variação diária do cálcio sérico até 72 horas de pós-operatório são apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20 – Valores da Mediana (Q1-Q3) de cálcio total (mg/dL) até 72 horas de pós-operatório

	CaT pré-op	CaT 1ºPO	CaT 2ºPO	CaT 3ºPO
n	494	482	474	393
Q1	10,3	8,7	8,4	8,3
Mediana	10,9	9,1	8,8	8,9
Q3	11,5	9,7	9,3	9,3

Na análise geral, houve diferença entre as medianas do CaT pré-op e 1º PO de **-1,8 mg/dL (p<0,0001)** e mediana (Q1-Q3) da variação percentual de **-15,97%** (-20,45 a -11,04). Entre 1º e 2º PO, a redução do CaT foi **-0,3 mg/dL (p<0,0001)**. Houve discreta elevação do cálcio entre 2º e 3º PO (+0,1 mg/dL), sem significância estatística (p=0,646).

Na comparação entre a variação aguda do cálcio total (%) e a variação aguda da eGFR (%), houve correlação positiva no teste de Spearman, com $r=0,1511$ / IC 95% 0,2403 - 0,0594 (p=0.0009). Mesmo teste realizado com variação do cálcio iônico teve $r=0,1243$ / IC 95% 0,2138 – 0,0328 (p=0.0062).

Foram analisados subgrupos de pacientes com **dados completos de cálcio** até 3º PO (medidas pré-op, 1º, 2º e 3º PO), nos grupos Adenoma (n=249) e NEM1 (n=86), utilizando testes pareados de Friedman. O padrão de **queda do CaT** entre o pré-operatório e cada um dos dias de pós-operatório, foi diferente entre os dois grupos.

Nos pacientes com **Adenoma** ocorreu queda mediana do CaT de -1,8 mg/dL no 1º PO (p<0,0001), com desaceleração da queda até 2º PO, cuja diferença foi de -0,3 mg/dL (p<0,0001). Houve retomada sutil do CaT no 3º PO (+0,1 mg/dL), com significância estatística (p=0,0363). As mesmas relações foram observadas para o cálcio iônico no grupo Adenoma, até o 2º PO (p<0,0001), porém não houve elevação do Cal entre o 2º e 3º PO.

Nos pacientes do grupo **NEM1** com **dados completos de cálcio até 72h**, ocorreu queda sustentada do CaT entre pré-op, 1º, 2º e 3º PO (p=0,0001), diferentemente da curva do grupo Adenoma. Nos pacientes com NEM1, a queda inicial mediana foi de **-1,75 mg/dL (p<0,0001)**. O comportamento do cálcio iônico seguiu o mesmo padrão do cálcio total para o grupo NEM1. O Gráfico 20 ilustra a diferença entre as curvas do cálcio total nos grupos Adenoma e NEM1 com dados completos.

Gráfico 20 - Médias e EPM de cálcio total (mg/dL) nas 72h de pós-operatório, dos grupos Adenoma e NEM 1 com dados completos

Quando avaliados os valores pós-operatórios do PTH (1º PO), observou-se queda abrupta em todos os grupos. Apesar de partirem de valores de PTH semelhantes, houve diferença entre grupo Adenoma e os demais. Pacientes com diagnóstico de NEM1 tiveram **queda aguda do PTH** mais acentuada que os pacientes com Adenoma (mediana 3 vs. 14 pg/mL – $p < 0,0001$).

5 DISCUSSÃO

Neste estudo foi possível demonstrar que uma proporção significativa de pacientes submetidos à paratireoidectomia por HPT primário, independente do tipo e extensão do procedimento, sofreu algum grau de deterioração aguda da função renal. Dos 494 pacientes estudados, 92,7% tiveram redução da filtração glomerular nos primeiros 4 dias de pós-operatório, sendo que 241 indivíduos (48,8%) preencheram critérios de injúria renal aguda (IRA), pela classificação KDIGO.(25) Importante ressaltar que, apesar de alguns dados clínicos e do débito urinário não terem sido controlados, a elevação aguda da creatinina teve curso indolente e assintomático, sendo que apenas um paciente necessitou de hemodiálise durante a internação. Albright e Reifeinstein haviam notado, ainda na década de 50, que alguns pacientes apresentavam oligúria severa no pós-operatório de paratireoidectomia por adenoma.(48)

