Stênio Roberto de Castro Lima Santos

**Fatores preditivos da hipofunção do autoimplante de paratireóide em
pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante
imediato por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica**

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

Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientador: Dr. Fábio Luiz de Menezes
Montenegro

São Paulo

2012

Aos meus pais que me proporcionaram tudo para que me tornasse o que hoje eu sou mesmo com todo o sacrifício e renúncias, sem nunca, no entanto deixar a honestidade e retidão de lado. Sem eles nada seria.

A minha esposa Jerusa pela paciência e companheirismo.

Aos meus irmãos Daniel, Roberto e Lucas.

Ao meu orientador e mestre Fábio Montenegro.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais, irmãos, minha esposa Jerusa, meu filho Pedro e toda minha família.

Ao professor e orientador Fábio Montenegro por seu apoio na minha formação como cirurgião e conceitos que me levaram à execução e conclusão deste trabalho.

Aos professores Alberto Ferraz e Lenine Brandão pela oportunidade dada de conviver em ambiente tão seleta.

Aos amigos Clímerio Nascimento, Raquel Moyses, Rodrigo Oliveira Santos, Simone Dutenhofner e Marília Brescia pelas orientações e críticas.

Ao meu amigo Yglesio Luciano Moyses pela imensa ajuda na realização deste.

Aos amigos e ex-residentes Caio Caliseo, Joamara, Ledo, Jorge Kim, Hugo Luz, Ana Cecília, Daniela Zanone, Gustavo de los Santos na coleta de dados.

À senhora Eliane, secretária da pós-graduação em Clínica Cirúrgica.

Aos médicos do serviço de Nefrologia do HC-FMUSP em especial Melani Custódio, Vanda Jorgetti e Rosa Moyses

Não chores, meu filho;

Não chores, que a vida

É luta renhida:

Viver é lutar.

A vida é combate,

Que os fracos abate,

Que os fortes, os bravos

Só pode exaltar.

*Gonçalves Dias
(Canção do Tamoio)*

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Hiperparatireoidismo secundário	17
2 OBJETIVOS	29
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1 Critérios de inclusão	30
3.2 Critérios de exclusão	31
3.3 Variáveis analisadas	31
3.4 Técnica cirúrgica	32
3.5 Calcitriol e cálcio	35
3.6 Análise da funcionalidade do autoimplante	36
3.7 Análise da evolução clínica de acordo com o nível sistêmico de PTH	37
3.8 Análise estatística	38
4 RESULTADOS	39
4.1 Resultados da amostra	39
4.2 Perfil funcional do implante	42
4.3 Análise de fatores preditivos na função dos implantes em 1 ano	43
5 DISCUSSÃO	64
5.1 Limitações do estudo	71

6 CONCLUSÕES	72
7 ANEXOS.....	73
8 REFERÊNCIAS	77

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Teste de Kruskal-Wallis para os níveis pré-operatorios de PTH, ($p= 0,44$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em pg/mL43
- Gráfico 2 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis de cálcio iônico pré-operatório, ($p= 0,65$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL44
- Gráfico 3 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis pré-operatorios de cálcio total, ($p= 0,73$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL45
- Gráfico 4 - Teste de Kruskal-Wallis para os níveis pré-operatórios de fósforo, ($p= 0,41$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL46
- Gráfico 5 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis pré-operatorios de fosfatase alcalina entre os grupos 1 e 2 ($p= 0,91$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em U/L47
- Gráfico 6 - Análise de variância (ANOVA) para o tempo de diagnóstico de hiperparatireoidismo, ($p= 0,99$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos48
- Gráfico 7 - Teste de Kruskal-Wallis para o tempo de diálise, ($p= 0,09$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos49

Gráfico 8 -	Teste de Kruskal-Wallis para o tempo de doença renal crônica, ($p= 0,24$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos	50
Gráfico 9 -	Análise de variância (ANOVA) para o número de fragmentos implantados, ($p= 0,14$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de fragmentos	51
Gráfico 10 -	Correlação entre perfil glandular e padrão funcional do autoimplante, ($p= 0,1$). HN= Hiperplasia nodular; HD= Hiperplasia difusa	52
Gráfico 11 -	Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol administradas nos primeiros 7 dias pós-paratireoidectomia, ($p= 0,34$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas	53
Gráfico 12 -	Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do primeiro mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,14$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas	54
Gráfico 13 -	Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do terceiro mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,78$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas	54

Gráfico 14 - Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do sexto mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,83$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas	55
Gráfico 15 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de solução de gluconato de cálcio infundida nos primeiros sete dias de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,57$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mililitros	56
Gráfico 16 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio administrada nos primeiros sete dias de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,65$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em colheres de sopa	57
Gráfico 17 - Teste de Kruskal-Wallis para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 1º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,75$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio	58
Gráfico 18 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 3º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,62$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio	59

Gráfico 19 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 6º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,92$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio60

Gráfico 20 - Classificação dos perfis funcionais dos implantes segundo as recomendações da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América, dados expressos em pg/mL61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características pré-operatórias dos pacientes	38
Tabela 2 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase no pré-operatório	39
Tabela 3 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase após 6 meses de tratamento cirúrgico	40
Tabela 4 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase após 1 ano de tratamento cirúrgico	40
Tabela 5 - Perfil do implante decorridos 6 meses	41
Tabela 6 - Perfil do implante decorrido 1 ano	42

LISTA DE SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DOA	Doença Óssea Adinâmica
DOA	Doença Óssea Adinâmica
DP	Desvio-Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
EF1	Perfil 1
EF2	Perfil 2
EF3	Perfil 3
EF4	Perfil 4
EPM	Erro Padrão da Média
GESF	Glomeruloesclerose Focal e Segmentar
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo
HPT	Hiperparatireoidismo
HPT-TXRENAL	Transplante Renal Bem-Sucedido
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
PTH	Hipersecreção do Paratormônio
PTX	Paratireoidectomia

Resumo

Santos SRCL. *Fatores preditivos da hipofunção do autoimplante de paratireóide em pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

O hiperparatireoidismo (HPT) secundário é uma complicação da doença renal crônica. A paratireoidectomia total com autoimplante proporciona bons resultados no seu tratamento, mas alguns doentes não desenvolvem níveis adequados de hormônio da paratireóide (PTH) após a operação. Os objetivos, do presente estudo, foram analisar fatores que poderiam interferir no funcionamento do autoimplante de glândula paratireóide e quantificar a taxa de hipofunção segundo alguns critérios. Casuística e Métodos: em um estudo prospectivo e observacional, foram analisados a idade, sexo, peso, altura e a etnia. A causa da doença renal crônica (DRC), tempo de DRC antes da paratireoidectomia, tempo de diálise, antecedente de intoxicação por alumínio e tempo de diagnóstico do HPT. Os dados bioquímicos estudados foram os níveis pré-operatórios de fósforo, cálcio total, cálcio iônico, PTH e fosfatase alcalina e aos 6 meses e 1 ano de pós-operatório. Registrada a quantidade de cálcio (gluconato e carbonato) e calcitriol ofertada no pós-operatório sendo realizada durante a primeira semana, no primeiro, terceiro sexto mês de pós-operatório. A histologia da glândula implantada foi analisada. Os pacientes foram divididos, segundo os níveis preconizados de PTH para indivíduos normais e segundo as recomendações da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América (K/DOQI), em grupos hipofuncionante (grupo 1) e funcionante (grupo 2). Resultados: Entre julho de 2007 e dezembro de 2008, 48 pacientes (18 homens e 30 mulheres) foram submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato. A média de idade dos indivíduos foi 44,7 anos (EP: 12,6), a do tempo de diálise foi 9,6 anos (EP: 5,1), a média do tempo de diagnóstico do hiperparatireoidismo de 2,6 anos (EP: 2). A principal causa da doença renal crônica foi a hipertensão arterial em 16 indivíduos (33,3 %) seguida de causa indefinida em 12 (25%), GESF em 5 (10,4%), *diabetes mellitus* em 4 (8,3%). Com relação ao número de fragmentos implantados, houve tendência a uma diferença entre os grupos 1 e 2 ($p=0,14$). Houve tendência a uma diferença entre os grupos 1 e 2 ($p=0,1$) no que diz respeito a histologia da glândula implantada. O índice de hipofunção do auto implante, em 1 ano, foi de 21,27 % no critério do nível de PTH para indivíduos normais e de 72,9 % segundo as recomendações do KDOIQ. As complicações e óbitos por causa cardiovascular não diferiram entre os grupos. CONCLUSÃO: a frequência de hipofunção do implante imediato de paratireóide foi de 21,27 % e de 72,9% segundo as recomendações do KDOQ e não houve a identificação de fatores preditivos para sua hipofunção.

Descritores: Hipoparatiroidismo; Hiperparatiroidismo; Paratiroidectomia; Hormônio paratiroidéio; Hipocalcemia; Glândulas paratiroidéies.