Apesar da elevada frequência de IRA encontrada, 203 (84,2%) pacientes tiveram IRA estágio 1, enquanto 38 (15,8%) preencheram critérios para IRA estágios 2 e 3. A incidência de injúria renal, no pós-operatório de cirurgias eletivas nas diversas especialidades e portes, tende a ser inferior à encontrada nessa coorte. Estudos sobre IRA após cirurgias cardíacas com circulação extra-corpórea, consideradas de alto risco, relatam taxas de 10 a 22%.(30, 31) Grams *et. al*.(53) acompanharam 161.185 pacientes submetidos a cirurgias diversas, divididos por tipo e especialidade. Neste estudo, 12% do total de pacientes evoluíram com IRA, sendo 76% estágio 1, 14% estágio 2 e 7% estágio 3. A incidência variou conforme o tipo de cirurgia: cardíaca (18,7%), cirurgia geral (13,2%), torácica (12%), ortopédica (10,2%), vascular (9,2%) e urológica (8,6%). As cirurgias otorrinolaringológicas, em que estavam incluídas algumas cirurgias do pescoço, evoluíram com IRA em apenas 4,1% dos pacientes. Após análise multivariada, foram identificadas correlações entre presença ou ausência de IRA e mortalidade intra-hospitalar (8,2 vs. 1,1%), tempo de internação (15,8 vs. 8,6 dias), readmissão após alta (21,1 vs. 13,3%) e mortalidade

em até 1 ano (18,9 vs. 8%). Essas correlações foram proporcionais ao grau de disfunção renal, por estágios KDIGO.

Uma revisão sistemática sobre IRA em pós-operatório de cirurgias abdominais, que englobou mais de 80 mil pacientes, selecionou estudos a partir de 2004 que já utilizaram classificações RIFLE, AKIN ou KDIGO. (32) A incidência geral de IRA foi de 13,4%, sendo 72% estágio 1, 17% estágio 2 e 11% estágio 3. A taxa de recuperação da função renal para o valor de base, quando informada, variou de 47 a 79%. Nessa mesma revisão, quando selecionados estudos com dados de mortalidade precoce (30 dias), houve risco relativo 12,6 vezes maior nos pacientes com algum grau de IRA. As taxas de mortalidade se correlacionaram com os estágios da IRA de maneira progressiva, independente das diversas classificações utilizadas nos últimos anos. (28, 29, 54)

Em nossa coorte, dos 521 pacientes iniciais, foram contabilizados 3 óbitos no perioperatório, representando 0,58% de mortalidade após paratireoidectomia. Recentemente, um estudo retrospectivo com 14500 pacientes submetidos a paratireoidectomia por HPT, avaliou dados de morbimortalidade precoce (30 dias), em que foram relatados 20 (0,14%) óbitos e 173 (1,3%) reinternações. (55) Kravietz *et al.*(56) realizaram estudo transversal sobre readmissões precoces, após alta hospitalar pós-paratireoidectomias por HPT primário e secundário. Dentre os 4295 pacientes tratados por HPT primário, houve 241 (5,6%) reinternações, índice mais alto que o relatado em estudos anteriores. Após estratificação das causas dessas reinternações, a falência renal representou 9,54% do total, assim como hipocalcemia (12,86%) e septicemia (13,69%). Após regressão logística, a falência renal teve o maior impacto no risco de reinternação após alta (OR 2,22 IC: 1,57-3,12). Em nossa coorte, houve apenas uma reinternação (0,19%) em 30 dias, devido a injúria renal e hipocalcemia severa, complicações que levaram o paciente ao óbito.

O protocolo cirúrgico em nossa Instituição sugere internação mínima de três dias, período em que é possível corrigir a hipocalcemia e realizar controle laboratorial diário. Nesse sentido, nossa casuística diferiu dos demais estudos em HPT que tendiam a realizar o pós-operatório de paratireoidectomia com internação de 1 dia ou em regime ambulatorial.(17, 55) A rotina estabelecida pelo departamento há cerca de 20 anos permitiu, em última análise, que as observações dos autores,

sobre a elevação aguda da creatinina após as paratireoidectomias, fossem estudadas consistentemente.

Além de representar aumento do risco de morte pós-operatória, a ocorrência de IRA também ocasiona aumento da morbidade e do risco de progressão para doença renal crônica.(32) D'Horre *et al.*(34) realizaram estudo de coorte prospectivo que envolveu 311 pacientes com DRC pré-existente, seguidos por 5 anos. O estudo avaliou a influência dos episódios de IRA na progressão da DRC, além de avaliar a velocidade da perda funcional renal. Os dados indicaram que episódios isolados de IRA provocaram significativa elevação do risco (razão de chances de 5,9) de progressão rápida da DRC pré-existente. Em consequência disso, uma recuperação apenas parcial da função, após episódio isolado de IRA, foi o principal determinante de perda da função renal durante os 5 anos de seguimento.

A discrepância entre o porte cirúrgico e a alteração de função renal, após paratireoidectomia, já foi estudada anteriormente nos pacientes transplantados renais com HPT persistente (terciário).(21) Nesse grupo de pacientes, há maior vigilância da função renal pós-operatória, devido à preocupação com o rim transplantado. No HPT terciário, há estudos que mostraram redução aguda da filtração glomerular pós-operatória, alguns com perda funcional a longo prazo.(22, 42, 47, 57) Montenegro *et al.* (58) estudou a disfunção renal aguda em 76 pacientes após paratireoidectomias por HPT terciário e observou IRA em 60% dos pacientes, pelos critérios RIFLE. Verificou-se ainda que, quanto mais severo o estágio da IRA, maior o risco de redução definitiva na eGFR após 12 e 24 meses, comparada aos valores basais. Em outro estudo semelhante, com 19 pacientes submetidos a paratireoidectomia por HPT terciário, os autores compararam a eGFR basal com a eGFR 12 meses após a cirurgia e verificaram diferença média de $-5,8 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ ($p=0,010$), porém sem diferença após 24 meses ($p=0,276$). (59) Há razões para se concluir que tais alterações renais, agudas e tardias, ocorram também nos pacientes com HPT primário, apesar de não haver, nos *guidelines* de tratamento, recomendação de monitorização da função renal e/ou diurese no pós-operatório de paratireoidectomia.(16)

Recentemente, Egan *et al.*(50) conduziram um estudo de coorte envolvendo 62 pacientes submetidos a paratireoidectomias por HPT. A creatinina foi utilizada

como biomarcador da função renal e a eGFR foi calculada pela equação CKD-EPI. Foram realizadas aferições uma vez no 1º PO, após 60 e após 90 dias de pós-operatório. Houve redução aguda média da eGFR de $-3 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ no 1º PO ($p<0,01$) e $-5 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ após 90 dias ($p<0,05$), comparadas aos valores basais. Cerca de 42% dos pacientes tiveram elevação aguda da creatinina igual ou superior a 10% do valor pré-operatório. Dos 45 pacientes com seguimento completo (62 iniciais), 41,4% mantiveram valores de eGFR inferiores aos iniciais após 90 dias de pós-operatório. Os autores atribuem a queda da filtração glomerular a fatores clínicos, organizados em escore de comorbidades. Outros fatores como cálcio ou PTH não foram informados. Os resultados obtidos confirmaram os do presente estudo, de que houve redução aguda da função renal, persistente em alguns casos. O fato de a creatinina ter sido aferida apenas uma vez no 1º PO pode ter reduzido a sensibilidade da análise, uma vez que, em nossa coorte, observou-se que 55,5% dos pacientes tiveram a pior medida de creatinina entre o 2º e o 4º dias de pós-operatório.

Além da disfunção renal do período agudo, houve recuperação apenas parcial da eGFR no seguimento pós-operatório, com redução estatisticamente significativa da mediana de eGFR após 1 mês, comparada aos valores basais ($p<0,0001$). Durante os primeiros dois dias de pós-operatório, houve redução da eGFR, com recuperação gradual no 3º e 4º dias, ainda com diferença estatística em relação à eGFR 1 mês ($p=0,0241$). A curva de eGFR sugeriu que a recuperação da função renal, após o episódio agudo, deva se estabilizar ainda antes de 1 mês, por volta de uma semana. Após 1 mês de pós-operatório, não houve recuperação estatística da eGFR em nenhuma das análises até 5 anos de seguimento, indicando o prognóstico da função renal a longo prazo.

No presente estudo, pacientes com alterações mais discretas da função renal aguda eram, em média, mais jovens, com valores de PTH e cálcio mais baixos, além de apresentarem melhor eGFR no pré-operatório. Por outro lado, pacientes com IRA estágio 3 eram mais velhos, com PTH elevado e pior eGFR basal. A análise univariada mostrou que o percentual de variação aguda da eGFR se correlacionou com idade, PTH, cálcio iônico e total, fósforo e eGFR pré-operatória. Apesar de significativas, as correlações foram fracas e as variáveis foram interrelacionadas,

além de terem distribuições não paramétricas. Pelos motivos anteriores, os autores optaram por não realizar análise multivariada, nessa amostra.