Abstract

Santos SRCL. *Predictive factors of parathyroid auto-implant hypofunction in patients with chronic kidney disease submitted to totalparathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

The secondary hyperparathyroidism (HPT) is a complication of chronic kidney disease. A total parathyroidectomy with autograft provides good results in treatment, but some patients do not develop adequate levels of parathyroid hormone (PTH) after operation. The objectives of study were to analyze factors that could interfere with the function of the parathyroid gland autograft and measure the rate of hypofunction according several criteria. Patients and Methods: a prospective observational study were analyzed age, sex, weight, height and ethnicity. The cause of chronic kidney disease (CKD), duration of CKD prior to parathyroidectomy, duration of dialysis, previous aluminum intoxication and time of diagnosis of HPT. The biochemical data studied : preoperative levels of phosphorus, total calcium, ionized calcium, PTH and alkaline phosphatase and 6 months and 1 year postoperatively. Recorded the amount of calcium (gluconate and carbonate) and calcitriol offered postoperative being held during the first week, the first, third, sixth month postoperatively. Histology of the implanted gland was analyzed. Patients were divided according to the recommended levels of PTH for normal individuals and in accordance with the recommendations of the National Foundation Kidney the United States of America (K / DOQI) in hypofunction groups (group 1) and functional (group 2). Results: Between July 2007 and December 2008, 48 patients (18 men and 30 women) underwent total parathyroidectomy with immediate autograft. The mean age was 44.7 years (SE: 12.6), the duration of dialysis was 9.6 years (SE: 5.1), the average time of diagnosis of hyperparathyroidism 2.6 years (EP: 2). The main cause of chronic renal disease was hypertension in 16 patients (33.3%) followed by unknown cause in 12 (25%), FSGS in 5 (10.4%), diabetes mellitus in 4 (8.3%). The number of implanted fragments, there was a trend to a difference between groups 1 and 2 ($p = 0.14$). There was a trend to a difference between groups 1 and 2 ($p = 0.1$) as regards the histology of the gland implanted. The rate of self hypofunction implant at 1 year was 21.27% at the discretion of the PTH level in normal individuals and 72.9% according to the recommendations of KDOIQ. Complications and deaths from cardiovascular causes did not differ between groups. CONCLUSION: The rate of hypofunction of the parathyroid immediate implant was 21.27% and 72.9% according to the recommendations of KDOIQ and there was no identification of predictive factors for its hypofunction.

Descriptors: Hypoparathyroidism; Hyperparathyroidism; Parathyroidectomy; Parathyroid hormone; Hypocalcemia; Parathyroid glands.

1 INTRODUÇÃO

A hipersecreção do paratormônio (PTH) por uma ou mais glândulas paratireóides e seus efeitos nos mais diversos aparelhos e sistemas constitui o hiperparatireoidismo (HPT). As causas dessa secreção aumentada vão determinar os tipos de sua classificação em primário, secundário e terciário.

O hiperparatireoidismo primário ocorre na ausência de alterações metabólicas preexistentes sendo, portanto, consequente a uma alteração intrínseca da(s) glândula(s) paratireóide(s)¹. Sua causa mais frequente é o adenoma de paratireóide, doença uniglandular que pode ser responsável por quase 90% dos casos de hiperparatireoidismo primário².

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP) os adenomas de paratireóide respondem por até 68,7% dos casos de HPT. A condição de alta especialização do HC-FMUSP justifica a discrepância com outras casuísticas³. Outras causas de hiperparatireoidismo primário que se podem registrar são o carcinoma de paratireóide e as hiperplasias primárias.

Quando o HPT é decorrente de um distúrbio metabólico pré-existente denomina-se hiperparatireoidismo secundário, cuja causa resulta de um distúrbio na homeostase do cálcio e do fósforo. Residem, portanto, na disfunção em órgãos comprometidos com o metabolismo desses minerais, tais como: deficiência de cálcio na alimentação, deficiência de vitamina D, seja o colecalciferol (25-hidroxivitamina D3) ou do calcitriol (1,25 diidroxivitamina D) [1,25(OH)₂Vit D]. Também podem ocorrer por falta de

síntese ou absorção, resistência ao PTH, excesso de fósforo e doença renal crônica (DRC)⁴.

A causa mais comum de HPT secundário é a DRC⁵. Em comparação com o HPT primário, nos pacientes com HPT secundário devido a DRC, níveis bem mais elevados de PTH são encontrados decorrentes da estimulação advinda dos baixos níveis de cálcio sérico e vitamina D bem como de níveis altos de fósforo.

O termo hiperparatireoidismo terciário não é consenso na literatura médica, mas é definido como um estado de autonomização das glândulas paratireóides, quando cessado o distúrbio metabólico que gerou o hiperparatireoidismo secundário com níveis de PTH e cálcio persistentemente elevados⁶. Atualmente, a maior parte dos autores reserva o termo HPT terciário aos doentes com HPT persistente ou desenvolvido após transplante renal bem-sucedido⁷.

1.1 Hiperparatireoidismo secundário

Tempos atrás, raros pacientes sobreviviam após alguns anos de perda da capacidade excretora do organismo. Mas as terapias de substituição renal providas pela diálise e pelo transplante renal mudaram significativamente a evolução e a qualidade de vida dos pacientes com doença renal crônica⁸. Desse modo, o transplante renal propiciou melhora

na qualidade de vida dos indivíduos. Entretanto, uma parcela significativa dos pacientes ainda não é beneficiada pelo transplante renal e permanece em diálise a médio e longo prazo. A diálise, seja hemodiálise ou diálise peritoneal, não corrige todos os distúrbios metabólicos na doença renal crônica. Uma sobrevida maior com doença renal crônica é associada a uma série de anormalidades do metabolismo ósseo e mineral.

No passado, somente quando o doente renal crônico apresentava sintomas osteomusculares é que se dirigia atenção ao problema do hiperparatireoidismo secundário e a investigação era iniciada. Desde 2000, significativa atenção foi dada a várias outras complicações relacionadas ao HPT nos doentes renais crônicos. Os nefrologistas cunharam o termo Doença Renal Crônica-Distúrbio Mineral e Ósseo para descrever uma ampla síndrome clínica que se desenvolve como um distúrbio do metabolismo mineral e ósseo decorrente da doença renal crônica⁹. Essa síndrome inclui calcificações extraesqueléticas em vasos e associa-se a risco aumentado de mortalidade por causas cardiovasculares. Inserido nessa síndrome, encontra-se o HPT secundário à insuficiência renal crônica, quer seja ele em doentes em diálise (HPT-Diálise) ou o HPT desenvolvido ou persistente após o transplante renal bem-sucedido (HPT-TXRENAL). Nos dois grupos de pacientes, o HPT é uma importante causa de morbidade, clinicamente traduzida por quadros variáveis de dor óssea, miopatia, prurido, câimbras, síndrome depressiva e hipertensão arterial¹⁰. No portador de HPT-TXRENAL, a hipercalcemia relaciona-se também a dano ao rim implantado, além de complicações ósseas.

A doença renal crônica resulta em alterações em diversos sistemas. As alterações ósseas presentes comprovadas histologicamente nos pacientes com doença renal crônica são definidas como osteodistrofia renal. Trata-se de um dos achados mais precoces e frequentes. Baseada na biopsia óssea pode ser classificada em quadros de alto e baixo remanejamento (*turnover*). As de alto remanejamento são representadas pela osteíte fibrosa (padrão histológico mais comum do hiperparatireoidismo secundário), as de baixo remanejamento são representadas pela osteomalácia e pela doença óssea adinâmica (DOA). Também compõe o quadro anatomopatológico a doença mista na qual a osteíte fibrosa e osteomalácia coexistem em graus variados de predominância¹¹.

A patogênese da doença óssea adinâmica ainda é pouco compreendida, sendo mais comum em: pacientes em estágio final da doença renal que não apresentam hiperparatireoidismo secundário (pós paratireoidectomia), nos pacientes tratados excessivamente com cálcio e vitamina D, em diabéticos e naqueles intoxicados por alumínio¹².

Pacientes em diálise peritoneal contínua apresentam maior índice de doença óssea adinâmica, quando comparados aos indivíduos em hemodiálise. Acredita-se que a transferência contínua e consequentemente maior de cálcio do líquido dialisado para os pacientes venha a suprimir o tecido paratireoidiano, diminuindo a remodelação óssea¹³.

Os níveis normais ou baixos de PTH não necessariamente são condição *sine qua non* para o desenvolvimento da DOA. Uma parcela significativa de pacientes com valores denominados ideais ou até elevados

para doença renal em estágio avançado cursa com DOA. Tal fato sugere a presença de um ou mais fatores supressores de formação óssea exacerbada ou diminuição de outros promotores de formação óssea. Entre os supressores, destacam-se a interleucina 4 e 11, óxido nítrico, fragmentos de paratormônio relacionados a proteínas. A interleucina 1 e o fator de necrose tumoral alfa também são considerados promotores da remodelação, mas com potencial de atuarem como supressores¹⁴.

Pacientes com DOA, mesmo os que apresentam pouca sintomatologia, possuem maior risco de calcificações vasculares e fraturas patológicas¹⁵.

Apesar de a especificidade dos níveis circulantes de PTH, em prever a intensidade da remodelação óssea, ser questionada, seus níveis séricos ainda tem sido largamente usados conjuntamente com os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina¹⁶.

No que diz respeito ao tratamento cirúrgico, este é realizado tanto no HPT-Diálise quanto no HPT-TXRENAL. Também nos casos de HPT refratário ao tratamento medicamentoso, pode ser realizado. Embora haja casos tratados com injeção percutânea de etanol para destruição do tecido paratireóideo hiperfuncionante, os resultados, entretanto, não são reprodutíveis e efetivos em muitos pacientes¹⁷.