Na literatura, os resultados da função renal tardia após o tratamento cirúrgico do HPTP, são conflitantes. Alguns autores acreditam que a paratireoidectomia pode causar redução adicional da eGFR.(35) Em estudo prospectivo com 19 pacientes, não foram detectadas diferenças entre a função renal pré e pós-operatória (12 meses), em contraste com nossos resultados.(60) Outro estudo, publicado em 1980, com casuística de 139 pacientes, sugeriu que a piora de função renal tardia pós-operatória estaria condicionada à presença de fatores adversos, como infecção urinária ou a presença de hipertensão arterial.(61) Em nossa coorte, 60.7% dos pacientes tiveram algum grau de perda definitiva da eGFR após 12 meses, comparados aos valores pré-operatórios, enquanto 33,6% tiveram melhora da função renal. O percentual geral de variação da eGFR basal vs. 12 meses (variação crônica) teve mediana de -4,42 %. Já a perda definitiva da eGFR nos pacientes que experimentaram episódio de IRA estágio 1 foi de -7,65%, enquanto que os indivíduos com IRA estágio 2 tiveram redução de -24,42% da eGFR. Tais achados indicaram que a intensidade do evento agudo se correlacionaria com o prognóstico renal a longo prazo e, com isso, deveria-se motivar ações preventivas e de vigilância da função renal nos pacientes em risco para IRA pós-operatória.

Tassone *et al.* (62) realizaram estudo de coorte com foco nas alterações tardias de função renal após paratireoidectomias. Foram encontradas correlações entre a faixa de eGFR pré-operatória e o prognóstico renal. A amostra de 109 pacientes foi dividida em dois grupos, de acordo com a eGFR basal, sendo 95 casos (grupo 1) com $eGFR \geq 60 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ e 14 casos (grupo 2) com $eGFR < 60 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$. O grupo 1, com eGFR basal superior, teve perda definitiva média de $-5,2 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ ($p=0.0017$) após a cirurgia, enquanto que o grupo 2 teve perda de $-2,4 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ($p=0.509$). Infelizmente, este estudo não possuía dados da função renal aguda e o seguimento médio foi de apenas 2,15 anos. Os autores concluíram que a paratireoidectomia seria capaz de, por si só, impedir a piora da função renal pós-operatória nos pacientes com DRC grau 3 ou superior ($< 60 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$), pela classificação de KDIGO. Tal conclusão, possivelmente, subestimaria o papel das alterações renais agudas encontradas em nossos

resultados. Por questões metodológicas, nosso estudo e o de Tassone et al.(62) não possuem grupo controle, de pacientes com HPTP e que não foram submetidos ao tratamento cirúrgico, com o objetivo de avaliar o curso natural da função renal nos pacientes não tratados. Por razões éticas, um estudo com esse desenho em pacientes com HPTP sintomáticos, não seria permitido. Por outro lado, um estudo com pacientes assintomáticos, comparados prospectivamente por 2 anos, não verificou diferenças entre valores de creatinina dos indivíduos seguidos clinicamente, em relação aos submetidos a paratireoidectomia, apesar da importante perda de seguimento em ambos os grupos (~40%).(63) Além disso, para se ter certeza de que uma perda adicional de função renal poderia ser prevenida pela paratireoidectomia, múltiplas aferições de creatinina pré-operatórias, com curva de queda da eGFR, deveriam ser mostradas previamente à cirurgia. Os estudos que defendem que a paratireoidectomia impediria a piora da função renal no HPTP não apresentam estes dados, mostrando apenas um único valor de creatinina no pré-operatório.

A mesma análise, usando as faixas de eGFR pré-operatórias (KDIGO), foi realizada em nosso estudo, com algumas similaridades. Nos 392 pacientes DRC G1+G2, equivalentes ao grupo 1 do estudo de Tassone *et al.* (62), houve redução permanente na eGFR de $-5 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ ($p<0,0001$), após 1 mês da cirurgia. No entanto, nos 102 indivíduos com $\text{eGFR} < 60\text{mL/min} \times 1,73\text{m}^2$, correspondente ao grupo 2 do estudo prévio (DRC G3+G4), a redução definitiva não foi significativa. Independentemente das diferenças na função renal crônica pós-operatória, ambos os grupos mostraram redução aguda da eGFR ($p<0,0001$) em relação aos valores basais. Observou-se que o percentual de variação aguda do grupo com melhor função renal pré-operatória, foi, curiosamente menor que o grupo G3+G4 (-25 vs. -31,9% $p=0,0079$). De maneira inversa, o percentual de variação crônica da eGFR (basal vs. 12 meses) no grupo G1+G2 foi de -5,1%, enquanto que no outro grupo houve recuperação completa da eGFR ($p=0,042$). Tais diferenças entre os grupos foram interessantes e podem ter sido influenciadas, em diversos graus, pelos outros fatores já correlacionados à variação aguda e crônica da eGFR no pós-operatório. Neste sentido, a condução de análise multivariada poderia ter sido útil em determinar qual a influência da reserva renal pré-operatória sobre a curva de eGFR, após o tratamento cirúrgico.