A introdução de calcimiméticos possibilitou o controle clínico de uma parcela maior de pacientes com HPT-Diálise e HPT-TXRENAL, mas ainda representa alto custo a longo prazo e em casos avançados o calcimimético também é inefetivo¹⁸. Desse modo, a paratireoidectomia (PTX) é considerada o tratamento padrão para o hiperparatireoidismo avançado do

doente renal crônico¹⁹. Acredita-se que a paratireoidectomia seja necessária em aproximadamente 10 - 30 % dos pacientes com mais de dez anos de terapia dialítica²⁰.

Existem três variações básicas da paratireoidectomia no tratamento desses doentes. A primeira técnica eletiva realizada foi a paratireoidectomia subtotal com bons resultados no controle da secreção do PTH, proposta em 1960²¹. Consiste na excisão de todas as paratireóides identificadas, deixando de 40 a 60 miligramas (mg) de tecido da glândula menos hiperplásica à macroscopia. Os inconvenientes da técnica são as significativas taxas de persistência e ou recorrência do HPT, complicadas pela morbidade quando da re-exploração da região cervical.

Em 1967, a preocupação com o risco de recidiva do HPT secundário após a paratireoidectomia subtotal resultou na proposta da realização eletiva da paratireoidectomia total exclusiva²². A paratireoidectomia total sem autoimplante de paratireóide é associada a um risco inerente de hipoparatiroidismo, podendo levar à doença óssea adinâmica²³. Todavia, alguns autores afirmaram que a ausência de PTH não resulta em alteração clínica sobre os ossos de pacientes submetidos à hemodiálise, e que são tratados com suplementos de cálcio e calcitriol²⁴. Em estudo prospectivo no HC-FMUSP, a paratireoidectomia total sem autoimplante associou-se a maior ocorrência de DOA²⁵.

A preocupação com o risco de hipoparatiroidismo definitivo da paratireoidectomia total exclusiva e com a recidiva local na

paratireoidectomia subtotal motivou uma terceira modalidade de paratireoidectomia, que é mais comumente usada nos tempos atuais.

A paratireoidectomia total com autoimplante de fragmentos das paratireóides atribuída erroneamente por alguns a Alveryd em 1968, proporciona bons resultados no tratamento do HPT refratário ao tratamento clínico, com aplicação variável entre 1-30 % dos pacientes²⁶. Entretanto, somente após a comunicação de Wells Jr^{27,28} que relatou uma série de experimentos com evidência laboratorial e clínica do implante de paratireóide fora da região cervical (implante heterotópico) houve a propagação da técnica.

Em 1990, um estudo prospectivo randomizado envolvendo 40 pacientes concluiu que o melhor procedimento era a paratireoidectomia com autoimplante²⁹. Entretanto, o critério de sucesso nesse estudo era relacionado à ocorrência de recidivas e à independência de suplementos de cálcio e vitamina D para manutenção da calcemia a longo prazo. A evolução do conhecimento da complexidade metabólica e mineral do doente renal crônico torna a conclusão desse estudo inválida e indica que novos estudos controlados e com inclusão de outros desfechos clínicos são necessários.

Os defensores da paratireoidectomia total com autoimplante heterotópico imediato argumentam que a realização do implante proporciona uma melhor monitorização nos casos de recidiva e redução do risco de doença óssea adinâmica¹¹. A melhor monitorização da recidiva relaciona-se à existência de paratireóides supranumerárias, que são observadas em cerca de 12% dos pacientes com HPT secundário³⁰. Assim, numa recidiva

do HPT secundário após a paratireoidectomia, a fonte produtora do excesso de PTH pode ser o coto paratireóideo de uma paratireoidectomia subtotal, o autoimplante na paratireoidectomia total com autoimplante imediato³¹ ou uma glândula supranumerária que pode ocorrer em qualquer técnica.

O diagnóstico diferencial de uma recidiva no implante pode ser mais fácil do que na paratireoidectomia subtotal, quando comparada com a total com implante imediato, pela possibilidade de mensuração do nível de PTH produzido pelo implante através da coleta do sangue em uma veia próxima deste.

Os sítios mais comuns para realização do autoimplante são a musculatura braquiorradial e a região pré-esternal³². Outros locais também são relatados como o músculo esternocleidomastóideo, o tecido subcutâneo do membro superior e a gordura da região abdominal³³.

Na técnica em que se realiza o autoimplante de fragmentos de paratireóide na musculatura braquiorradial do membro não dominante ou sem fístula arteriovenosa, o hipoparatiroidismo transitório é esperado. Os fragmentos são colocados em pequenas aberturas entre a fáscia e o músculo, que são denominadas lojas. A fragmentação é necessária, pois inicialmente esse tecido sobreviverá por difusão de oxigênio dos tecidos vizinhos. Desse modo, a superfície de contato é importante e a ocorrência de hematoma ou infecção no local do implante pode afetar a viabilidade desse material^{34,35}. O risco de não função do tecido autoimplantado e o consequente hipoparatiroidismo é o argumento empregado pelos defensores da paratireoidectomia subtotal. Quanto a essa complicação,

também é notável a contribuição de Wells Jr³⁶, uma vez que ele demonstrou a possibilidade de criopreservação de tecido paratireóideo e seu emprego após evolução insatisfatória do implante inicial.

Logo após a paratireoidectomia, a oferta de calcitriol e cálcio é rotina nesses pacientes, com doses variáveis, mas não totalmente previsíveis. Nessa fase, em pacientes com hiperparatireoidismo de longa evolução há intensa aposição óssea de cálcio denominada “fome óssea”. Passado o período de remineralização, espera-se que o consumo de cálcio ou vitamina D seja muito baixo ou quase nulo³⁷.

Em trabalhos anteriores, o objetivo visava suspensão de oferta de cálcio e vitamina D no seguimento tardio dos pacientes²⁹. Tais compostos também foram utilizados para minimizar o risco de recidiva e não para manter a calcemia dos indivíduos³⁷. Esse uso decorre da capacidade de essas substâncias inibirem as células da paratireóide, especialmente o calcitriol.

Outrora havia maior preocupação com a manutenção da calcemia e menor preocupação com os níveis de PTH³⁷, mas a evolução do conhecimento acumulou evidências de que os níveis de PTH também devem ser controlados em doentes renais crônicos conforme explicitado apesar de a paratireoidectomia total com autoimplante imediato evitar a falta do PTH, alguns doentes não desenvolvem níveis adequados de hormônio da paratireóide.

Recentemente, embora alguns autores³⁸ advoguem a tese da paratireoidectomia total sem implante imediato como técnica de escolha no

HPT de doentes renais crônicos, esta não parece ser a tendência seguida pela maioria. Em estudo prospectivo no HCFMUSP, Montenegro²⁵ mostrou a associação da ausência do PTH e o desenvolvimento de doença óssea adinâmica após paratireoidectomia. A doença óssea adinâmica, apesar de muitas vezes pouco sintomática, associa-se com alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo, com calcificações extra-esqueléticas, incluindo calcificações arteriais que culminam numa maior mortalidade por eventos cardiovasculares, mesmo que não haja consenso sobre maior mortalidade nesses doentes³⁹.

A doença óssea de baixo remanejamento por falta de PTH deve ser evitada na medida em que pode ser considerada tão deletéria quanto à doença óssea de alta remodelação. Embora haja expectativa da doença óssea adinâmica na ausência ou mesmo em níveis baixos de PTH, sua ocorrência também foi observada em pacientes com níveis de PTH bastante acima do limite da normalidade definido nos métodos de detecção do hormônio⁴⁰.

Considerando que o hipoparatireoidismo pós-paratireoidectomia pode afetar o metabolismo ósseo com efeitos deletérios à saúde dos indivíduos, é importante identificar quais características dos pacientes e quais aspectos da técnica cirúrgica podem contribuir para a hipofunção do autoimplante de paratireóide. O possível conhecimento desses fatores pode permitir ao médico modificar sua técnica cirúrgica (seleção e quantidade de tecido implantado), seus cuidados pós-operatórios (quantidades administradas de cálcio e calcitriol), bem como maior atenção no seguimento e instituição de

medidas terapêuticas mais precoces (autoimplante de tecido criopreservado).

Todas essas medidas, no entanto, dependem de uma conceituação anterior e, neste caso, resta questionar: quais são os níveis adequados de PTH sistêmico em pacientes com doença renal crônica estágio V em diálise submetidos à paratireoidectomia? A princípio, pode-se supor que o nível de PTH adequado seja idêntico ao preconizado para o doente renal crônico em estágio V. Embora possa parecer uma resposta simples, uma reflexão mais cuidadosa mostrará que esta questão ainda não foi suficientemente esclarecida.

O relativo conhecimento da função anabólica do PTH e a maior experiência com o tratamento do hiperparatireoidismo primário levavam os primeiros pesquisadores a ter como objetivo a manutenção da calcemia independente de suplementos também no paciente com doença renal crônica estágio V em diálise²⁹. A própria dificuldade de mensuração do PTH contribuía para essa atitude, pois o nível de PTH era presumido adequado, se o doente não precisasse de suplemento de cálcio ou análogos da vitamina D.

O consumo de cálcio e análogos da vitamina D em doentes renais em diálise, após a paratireoidectomia, estão mais relacionados à remineralização óssea mesmo após um ano da operação. Em estudo prospectivo que comparou pacientes submetidos à paratireoidectomia total com ou sem o autoimplante imediato, observou-se que o consumo de cálcio e calcitriol foi semelhante, independente da técnica empregada^{25,37}. Desse

modo, parece incorreto utilizar o consumo de cálcio e calcitriol como critério de hipoparatiroidismo ou insucesso do tecido glandular implantado.

Apesar de em 1973 Massry et al.⁴¹ já determinarem que no doente renal crônico havia uma resistência óssea à ação do PTH, essa informação não foi devidamente explorada e correlacionada à clínica dos pacientes.

Em 1992, no estudo de pacientes urêmicos, Quarles et al.⁴² demonstraram que os níveis de PTH chegavam em média a 500pg/mL antes do desenvolvimento de osteíte fibrosa e que nesses indivíduos, um nível de 165pg/mL (2,5 vezes o limite superior da normalidade do método de dosagem) definia o limite superior da normalidade do metabolismo ósseo dos doentes urêmicos.

Considerando as observações no metabolismo ósseo do doente renal crônico, a maior preocupação com a manutenção de níveis mais elevados de PTH em doentes após a paratireoidectomia adveio da publicação da Fundação Nacional do Rim (*National Kidney Foundation*), dos Estados Unidos da América em 2003 com diretrizes sobre o metabolismo ósseo no paciente com doença renal crônica, denominado K/DOQI⁴³. Nesse documento, constava que o nível de PTH ideal para o paciente com doença renal crônica estágio V seria entre 150pg/mL e 300pg/mL.

A Sociedade Japonesa de Terapia Dialítica (JSDT) preconizou níveis de PTH de 60 pg/mL a 180 pg/mL⁴⁴. Um consórcio internacional de nefrologistas denominado KDIGO publicou em 2009 orientações nos cuidados do doente renal crônico. Para aqueles em estágio V, o nível de

PTH deve ser mantido entre duas a nove vezes o limite superior da normalidade⁴⁵.

Esses dados, no entanto, não foram obtidos de pacientes submetidos à paratireoidectomia, mas em 2011, Fotheringham et al.⁴⁶ publicaram um estudo retrospectivo analisando pacientes após paratireoidectomia, estratificados de acordo com o nível do PTH sistêmico. Os pacientes no quartil inferior, que tinham PTH abaixo de 46pg/mL, apresentaram a menor sobrevida em 5 anos. Dessa forma, sugere-se que o nível alvo de PTH não seja diferente para o doente paratireoidectomizado. Ainda assim, faltam estudos que confirmem essa observação.

Há evidências, portanto, de que níveis baixos de PTH em doentes renais crônicos estágio V em diálise sejam deletérios. A evolução metodológica da medida do PTH e estudos do metabolismo ósseo e mineral nos doentes renais obrigam a pensar numa melhor determinação dos níveis mínimos de PTH adequados para esses pacientes. Esse conhecimento permitiria afirmar com mais segurança o que seria o hipoparatiroidismo nessa população que, como explicado, não pode ter a referência nos valores definidos para a população geral e nem critérios análogos aos de pacientes com hiperparatiroidismo primário.

2 OBJETIVOS

- a) Identificar os fatores de risco para hipofunção do autoimplante imediato de fragmentos de glândula(s) paratireóide(s) após paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário em doentes em diálise (HPT-Diálise).
- b) Quantificar a frequência da hipofunção do autoimplante de paratireóide(s).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo longitudinal prospectivo observacional tipo caso-controle visando analisar as características epidemiológicas, bioquímicas, aspectos cirúrgicos e medidas tomadas no pós-operatório dos pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato devido ao hiperparatireoidismo secundário por doença renal crônica estágio V, de julho de 2007 a dezembro de 2008 no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e no Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP. Este projeto foi protocolado na CAPPesq com o número 1255/07 (ANEXO A).

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo: pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato de glândula(s) paratireóide(s) por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, em tratamento dialítico.

Somente foram incluídos os pacientes que, após os devidos esclarecimentos sobre o estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

3.2 Critérios de exclusão

Pacientes em que não houve registro do nível de PTH em nenhum momento pós-operatório e pacientes após transplante renal.

3.3 Variáveis analisadas

Os aspectos demográficos e clínicos analisados foram idade, sexo, peso, altura e a etnia. Foi registrada a causa da DRC, bem como o tempo de DRC antes da paratireoidectomia, tempo de diálise, antecedente de intoxicação por alumínio e tempo de diagnóstico do HPT.

Os dados bioquímicos considerados foram os níveis pré-operatórios de fósforo, cálcio total, cálcio iônico e PTH.

O método laboratorial utilizado pra medida do cálcio total foi o calorimétrico automatizado e seus valores de referência eram de 8,6 a 10,2 mg/dL. Para o cálcio iônico foi o eletrodo íon seletivo com valores de

referência entre 4,6 a 5,3 mg/dL. O fósforo foi medido através do modo enzimático colorimétrico automatizado com valores de referência entre 2,7 a 4,5 mg/dL. O PTH foi medido por método imunoquimioluminométrico cujos valores de referência foram de 16 a 87 pg/ml. Os valores normais para fosfatase alcalina foram de 60 a 279 U/L

3.4 Técnica cirúrgica

Uma cervicotomia transversa, semelhante às utilizadas nas operações da glândula tireóide, foi realizada para identificação das glândulas paratireóides com dissecção e preservação de sua integridade a fim de evitar contaminação do espaço cervical por células paratireoidianas, como mostra a Fotografia 1.

Fotografia 1 - Glândula tireóide e paratireóides em compartimento central cervical

Uma vez ressecadas, foram acondicionadas em solução fisiológica antes de sua implantação em outro sítio.

O modelo de implantação de tecido paratireoidiano utilizado consistiu na fragmentação de partes da(s) glândula(s) paratireóide(s) e posterior colocação dos fragmentos em um espaço subfascial da musculatura braquiorradial no membro superior não-dominante ou que não possuía fístula arteriovenosa para hemodiálise. Um espaço subfascial único denominado loja foi utilizado em todos os indivíduos como mostra a Fotografia 2.

Fotografia 2 - Implantação de fragmentos glandulares em loja única em membro superior

O critério de seleção para determinar qual (is) glândula(s) forneceria(m) fragmentos para os implantes baseou-se no tamanho e aspecto macroscópico. Foram selecionadas, então as menores e com menor consistência, por supor-se que tais apresentariam menor potencial proliferativo, portanto com menores chances de recidiva do hiperparatireoidismo. Nenhuma análise microscópica prévia ao implante das glândulas paratireóides foi realizada. Não houve mudança de técnica e tampouco adição de métodos que pudessem melhorar os critérios de seleção do material implantado neste estudo.

O número de fragmentos de glândulas paratireóides implantadas e as características histopatológicas da glândula ou das glândulas empregadas foram analisados, verificando se apresentavam hiperplasia difusa ou nodular. Estudos prévios na instituição confirmaram que as áreas nodulares presentes no tecido implantado são mais proliferativas e associadas à maior recidiva do HPT⁴⁷.

O local dos implantes foi acompanhado diariamente até o sétimo dia de pós-operatório, anotando-se a existência de complicações locais, tais como hematomas e infecção de sítio cirúrgico, que afetam negativamente a viabilidade do tecido glandular.

3.5 Calcitriol e cálcio

A dose ministrada de calcitriol durante a internação e após a alta foi contabilizada em cápsulas de calcitriol. Cada cápsula contém 0,25 microgramas (mcg) de calcitriol assim como a quantidade e o tipo de cálcio ministrado durante a internação e após a alta.

O aporte de cálcio se deu das seguintes formas: gluconato de cálcio em solução intravenosa associando 10 ampolas do mesmo na concentração de 10% com 250 mililitros de solução fisiológica. A ampola de gluconato de cálcio (10 ml) tem 4,64 mEq (9 gramas) de cálcio em mililitros de solução. Uma ampola tem 90 mg de cálcio.

O carbonato de cálcio foi contabilizado em colheres, sendo que 1 colher de sopa corresponde à 15 gramas de carbonato de cálcio (6 gramas de cálcio elementar), 1 colher de sobremesa à 10 gramas de carbonato de cálcio (4 gramas de cálcio elementar), 1 colher de chá contém 5 gramas de carbonato (2 gramas de cálcio elementar), 1 colher de café corresponde à 2,5 gramas de carbonato (0,6 gramas de cálcio elementar).

As anotações foram realizadas diariamente nos primeiros sete dias de pós-operatório e ao fim do primeiro, terceiro e sexto mês de pós-operatório.

3.6 Análise da funcionalidade do autoimplante

O valor do paratormônio coletado no membro superior sem o implante foi denominado de PTH sistêmico e usado para análise do funcionamento e classificação do autoimplante.

Pela ausência de consenso na literatura, foi considerada hipofunção do autoimplante quando os pacientes, após um ano de seguimento, apresentaram níveis de PTH persistentemente abaixo do limite inferior da normalidade para o método empregado no membro contralateral ao implante, independente do nível detectado no membro com tecido implantado.

Os pacientes foram classificados em quatro grupos ou perfis de acordo com o funcionamento do tecido implantado: Perfil 1 (EF1): PTH menor que o

limite inferior da normalidade; Perfil 2 (EF2): PTH no intervalo da normalidade para indivíduos sem doença renal crônica.; Perfil 3 (EF3): PTH elevado não maior que três vezes o limite superior da normalidade para o método empregado; Perfil 4 (EF4): PTH maior que três vezes o limite superior da normalidade para o método empregado.

A segunda classificação seguiu a recomendação da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América (K/DOQI) que estabelece níveis alvo de 150pg/mL a 300 pg/mL⁴⁵.