Os resultados de função renal pós-operatória organizados por etiologia do HPTP e, consequentemente por extensão da cirurgia, repetiram o padrão de redução aguda da eGFR observado na análise geral ($p < 0,0001$). Indivíduos com NEM 1, mais jovens e com melhor função renal pré-operatória, mostraram curva de recuperação mais lenta da eGFR, após o insulto agudo. Com isso, foi possível observar maior diferença em 1 mês de pós-operatório ($p = 0,0426$), nos pacientes com NEM1, quando comparados aos pacientes com adenoma da paratireóide (uniglandular). As curvas tenderam a se igualar após 12 meses de pós-operatório, quando já não havia diferença estatística entre os grupos. Foi possível inferir que o período de hipoparatiroidismo, observado com maior frequência após paratireoidectomia total com autoenxerto, poderia ter impacto na velocidade de recuperação da eGFR no pós-operatório.

Os mecanismos e o tipo de lesão renal causados pela paratireoidectomia não foram bem explicados e, não poderiam ser respondidos neste estudo. O impacto agudo da paratireoidectomia sobre a filtração glomerular se mostrou desproporcional ao trauma cirúrgico e tempo operatório, como já demonstrados também no HPT terciário. (21)

A hipercalcemia crônica é uma causa bem estabelecida de insulto renal, cuja manutenção pode causar deterioração funcional e é uma das indicações para o tratamento cirúrgico do paciente com HPTP assintomático.(11) Além das alterações estruturais causadas por obstrução intratubular, pela inflamação intersticial peritubular e pela fibrose, há também um efeito vasoconstritor direto do cálcio sobre a arteríola aferente. (64, 65) No presente estudo, foram investigadas as curvas de cálcio até 72h de pós-operatório e suas possíveis correlações com a variação aguda da eGFR. Nas primeiras 24h houve redução mediana de 1,8 mg/dL no cálcio total, mais acentuada que nos demais dias. Os pacientes operados por NEM 1 mostraram curva de queda do cálcio até 3º PO, diferentemente dos pacientes com adenoma. Foram observadas correlações fracas, porém significativas, entre a variação aguda da calcemia (%) e a da função renal, em valores percentuais de eGFR.

Faltam, na literatura, estudos clínicos e experimentais com objetivo de esclarecer a influência do HPTP sobre a dinâmica renal, definir o modelo correto de injúria renal pós-operatória, assim como expor os papéis desempenhados pelo PTH,

cálcio, FGF-23 e o sistema renina-angiotensina-aldosterona na adaptação renal, após a paratireoidectomia. (6, 7, 41, 66, 67) Além destes fatores, há evidência recente de que a deficiência de 25-OH vitamina D no HPTP está associada a doença mais severa, traduzida pelos marcadores ósseos e bioquímicos do HPT.(68) Nessa coorte, não houve correlação significativa entre a variação aguda de eGFR e os níveis de 25OHD pré-operatórios ($r=0,0668$ / $p=0,1613$). Entre os 440 indivíduos com dados disponíveis, havia 235 (53,4%) considerados deficientes pelo critério adotado (< 20 ng/mL). A mediana pré-operatória foi de 19 ng/mL, considerada inferior à outras coortes de pacientes com HPTP, fato que poderia representar impacto negativo na recuperação renal tardia após insulto agudo, como já demonstrado experimentalmente em ratos, utilizando modelo de isquemia e reperfusão. (69, 70) A notória diferença na amplitude de recuperação definitiva da eGFR, encontrada nos pacientes com níveis de 25OHD iguais ou superiores a 20 e 30 ng/mL, destacou o possível papel protetor da 25OHD e, futuramente, poderá motivar investigação sobre o tema. Historicamente, existe preocupação em realizar suplementação de vitamina D nos pacientes com HPTP, pela suposto risco de piora da hipercalcemia pré-existente. Essa suplementação pré-operatória poderia ser encorajada, pois estudos recentes mostraram que, quando foi realizada, não houve elevação substancial do cálcio sérico.(71, 72)

A identificação dos fatores de risco e do mecanismo de lesão renal, nos pacientes submetidos a paratireoidectomia, poderia ajudar a reduzir o risco de IRA, diminuindo consequentemente as chances de perda funcional definitiva. Estas informações seriam úteis também nos cuidados pré e pós-operatórios dos pacientes transplantados renais, com indicação de paratireoidectomia por HPT persistente (terciário).