3.7 Análise da evolução clínica de acordo com o nível sistêmico de PTH

Os pacientes foram analisados quanto a sua evolução tardia (até a última consulta ou até o óbito) nos seguintes aspectos:

- a) Necessidade de consumo de cálcio e calcitriol;
- b) Eventos cardiovasculares;
- c) Óbito por causa cardiovascular.

Os pacientes foram classificados de duas diferentes formas de acordo com as várias faixas de referência laboratorial para análise comparativa dos desfechos acima enunciados e divididos pelo PTH sistêmico após 1 ano.

A primeira análise utilizou o padrão de normalidade do método para pessoas sem doença renal crônica. No caso, no HCFMUSP o valor de referência atual era de 16pg/mL a 87 pg/mL.

A segunda seguiu a recomendação da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América (K/DOQI) que estabelece níveis alvo de 150pg/mL a 300 pg/mL.

3.8 Análise estatística

As variáveis foram apresentadas com os métodos da estatística descritiva. As distribuições numéricas foram testadas para normalidade, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Se paramétricas, foram apresentadas pelas medidas de tendência central, com cálculo da média, do desvio-padrão (DP) e do erro padrão da média (EPM). Caso não-paramétricas, sua apresentação é pela mediana e intervalos interquartis. Quando as distribuições assemelharem-se à distribuição normal foi empregado a Análise de Variância (ANOVA) para a inferência estatística. A correção de Welch foi empregada quando houve diferença significativa nas variâncias. Utilizados os programas EpiInfo 7 e BioEstat 5.0.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da amostra

Entre julho de 2007 e dezembro de 2008, 48 pacientes (18 homens e 30 mulheres) foram submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato em membro superior não dominante ou que não possuía fístula arteriovenosa. A avaliação prospectiva foi factível em 48 pacientes (18 homens e 30 mulheres) aos seis meses de pós-operatório e em 47(17 homens e 30 mulheres) indivíduos em 1 ano de seguimento. A Tabela 1 relaciona as características dos pacientes.

Tabela 1 - Características pré-operatórias dos pacientes

Características	Média	Erro-padrão	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	44,70	12,60	9	73
Peso (Kg)	59,3	15,3	27	110
Altura (m)	1,59	0,1	1,2	1,8
Tempo de DRC pré- PTX (anos)	11,1	5, 0	4	26
Tempo Diálise (anos)	9,6	5, 1	0	26
Tempo de HPT (anos)	2,6	2,0	0,6	12

A principal causa da doença renal crônica foi a hipertensão arterial em 16 indivíduos (33,3 %) seguida de causa indefinida em 12 (25%) pessoas, GESF em 5 (10,4%) pessoas, *diabetes mellitus* em 4 (8,3%) indivíduos. Outras causas em 11 (22.3%) pacientes.

Os níveis pré-operatórios de PTH, cálcio, fosforo e fosfatase alcalina estão listados na Tabela 2.

Tabela 2 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase no pré-operatório

	Média	Erro- padrão	Mín	Máx
PTH (pg/mL)	1701, 6	1124, 6	108	4780
Cálcio iônico(mg/dL)	5,14	0, 62	4,1	7,5
Cálcio total(mg/dL)	9, 5	0, 86	7,6	11,4
Fósforo(mg/dL)	4,7	1,33	1,5	7
Fosfatase(U/L)	426	394, 7	42	2062

No que diz respeito à etnia, 24 pacientes eram pardos, 19 brancos, 4 negros e 1 amarelo.

Os níveis de PTH sérico, cálcio iônico, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina aos seis meses de pós-operatório estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase após 6 meses de tratamento cirúrgico

	Média	Erro-padrão	Mín	Máx
PTH (pg/mL)	77,12	103,90	2	495
Cálcio iônico(mg/dL)	4,49	0,60	3,1	5,8
Cálcio total(mg/dL)	8,75	1,20	6,8	11,5
Fósforo(mg/dL)	4,40	1,415	1,7	7,3
Fosfatase (UI)	169,16	339,59	38	2392

Os níveis de PTH sérico, cálcio iônico, cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina em 1 ano estão disposto na Tabela 4.

Tabela 4 - Níveis de PTH sérico, cálcio, fósforo e fosfatase após 1 ano de tratamento cirúrgico

	Média	Erro-padrão	Mín	Max
PTH (pg/ml)	95,30	134,3	2	693
Cálcio iônico(mg/dL)	4,48	0,57	3,2	5,7
Cálcio total(mg/dL)	8,63	1,30	4,7	11,7
Fósforo(mg/dL)	4,45	1,5	1,6	8
Fosfatase(U/L)	127,80	220,1	45	1489

Em todos os indivíduos dos 48 foi realizada a confecção de loja única para colocação dos fragmentos glandulares.

A média de fragmentos implantados foi de 28 (6-40) com erro-padrão de 7,21.

Não houve relato de intoxicação por alumínio em nenhum paciente.

4.2 Perfil funcional do implante

Foi utilizada uma classificação do perfil de funcionamento do implante de acordo com os níveis séricos de PTH medido no membro superior contralateral ao autoimplante: Perfil 1 (EF1): PTH menor que o limite inferior da normalidade; Perfil 2 (EF2): PTH no intervalo da normalidade para indivíduos sem doença renal crônica; Perfil 3 (EF3): PTH elevado não maior que três vezes o limite superior da normalidade para o método empregado; Perfil 4 (EF4): PTH maior que três vezes o limite superior da normalidade para o método empregado.

Os pacientes também foram classificados de acordo com o *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI).

A Tabela 5 especifica o perfil de funcionamento do implante após 6 meses da paratireoidectomia.

Tabela 5 - Perfil do implante decorridos 6 meses

Perfil do implante	Nº de indivíduos
Perfil 1 (EF1)	15
Perfil 2 (EF2)	20
Perfil 3 (EF3)	9
Perfil 4 (EF4)	4

NOTA: 48 indivíduos acompanhados em 6 meses.

A Tabela 6 especifica o perfil do implante decorrido 1 ano de seguimento.

Tabela 6 - Perfil do implante decorrido 1 ano

Perfil do implante	Nº de indivíduos
Perfil 1 (EF1)	10
Perfil 2 (EF2)	20
Perfil 3 (EF3)	6
Perfil 4 (EF4)	11

NOTA: 47 indivíduos acompanhados em 6 meses.

4.3 Análise de fatores preditivos na função dos implantes em 1 ano

Para avaliar os possíveis fatores relacionados com o funcionamento dos implantes, classificamos os pacientes em grupo 1, representado pelo perfil EF1 (hipofuncionante) e agrupamos os perfis EF2, EF3 e EF4 em um grupo único, denominando-o como grupo 2 (funcionante).

Foram analisados as seguintes variáveis entre os grupos 1 e 2:

- a) PTH pré-operatório;
- b) Cálcio iônico;
- c) Cálcio total;
- d) Fósforo;
- e) Fosfatase alcalina;

- f) Tempo de hiperparatireoidismo;
- g) Tempo de diálise;
- h) Tempo de insuficiência renal crônica;
- i) Número de fragmentos glandulares implantados;
- j) Histologia da(s) glândula(s) implantadas.

O Gráfico 1 mostra a análise de variância para o PTH pré-operatório entre os grupos 1 (hipofuncionante) e grupo 2 (funcionante).

Gráfico 1 - Teste de Kruskal-Wallis para os níveis pré-operatorios de PTH, ($p= 0,44$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em pg/mL

PTH (pg/mL)

O Gráfico 2 correlaciona níveis pré-operatórios de cálcio iônico entre os grupos 1 e 2.

Gráfico 2 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis de cálcio iônico pré-operatório, ($p= 0,65$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL

O Gráfico 3 correlaciona os níveis pré-operatórios de cálcio total entre os grupos 1(hipofuncionante) e 2 (funcionante).

Gráfico 3 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis pré-operatórios de cálcio total, ($p= 0,73$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL

Os níveis pré-operatórios do iôn fósforo (P) entre os dois grupos estão correlacionados no Gráfico 4.

Gráfico 4 - Teste de Kruskal-Wallis para os níveis pré-operatórios de fósforo, ($p= 0,41$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mg/dL

A análise dos níveis pré-operatórios de fosfatase alcalina, entre os grupos 1 e 2, está expressa no Gráfico 5.

Gráfico 5 - Análise de variância (ANOVA) para os níveis pré-operatórios de fosfatase alcalina entre os grupos 1 e 2 ($p= 0,91$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em U/L

A correlação, no que diz respeito ao tempo de diagnóstico do hiperparatireoidismo, entre os grupos de hipofunção (grupo 1) e o grupo funcional (grupo 2) consta no Gráfico 6.

Gráfico 6 - Análise de variância (ANOVA) para o tempo de diagnóstico de hiperparatireoidismo, ($p= 0,99$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos

A análise do tempo de diálise entre os grupos 1 e o grupo 2 está ilustrada no Gráfico 7.

Gráfico 7 - Teste de Kruskal-Wallis para o tempo de diálise, ($p= 0,09$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos

O tempo de doença renal crônica entre os grupos hipofuncionante (1) e funcionante (2) está no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Teste de Kruskal-Wallis para o tempo de doença renal crônica, ($p= 0,24$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em anos

A correlação, levando em consideração o número de fragmentos glandulares implantados, entre os grupos 1 e 2, consta no Gráfico 9.

Gráfico 9 - Análise de variância (ANOVA) para o número de fragmentos implantados, ($p= 0,14$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de fragmentos

Com relação ao tipo histológico da(s) glândula(s) implantada(s), o Gráfico 10 demonstrou uma maior participação dos tipos de hiperplasia difusa e histologia normal para o grupo hipofuncionante (grupo 1). Em contrapartida o perfil funcionante (grupo 2) esteve, nesta amostra, mais associado à histologia tipo hiperplasia nodular.

Gráfico 10 - Correlação entre perfil glandular e padrão funcional do autoimplante, ($p=0,1$). HN= Hiperplasia nodular; HD= Hiperplasia difusa

Hematomas, equimoses, seromas e infecção de sítio cirúrgico não foram observadas em nenhum paciente.

O Gráfico 11 correlaciona a quantidade de calcitriol consumida nos primeiros sete dias de pós-operatório entre o grupo 1 (hipofuncionante) e o grupo 2 (funcionante).

Gráfico 11 - Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol administradas nos primeiros 7 dias pós-paratireoidectomia, ($p= 0,34$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas

A quantidade de cápsulas de calcitriol ingeridas pelos grupos 1 (hipofuncionante) e grupo 2 (funcionante) ao término do primeiro, terceiro e sexto mês de pós-operatório estão ilustradas nos Gráficos 12 a 14 respectivamente.

Gráfico 12 - Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do primeiro mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,14$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas

Gráfico 13 - Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do terceiro mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,78$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas

Gráfico 14 - Teste de Kruskal-Wallis para o número de cápsulas de calcitriol consumidas diariamente ao término do sexto mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,83$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em número de cápsulas

O aporte de cálcio deu-se de duas maneiras. Na forma endovenosa com o gluconato de cálcio e administrado via oral como carbonato de cálcio.

O Gráfico 15 revela a quantidade de solução de gluconato de cálcio infundida nos primeiros sete dias de pós-operatório nos grupos 1 e 2.

Gráfico 15 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de solução de gluconato de cálcio infundida nos primeiros sete dias de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,57$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em mililitros

O consumo de cálcio na forma de carbonato de cálcio durante os primeiros sete dias de pós-operatório entre os grupos 1 e 2 consta no Gráfico 16.

Gráfico 16 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio administrada nos primeiros sete dias de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,65$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em colheres de sopa

O consumo de cálcio na forma de carbonato de cálcio ao fim do primeiro mês de pós-operatório entre os grupos 1 e 2 consta no Gráfico 17.

Gráfico 17 - Teste de Kruskal-Wallis para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 1º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,75$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio

O Gráfico 18 expressa a quantidade de carbonato de cálcio consumida nos grupos 1 (hipofunção) e 2 (funcional) ao fim do terceiro mês de procedimento cirúrgico.

Gráfico 18 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 3º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,62$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio

O Gráfico 19 correlaciona a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 6º mês de pós-operatório nos grupos 1 e 2.

Gráfico 19 - Análise de variância (ANOVA) para a quantidade de carbonato de cálcio consumida ao término do 6º mês de pós-operatório de paratireoidectomia, ($p= 0,92$). Os valores são médias $\pm$ EP expressos em gramas de carbonato de cálcio

A classificação do perfil funcional dos pacientes segundo a recomendação da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América, por meio do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI), que estabelece níveis alvo de 150pg/mL a 300 pg/mL, consta no Gráfico 20.

Gráfico 20 - Classificação dos perfis funcionais dos implantes segundo as recomendações da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América, dados expressos em pg/mL

A análise da evolução clínica de acordo com o nível sistêmico de PTH revelou 03 óbitos no perfil funcional EF1 (hipofuncionante). Um devido a infarto agudo do miocárdio e 02 de causa indefinida (morte súbita). Dois pacientes foram submetidos a reimplante de tecido glandular paratireóideo criopreservado.

No grupo dos pacientes com perfil funcional EF2, EF3 e EF4 (grupo funcional), houve um reimplante de tecido glandular criopreservado. Este paciente pertencia ao perfil funcional EF2. Dois pacientes foram submetidos a implante renal após 1 ano de seguimento sendo que um deles perdeu o implante renal após 3 meses. Houve sete óbitos em 1 ano, 4 por infarto agudo do miocárdio, dois de causa indefinida e 1 por pneumonia.

A análise da evolução clínica segundo a classificação da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América - K/DOQI, que estabelece níveis alvo de 150pg/mL a 300 pg/mL revelou: 5 pacientes que evoluíram a óbito apresentavam níveis abaixo dos preconizados ($< 150\text{pg/mL}$), quatro estavam dentro dos níveis adequados e um já apresentava níveis acima dos preconizados.

Não houve diferença estatística significativa entre as quantidades de cálcio e calcitriol ingeridas entre os grupos 1 e 2 após 1 ano de seguimento.

5 DISCUSSÃO

A doença renal crônica é um importante problema de saúde pública em nosso país. Estima-se que mais de 80.000 indivíduos estejam em terapia de substituição renal⁴⁸. A Sociedade Brasileira de Nefrologia refere, ainda, que aproximadamente 25 % dos pacientes renais crônicos em diálise apresentam hiperparatireoidismo com níveis de paratormônio maiores que 300pg/mL.

A maior sobrevida dos pacientes com doença renal crônica, em tratamento dialítico e naqueles beneficiados com o transplante renal, foi acompanhada do aumento das complicações no metabolismo ósseo, antes infrequentes, representadas pela doença renal crônica e distúrbio ósseo mineral^{8,49}.

O tratamento cirúrgico torna-se necessário em 10-30 % dos pacientes em diálise refratários ao tratamento clínico²⁰.

O trabalho analisa fatores que podem interferir na funcionalidade do autoimplante de glândulas paratireóides, nos pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato no Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As operações foram realizadas por médicos do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da mesma instituição.

A faixa etária dos indivíduos estudados variou entre 9 e 73 anos, com média de 44,7 anos e erro-padrão de 12,6 anos, média esta maior que em trabalhos realizados na mesma instituição^{25,47}. Poderia-se inferir que a diferença de faixa etária fosse explicada pelo intervalo de quase uma década quando comparado com o primeiro estudo. Entretanto estudos anteriores relatam uma média de idade semelhante a presente pesquisa⁵⁰.

Houve predomínio dos pacientes do sexo feminino numa relação de 1,6: 1 (mulher:homem). Essa relação foi ao encontro a dados apresentados em outras casuísticas^{51,52}.

As médias do tempo de diálise e de doença renal crônica foram respectivamente 9,7 e 11 anos, antes da realização do tratamento cirúrgico. Existe uma grande variação do tempo de diálise que antevem a necessidade da paratireoidectomia^{24,53}.

A causa da doença renal crônica foi atribuída à hipertensão arterial em 33% dos casos, seguida de causas não identificadas em 25% e glomeruloesclerose focal e segmentar (GESF) em 10,4 %.

Arap⁴⁷ relata em seu estudo que em mais da metade dos pacientes não foi possível identificar a causa da DRC.

Montenegro descreveu que em 27,5% dos pacientes não conseguiu encontrar a causa da doença renal e que em 17,5 % dos indivíduos a causa foi a hipertensão arterial sistêmica²⁵. A diferença entre os dados poderia ser justificada pelo fato de a hipertensão arterial sistêmica ser uma consequência da disfunção renal e não a causa dela.

Diminuição acentuada dos níveis de PTH foi observada após o tratamento cirúrgico. A média de 1701,6 (pg/mL), encontrada previamente à cirurgia, declinou acentuadamente aos seis meses de pós-operatório para 77,1 (pg/mL). Este nível situado dentro do intervalo de normalidade do PTH para indivíduos normais, entretanto, ficando aquém dos parâmetros recomendados pela Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América (K/DOQI). Decorrido 1 ano de tratamento, a média do nível de PTH elevou-se para 95,3 (pg/mL) continuando no intervalo da normalidade e mais próximo aos níveis sugeridos pelo KDOQI.

A média dos valores do cálcio iônico no pré-operatório (5,14 mg/dL) diminuiu para valores abaixo do intervalo da normalidade aos 6 meses (4,49mg/dL) e em 1 ano de pós-operatório (4,48 mg/dL). A média dos valores de cálcio total manteve-se dentro da faixa normal tanto antes do ato operatório (9,55 mg/dL) quanto aos 6 meses (8,75mg/dL) e 1 ano de seguimento (8,63 mg/dL).

Diminuição da média dos valores do íon fósforo de uma faixa acima da normalidade (4,72 mg/dL) no pré-operatório para valores normais aos 6 meses (4,40 mg/dL) e 1 ano (4,45 mg/dL).

Em relação à fosfatase alcalina, uma elevação na fase inicial é esperada no pós-operatório e é atribuída à atividade osteoblástica e à mineralização óssea^{51,54}. Porém, decorridos 6 meses e 1 ano de pós-operatório, as médias dos níveis de fosfatase foram respectivamente 161,16 U/L e 127,80 U/L, que são valores médios normais 12 meses após a paratireoidectomia, em concordância com a literatura²⁹.

Caliseo et al.³⁴ concluíram em seu estudo que o autoimplante em loja única diminui o tempo cirúrgico sem alterar a funcionalidade do mesmo. Assim como em todos os pacientes da pesquisa, nos quais foi realizado implante em única loja.

No que se refere ao número de fragmentos implantados. Houve uma tendência a uma diferença entre os grupos 1 (hipofuncionante) e 2 (funcionante) ($p= 0,14$). Um número menor de fragmentos implantados no grupo 1 (hipofunção) quando comparados com o grupo 2 (funcionantes), porém sem significância estatística.