Cabe ressaltar algumas limitações importantes do presente estudo, cujo caráter retrospectivo pode ter sido mitigado, parcialmente, pela disciplinada rotina assistencial. Outro fator foi a falta de informações clínicas e a falta de parâmetros de débito urinário, que complementam a estratificação de IRA pelos critérios KDIGO.(25) A creatinina sérica, biomarcador da função renal disponível neste estudo, possui elevada especificidade, porém baixa sensibilidade para detecção de injúria renal.(73, 74) Neste sentido, outros biomarcadores de lesão tubular, como a

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) e a *Kidney Injury Molecule 1* (KIM-1), poderiam detectar alterações mais precoces, numa parcela ainda maior de pacientes.(75) A utilização da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), calculada pela equação CKD-EPI, como indicador mais preciso da função renal, tem validação na literatura, apesar de apresentar imperfeições em situações em que há variação aguda da filtração glomerular. (51) Outro viés consistiu no desconhecimento do perfil de comorbidades dos pacientes, pois se sabe que a presença de doenças específicas poderiam afetar a risco de IRA no pós-operatório de outros tipos de cirurgias.(76) Dados sobre uso de drogas potencialmente nefrotóxicas e a ocorrência de hipotensão durante as cirurgias não foram controlados, tampouco o registro da duração dos procedimentos e do volume de perda sanguínea. Durante a internação pós-operatória, não foram controlados os fatores de hidratação endovenosa, as medicações recebidas, as doses de reposição de cálcio, assim como o uso eventual de anti-inflamatórios (AINEs), apesar destes não fazerem parte da rotina de prescrição destes pacientes na Instituição.

A injúria renal representa um problema de saúde pública, com repercussões sobre a qualidade de vida e consequente aumento de mortalidade, à medida que expõem os indivíduos ao risco de progressão para doença renal crônica.(77, 78) Recentemente, a Sociedade Internacional de Nefrologia e a Federação Internacional das Fundações do Rim (*International Society of Nephrology and International Federation of Kidney Foundations*) emitiram alerta com fortes recomendações de vigilância dos pacientes em risco de desenvolverem IRA.(79) Os resultados do presente estudo corroboram para uma política de monitorização da função renal antes e após as paratireoidectomias, assim como a de evitar drogas nefrotóxicas e a desidratação no peri-operatório. Não há, no entanto, nos *guidelines* atuais de tratamento do HPTP, recomendações neste sentido.(16)

O presente estudo representa, na literatura, uma casuística expressiva de pacientes submetidos a paratireoidectomia por HPTP, que talvez forneça a evidência mais contundente sobre as variações agudas da função renal e sua evolução tardia. A preocupação com o tema se justifica pelos inúmeros benefícios da paratireoidectomia, indicada para o tratamento definitivo do HPTP, procedimento

cujo trauma cirúrgico - usualmente pequeno - inspira pouca vigilância clínica e laboratorial no período agudo.(80, 81) Dados de um estudo recente mostraram que o tempo médio de internação pós-operatória por HPTP nos EUA foi inferior a 24 horas ($0,9 \pm 2,7$ dias). (55)

Como objetivo futuro, pode-se propor estudo prospectivo envolvendo pacientes com HPTP sintomáticos, com controle dos fatores clínicos e cirúrgicos. Poderiam ser utilizados, além da creatinina sérica, outros biomarcadores de injúria renal aguda no pós-operatório, capazes de identificar alterações ainda mais sutis e de maneira mais precoce.(37, 75)

6 CONCLUSÕES

A cirurgia de paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo primário causaram algum grau de disfunção renal aguda em 92.7% dos pacientes, sendo que mais da metade destes preencheram critérios de Injúria Renal Aguda (IRA).

A disfunção renal aguda tendeu a apresentar melhora evolutiva, porém cerca de 60% dos pacientes tiveram algum grau de **perda definitiva** da filtração glomerular, quando comparada ao pré-operatório. A presença e o estágio da IRA, pelos critérios KDIGO, se correlacionaram com o percentual de perda definitiva de função renal.

A intensidade da variação renal aguda se correlaciona com idade, valores de PTH, cálcio e fósforo no pré-operatório, utilizando análise univariada.

O ponto de corte, em todas as análises, para indicar o prognóstico da função renal tardia foi a creatinina e taxa de filtração glomerular após 1 mês de pós-operatório. Após este período, não houve mudanças significativas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033.
2. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2012;344:e1013.
3. Heath H, 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*. 1980;302(4):189-93.
4. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9.
5. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Jin J, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232-8.
6. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601.
7. Verdelli C, Corbetta S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):R39-R52.

8. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-72.
9. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1995;82(7):926-9.
10. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer.* 2007;109(9):1736-41.
11. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
12. Evans LM, Owens D, Scott-Coombes DM, Stechman MJ. A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(5):339-42.
13. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3607-18.
14. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):135-41.
15. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone

densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4860-7.

16. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595-606.
17. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;253(3):585-91.
18. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, Vriens MR, Gosnell J, Shen WT, et al. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg.* 2016.
19. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(3):R45-53.
20. Montenegro F, Ferreira G, Ianhez L. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2008;32(8):1892-3; author reply 5-6.
21. Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(3):431-5.
22. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernandez ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2007;31(10):1947-53.

23. Jager MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Luck R, Beckmann JH, Guner Z, et al. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. *Arch Surg*. 2011;146(6):704-10.
24. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012; 2 :[1–138 pp.].
26. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(5):538-46.
27. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73.
28. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23.
29. Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-15.
30. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):162-8.

31. Brown JR, Cochran RP, MacKenzie TA, Furnary AP, Kunzelman KS, Ross CS, et al. Long-term survival after cardiac surgery is predicted by estimated glomerular filtration rate. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):4-11.
32. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med.* 2016;42(4):521-30.
33. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(5):477-85.
34. D'Hoore E, Neiryneck N, Schepers E, Vanholder R, Verbeke F, Van Thienen M, et al. Chronic kidney disease progression is mainly associated with non-recovery of acute kidney injury. *J Nephrol.* 2015;28(6):709-16.
35. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5 Suppl 1:S23-30.
36. Feng MG, Navar LG. Angiotensin II-mediated constriction of afferent and efferent arterioles involves T-type Ca²⁺ channel activation. *Am J Nephrol.* 2004;24(6):641-8.
37. Ermetici F, Filopanti M, Verga U, Passeri E, Dito G, Malavazos AE, et al. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):441-6.
38. Gil FZ, Silva VL, Cavanal MF, Malnic G. Effects of parathyroid hormone and calcium and their interrelationship on urinary acidification in the rat. *Clin Sci (Lond).* 1992;83(6):711-5.

39. Zaladek Gil F, Nascimento Gomes G, Cavanal MF, Cesar KR, Magaldi AJ. Influence of parathyroidectomy and calcium on rat renal function. *Nephron*. 1999;83(1):59-65.
40. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1996;118(8):1995-2000.
41. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Pieske B, Meinitzer A, Belyavskiy E, Wetzel J, et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial. *J Hypertens*. 2016.
42. Montenegro FM, Brandao LG, Ferreira GF, Lourenco DM, Jr., Martin RM, Cunha-Neto MB, et al. Transitory increase in creatinine levels after parathyroidectomy: evidence of another action of the parathyroid glands? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(4):249-55.
43. Schluter H, Quante C, Buchholz B, Dietl KH, Spieker C, Karas M, et al. A vasopressor factor partially purified from human parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;188(1):323-9.
44. Takenaka T, Inoue T, Watanabe Y. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World J Diabetes*. 2015;6(4):576-82.
45. de Paula RP, Nascimento AF, Sousa SM, Bastos PR, Barbosa AA. Glomerular filtration rate is altered in children with sickle cell disease: a comparison between Hb SS and Hb SC. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):349-51.

46. Lins LE. Renal function in hypercalcemia. A clinical and experimental study. *Acta Med Scand Suppl.* 1979;632:1-46.
47. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):584-91.
48. Montenegro F, Martin R, Lourenco DM, Jr. The parathyroids and the kidney: Fuller Albright revisited. *World J Surg.* 2009;33(2):246-7.
49. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N87-94.
50. Egan RJ, Dewi F, Arkell R, Ansell J, Zouwail S, Scott-Coombes D, et al. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2016;27:138-41.
51. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
52. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. [Internet]. 2013.
53. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):872-80.
54. Wu HC, Lee LC, Wang WJ. Incidence and mortality of postoperative acute kidney injury in non-dialysis patients: comparison between the AKIN and KDIGO criteria. *Ren Fail.* 2016;38(2):330-9.

55. Tang JA, Salapatras AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. *Laryngoscope*. 2018;128(2):528-33.
56. Kravietz AM, Buicko JL, Parreco JP, Lopez MA, Kozol RA. Thirty-day readmissions following parathyroidectomy: Evidence from the National Readmissions Database, 2013-2014. *Am J Otolaryngol*. 2018.
57. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1730-7.
58. Montenegro FLdM. Paratireoidectomia total com autotransplante no tratamento do hiperparatireoidismo após transplante renal [Livre-docência]: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.
59. Tseng PY, Yang WC, Yang CY, Tarng DC. Long-term Outcomes of Parathyroidectomy in Kidney Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015;40(4):386-94.
60. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Jarhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*. 1990;227(5):317-24.
61. Falkheden T, Ohlsson L, Sjogren B. Renal function in primary hyperparathyroidism. A follow-up study two to eleven years after surgery comprising 139 patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1980;14(2):167-75.
62. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3069-73.

63. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1687-92.
64. Evan AE, Lingeman JE, Coe FL, Miller NL, Bledsoe SB, Sommer AJ, et al. Histopathology and surgical anatomy of patients with primary hyperparathyroidism and calcium phosphate stones. *Kidney Int.* 2008;74(2):223-9.
65. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest.* 1983;71(6):1624-32.
66. Pilz S, Kienreich K, Drechsler C, Ritz E, Fahrleitner-Pammer A, Gaksch M, et al. Hyperparathyroidism in patients with primary aldosteronism: cross-sectional and interventional data from the GECOH study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E75-9.
67. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2683-8.
68. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in Primary Hyperparathyroidism: Effects on Clinical, Biochemical, and Densitometric Presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3443-51.
69. de Braganca AC, Volpini RA, Mehrotra P, Andrade L, Basile DP. Vitamin D deficiency contributes to vascular damage in sustained ischemic acute kidney injury. *Physiol Rep.* 2016;4(13).

70. Goncalves JG, de Braganca AC, Canale D, Shimizu MH, Sanches TR, Moyses RM, et al. Vitamin D deficiency aggravates chronic kidney disease progression after ischemic acute kidney injury. *PLoS One*. 2014;9(9):e107228.
71. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1072-80.
72. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):189-93.
73. Moledina DG, Hall IE, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Weng FL, Schroppel B, et al. Performance of Serum Creatinine and Kidney Injury Biomarkers for Diagnosing Histologic Acute Tubular Injury. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):807-16.
74. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):478-85.
75. Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, Ulmer H, Bagshaw SM, Wiedermann CJ, et al. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):323-36.
76. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):337-47.
77. Weiner DE. Public health consequences of chronic kidney disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(5):566-9.

78. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum JA, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382(9887):170-9.
79. Li PK, Burdmann EA, Mehta RL, World Kidney Day Steering C. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int*. 2013;83(3):372-6.
80. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1249-55.
81. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Yang PS, Liu SC, Hsu YC, et al. Quality of Life After Surgery or Surveillance for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e931.

APÊNDICES

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: VARIAÇÕES DA FUNÇÃO RENAL APÓS PARATIREOIDECTOMIAS POR HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO – RECADASTRAMENTO DE ACORDO COM EXIGÊNCIAS DO HCFMUSP

Pesquisador Responsável: Fabio Luiz de Menezes Montenegro

Versão: 1

Pesquisador Executante: Marcelo Belli

CAAE: 03532612.4.0000.0068

Co-autores: Regina Matsunaga Martin, Giovanna Perantoni, Sergio Samir Arap, Climério Pereira do Nascimento Jr., Gilberto de Britto e Silva Filho, Ledo Mazzei Massoni, Lenine Garcia Brandão.

Finalidade Acadêmica: Não envolve obtenção de título acadêmico

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CIRURGIA – DISCIPLINA CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 53784

Data da Relatoria: 18/07/2012

Apresentação do Projeto: Trata-se de projeto que visa estudar de maneira retrospectiva as variações da função renal após paratireoidectomias por hiperparatireoidismo primário

Objetivo da Pesquisa: Estudar retrospectivamente a variação da função renal após as cirurgias para hiperparatireoidismo primário e suas relações clínico-laboratoriais, a fim de determinar fatores de risco para queda transitória e permanente da taxa de filtração glomerular de creatinina sérica

Avaliação dos Riscos e Benefícios: A relação risco-benefício é positiva

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Trata-se de estudo retrospectivo sobre tema relevante, utilizando dados de prontuário hospitalar

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não há necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Recomendações: Aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Nenhuma

Situação do Parecer: APROVADO

São Paulo, 19 de Julho de 2012

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

APÊNDICES

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VARIAÇÕES DA FUNÇÃO RENAL APÓS PARATIREOIDECTOMIAS POR HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO- RECADRASTAMENTO DE ACORDO COM EXIGÊNCIAS DO HCFMUSP

Pesquisador: Fábio Luiz de Menezes Montenegro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03532612.4.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: mUD

Justificativa: Mudança de Finalidade Acadêmica. O médico Marcelo Belli deseja realizar Doutorado

Data do Envio: 22/11/2013

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 469.905

Data da Relatoria: 27/11/2013

Apresentação da Notificação:

O projeto será objeto de tese de doutorado.

Objetivo da Notificação:

O projeto será objeto de tese de doutorado do dr. Marcelo Belli sob orientação do pesquisador responsável.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A notificação não implica modificação nas relações de risco.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

Não há comentários adicionais a respeito da notificação.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br