No que se refere ao tipo histológico da(s) glândula(s) implantada(s), a Figura 12 demonstrou uma predominância dos tipos de hiperplasia difusa e histologia normal para o grupo 1 (hipofuncionante). Em contrapartida o grupo 2 (funcionante) esteve, nesta amostra, mais associado à histologia tipo hiperplasia nodular. Os dados revelaram apenas uma tendência à diferença estatística ($p= 0,1$). Arap⁴⁷ em sua tese relatou que perfis histológicos de glândulas implantadas com histologia contendo hiperplasia nodular estiveram mais associados com recidiva do hiperparatireoidismo no autoimplante.

Definir o que vem a ser um adequado funcionamento do tecido paratireóideo implantado à primeira vista pode parecer uma tarefa simples, se levarmos em consideração apenas os intervalos de normalidade do paratormônio para indivíduos normais. Contudo, os pacientes renais crônicos possuem o metabolismo ósseo modificado e níveis maiores são

necessários ou esperados de paratormônio para que possa haver remodelação óssea satisfatória.

A taxa de hipofunção do tecido glandular é variável, em parte devido a falta de consenso do que venha a ser hipofunção, mas podendo chegar até 50%⁶. Arap⁴⁷ em sua tese observou 10,53 % de não funcionamento dos implantes tendo como critério, para classificação, um gradiente não superior a 1,5 vezes entres os membros.

Schmid et al.⁵⁵ relatou hipoparatireoidismo pós paratireoidectomia total com autoimplante imediato em 4 dos 37 pacientes (11%) sendo necessária a reimplantação de tecido criopreservado, porém os pacientes eram transplantados renais

Coen et al.⁵⁶ relatou 17,7% (2) de hipoparatireoidismo permanente em seu estudo envolvendo 45 pacientes, sendo 25 homens e 20 mulheres. Estudos relatam taxas de 20 % de hipoparatireoidismo⁵⁷.

Tominaga et al.²⁰ em sua casuística compreendendo mais de 1000 pacientes paratireoidectomizados submetidos a autoimplante imediato, relata que pacientes com PTH sistêmico menor que 60pg/ml representavam menos de 10 % dos indivíduos e que não houve necessidade de reimplante tampouco reposição contínua de cálcio.

Gagné et al.⁵⁸ relatou 29 % de hipoparatireoidismo após 12 meses de acompanhamento. Incidência de hipofunção em torno de 42% também foi relatada⁵⁹.

Em estudo retrospectivo, realizado por este autor, analisando doentes renais em diálise e transplantados renais, obteve taxas que variaram entre 15-16,6 %⁶⁰.

No presente trabalho a incidência de hipofunção foi de 31 % nos pacientes após 6 meses de acompanhamento (15/48) e 21 % ao fim de 1 ano de evolução (10/47). Tais índices assemelham-se a casuísticas relatadas.

Nota-se uma diminuição de 10% dos casos de hipofunção quando consideramos os períodos de 6 meses e 1 ano. Consideração importante deve ser feita no sentido de indicar o reimplante de tecidos glandulares criopreservados já aos 6 meses de evolução, já que a possibilidade de funcionamento até um ano pós-implante ainda existe.

Em estudo analisando 235 pacientes dialíticos, submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante entre 1990 e 2007, acompanhados por no mínimo 5 anos revelou uma associação entre baixos níveis de PTH sistêmico e menor sobrevida⁴⁶.

Quando se levou em consideração os níveis de paratormônio preconizados pela Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América - K/DOQI, que estabelece níveis alvo de 150pg/mL a 300 pg/mL como adequados para os pacientes em diálise, percebeu-se que a maioria dos indivíduos fica aquém dessa faixa, 72,9 % (35/48) em 1 ano de seguimento. Kovacevic et al.⁶¹ analisando 43 pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante, em que foram realizadas medidas séricas dos níveis de cálcio, fósforo e PTH nos primeiros 5 dias de pós

operatório, e ao longo do primeiro, sexto e oitavo mês de operação. Concluíram que a paratireoidectomia com autoimplante é um tratamento adequado para correção dos níveis de cálcio e fósforo, porém não para os níveis de PTH preconizados pelo K/DOQI.

O cálcio extracelular é o principal regulador da função paratireoidiana⁶². Níveis baixos de cálcio estimulam a secreção de PTH em poucos minutos, enquanto níveis elevados inibem a liberação, produção e estimulam a degradação do hormônio dentro das células paratireoidianas. Isso resulta em uma curva de resposta sigmoide na glândula, em que pequenas mudanças da concentração extracelular de íons cálcio provocam grandes variações de PTH.

O calcitriol é também um importante regulador das glândulas paratireóides, exercendo um efeito direto sobre a secreção do PTH por inibição da sua síntese⁶³. O calcitriol atua sobre a glândula paratireóide através do seu receptor específico de alta afinidade e especificidade. Ligando-se ao seu receptor na superfície da célula paratireoidiana bloqueando a transcrição do PTH. Acrescentado-se o calcitriol é capaz de inibir a secreção de PTH indiretamente por aumentar a absorção de cálcio no intestino e estimular a reabsorção óssea.

A oferta demasiada de cálcio, na forma de carbonato de cálcio e gluconato de cálcio, e de calcitriol no pós-operatório das paratireoidectomias poderiam atuar como fatores inibidores do funcionamento e fixação do autoimplante.

No presente estudo, o consumo de calcitriol foi semelhante nos dois grupos diferindo de outros trabalhos que afirmam que o consumo de calcitriol foi maior nos pacientes com PTH diminuído⁴⁶.

5.1 Limitações do estudo

Durante a pesquisa, alguns pacientes submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Por ser um estudo observacional, não houve mudança na conduta clínica por parte do pesquisador, nas quantidades administradas de carbonato e gluconato de cálcio, tampouco de calcitriol buscando intervir na fixação do autoimplante.

6 CONCLUSÕES

Em pacientes com doença renal crônica com hiperparatireoidismo secundário, refratário ao tratamento clínico, submetidos à paratireoidectomia total com autoimplante imediato concluímos que como fatores com interferência na funcionalidade do autoimplante:

- a) Com relação número de fragmentos implantados, houve tendência a uma diferença entre os grupos 1 e 2 ($p= 0,14$);
- b) Houve tendência a uma diferença entre os grupos 1 e 2 ($p= 0,1$) no que diz respeito a histologia da glândula implantada;
- c) A frequência da hipofunção do autoimplante de paratireóide foi de 21,3 % para os critérios laboratoriais do HC-FMUSP e de 72,9 % segundo as recomendações da Fundação Nacional do Rim dos Estados Unidos da América - K/DOQI.

7 ANEXOS

Anexo A, Aprovação do Comitê de Ética, protocolo de pesquisa nº 1255/07

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 30/01/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1255/07**, intitulado: **"FATORES PREDITIVOS DA HIPOFUNÇÃO DO AUTO - IMPLANTE DE PARATIREÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS À PARATIREOIDECTOMIA TOTAL POR HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA."** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr Fábio Luis de Menezes Montenegro**

Pesquisador (a) Executante: **Médico Residente Stenio Roberto de Castro Lima Santos**

CAPPesq, 11 de Fevereiro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa**

Anexo B, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Anexo I

(Instruções para preenchimento no verso)

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

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : **FATORES PREDITIVOS DA HIPOFUNÇÃO DO AUTO - IMPLANTE DE PARATIREÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS À PARATIREOIDECTOMIA TOTAL POR HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.**

PESQUISADOR: **Dr Stenio Roberto de Castro Lima Santos**CARGO/FUNÇÃO: **Médico Residente em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP.**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **121367**UNIDADE DO HCFMUSP: **Instituto Central**.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐RISCO MÍNIMO ☒RISCO MÉDIO ☐RISCO BAIXO ☐RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :
- Julho 2007- Julho de 2008**
-

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

1. No estudo que o Sr(a) está convidado a participar pretendemos estudar fatores que possam mostrar a má função do implante de suas glândulas paratireóides retiradas de rotina no tratamento cirúrgico de sua doença. Nesse estudo vamos verificar fatores como a idade, o peso, a altura, o tempo de diálise, o tempo de transplante renal caso tenha ocorrido e medidas de sangue já realizadas de rotina no seu acompanhamento.
2. A única diferença no seu cuidado será a coleta dos exames em tempos determinados.
3. Os exames fazem parte do acompanhamento, mas antes não eram colhidos em datas definidas.
4. O risco existente é o de uma coleta de sangue na veia.
5. Nessa pesquisa poderemos identificar mais rapidamente sinais de mal funcionamento do implante e tratá-lo precocemente com implante de tecido preservado (congelado).

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O Sr(a) possui acesso em qualquer momento sobre os riscos e benefícios que podem vir dessa pesquisa
2. Em qualquer momento dessa pesquisa o Sr(a) pode pedir para não participar mais do estudo, sem nenhum prejuízo em seu atendimento e acompanhamento neste Hospital
3. Os dados relacionados ao Sr(a) serão de conhecimento apenas dos pesquisadores e serão tratados com sigilo e privacidade.

4. Dado o baixo risco da pesquisa não estão previstas indenizações.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Secretaria de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Segunda à Sexta (8:00- 16:00)- (11) 30696425.

Dr Stenio Roberto C.L.Santos – Médico Residente de Cirurgia de cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP. Demais horários: (11) 93575195.

Dr Fábio Luis de Menezes Montenegro- Médico Assistente de Cirurgia de cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP. Demais horários: 30696425

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

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

São Paulo, de de 2007

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8 REFERÊNCIAS

1. Santos RO, Arap SS, Montenegro FLM. Manejo do hiperparatireoidismo e câncer da glândula paratireóide. In: Parise O, Kowalski LP, Lehn C. *Câncer de cabeça e pescoço: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Âmbito Editores; 2008. p. 220-6.
2. Montenegro FLM, Tavares MCR, Cordeiro AC. Hiperparatireoidismo. In: Kowalski LP. *Afecções cirúrgicas do pescoço*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 261-275.
3. Montenegro FLM, Smith RB, Arap SS, Turcano R, Michaluart Jr P, Tavares MR, Cernea CR, Brandão LG, Ferraz AR, Cordeiro AC. Ensino de cirurgia das glândulas paratireóides e proposta de índice de estratificação da complexidade das operações. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. 2008;37(2):71-5.
4. Shane E. Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis and management. In: Favus MJ, organizador. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 4rd ed. Philadelphia: LippicottWilliams e Wilkins; 1999. p. 223-26.
5. Cordeiro AC, Toledo AC. Patologia cirúrgica das paratireóides. In: Raia AA, Zerbini EJ, editores. *Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Netto*. 4a ed. São Paulo: Sarvier; 1994. p. 630-634.
6. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *New England J.Med*. 2000;343(25):1863-75.

7. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008; 248(1):18-30.
8. Pastan S, Bailey J. Dialysis therapy. *N Engl J Med.* 1998; 338(20):1428-37.
9. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *AdvChron Kidney Dis.* 2007; 14(1):3-12.
10. Ittel TH, Schimitt H, Sieberth H. Hyperparathyroidism and bone loss in renal graft recipients. *Kidney Blood Press Rev.* 1997; 20(3):157-62.
11. Pedrosa AF, Moyses RMA, Custodio M, Reis LM, Jorgetti V. Atualização em nefrologia clínica: tratamento da osteodistrofia renal. *J Bras Nefrol.* 2000; 22(1):89-94.
12. Brandenburg VM, Floege J. Adinamic bone disease: bone and beyond. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 3:135-47.
13. Coburn JW. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney int.* 1993;40(Suppl):92-100.
14. HruskaKa, Teitelbaum SI. Review article: renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:166-174.
15. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J KidneyDis.* 2002; 39(6):1245-54.
16. Goodman WG. Evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial.* 2005; 18(4):296-301.

17. Gueiros JEB, Chammas MC, Gerhard R, Boilesen CFSD, Oliveira IR, Moysés RM, Jorgetti V. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitrol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):657-63.
18. Chneider R, Kolios G, Koch BM, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism-the German perspective. *Surgery*. 2010;148(6):1091-9.
19. Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JE, Neves CL, Sampaio ED, Barreto FD, Karohl C, Ribeiro MC, Moysés RM, Jorgetti V, Carvalho AB. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol*. 2011; 33(4):457-462.
20. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(Suppl):S168-71.
21. Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1960;1(7128):793-8.
22. Ogg CS. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *Br Med J*. 1967;4(5575):331-4.
23. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ. Aplastic osteodystrophy without

- aluminium: the role 'suppressed' parathyroid function. *Kidney Int.* 1993; 44(4):860-6.
24. Ljutic D, Cameron JS, Ogg CS, Turner C, Hicks JA, Owen WJ. Long-term follow-up after total parathyroidectomy without parathyroid reimplantation in chronic renal failure. *QJM.* 1994;87(11): 685-2.
 25. Montenegro FLM. *Paratireoidectomia total com ou sem autotransplante no tratamento do hiperparatireoidismo secundário* [tese]. São Paulo, Universidade de São Paulo; 2000.
 26. Packman K, Demeure MJ. Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism. *Surg. Clin. North Am.* 1995;75(3):465-82.
 27. Wells Jr SA, Christiansen C. The transplanted parathyroid gland: evaluation of cryopreservation and other environmental factors which affect its function. *Surgery.* 1974;75(1):49-55.
 28. Wells Jr SA, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery.* 1975; 78(1):34-44.
 29. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal Parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J. Surg.* 1991;15(6):745-50.
 30. Montenegro FLM, Brandão LG, Nascimento Junior CP, Santos SRCL, Ferraz AR, Arap SS, Cordeiro AC. Paratireoides supranumerárias em

- hiperparatireoidismo secundário. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. 2009;38(3):153-6.
31. Arap SS, Cordeiro AC, Brandão LG, Ferraz AR, Michaluart Junior P, Tavares MR, Jorgetti V. Hiperparatireoidismo secundário: Fatores prognósticos de recidiva atribuída ao implante após paratireoidectomia total e auto-implante. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*. 2010;39(1):19-23.
 32. Santos RO. *Autotransplante Intramuscular de tecido paratireóideo na região pré-esternal em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e terciário* [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2006.
 33. Lucca LJ, Freitas LCC. Paratireoidectomia: atualização para o nefrologista. *J BrasNefrol*. 2008;30(Supl):51-6.
 34. Caliseo CT, Santos SRCL, Nascimento Jr CP, Arap SS, Brandão LG, Montenegro FLM. Functional results of single-site parathyroid autoimplantation in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Rev Col Bras Cir*. 2011; 38(2):85-9.
 35. Montenegro FLM, Plopper C, Vanderlei FAB, Vasconcelos EC, Santos SRCL, Nascimento Junior CP, Arap SS, Cordeiro AC, Brandão LG. “Cruzeiro do Sul”: Técnica simplificada para autotransplante de paratireoide. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*. 2010;39(1):19-23.
 36. Wells Jr SA, Gunnells JC, Gutman RA, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery*. 1977; 81(1):86-90.
 37. Montenegro FLM, Custódio MR, Moysés RMA, Reis LM, Jorgetti V, Brandão LG, Cordeiro AC. Paratireoidectomia total sem autoimplante:

- Evolução laboratorial e necessidade de cálcio e vitamina D no pós-operatório. *Rev bras. cir. cabeça e pescoço*. 2009;38(3):149-52.
38. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron ClinPract*. 2009;111(2):c102-9.
 39. Dussol B, Morand P, Martinat C, Lombard E, Portugal H, Brunet P, Berland Y. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: a prospective observacional study. *Ren Fail*. 2007;29(5):579-86.
 40. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, Jorgetti V, Carvalho AB. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73(6):771-7.
 41. Massry SG, Coburn JW, Lee DB, Jowsey J, Kleeman CR. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med*. 1973;78(3):357-64.
 42. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):145-50.
 43. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(Suppl):S1-201.

44. The guideline committee of the Japanese Society for Dialysis- Therapy. Guidelines for the management of secondary hyper- parathyroidism in chronic dialysis patients. *J JpnSoc Dial Ther.* 2006;36:1435-55.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease– mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
46. Fotheringham J, Balasubramanian SP, Harrison B, Wilkie M. Post-parathyroidectomy parathyroid hormone levels: the impact on patient survival - a single-centre study in a stage 5 chronic kidney disease population. *Nephron ClinPract.* 2011;119(2):c113-20.
47. Arap SS. *Hiperparatireoidismo secundário: fatores prognósticos de recidiva atribuída ao implante após paratireoidectomia total e auto-implante [tese].* São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
48. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Censo de diálise SBN 2008.* São Paulo; 2008. [citado 14 nov. 2011]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>.
49. Moreno F, Lopezgomez JM, Sanz GD, Jofre R, Valderrabano F. Quality of life in dialysis patients. a spanish multi centric study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 (Suppl):125-9.
50. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO, Morris PJ. Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? *Q J Med.* 1991;79(288):323-32.

51. Ureña P, Basile C, Grateau G, Lacour B, Vassault A, Bourdeau A, Bourdon R, Dubost C, Zingraff J, Drüeke T. Short-term effects of parathyroidectomy on plasma biochemistry in chronic uremia. *Kidney Int.* 1989;36(1):120-6.
52. Yasunaga C, Nakamoto M, Matsuo K, Nishihara G, Yoshida T, Goya T. Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.* 1999;178(4):332-6.
53. Lacativa PGS, Patrício Filho PJM, Gonçalves MDC, Farias MLF. Indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. *Arq Bras Endocrinol metabol.* 2003;47(6):644-53.
54. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Llach F, Harrelson JM, Wells SA. Postparathyroidectomy hypocalcemia as an accurate indicator of preparathyroidectomy bone histology in the uremic patient. *Miner. Electrolyte Metab.* 1984;10(3):166-72.
55. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2393-6.
56. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G, Pecchini F, Conte F, Chiappini MG, Ferrannini M, Lagona C, Mallamace A, Manni M, DiLuca M, Sardella D, Taggi F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron.* 2001;88(2):149-55.

57. Toledo AC. Patologia cirúrgica das glândulas paratireóides. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de cabeça e pescoço*. São Paulo: Rocca; 1989. p. 623-30.
58. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Drüeke TB. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(4):1008-16.
59. Walgenbach S, Hommel G, Juninger T. Prospective study of parathyroid graft function in patients with renal hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation by measurement of the intact hormone concentrations in both antecubital veins. *Eur J Surg*. 1999;165(4): 343-50.
60. Santos SRCL, Luz HLM, De Los Santos GP, Okada LLS, Ramos DM, Brescia MEG, Lorencetti RRG, Aisawa RK, Montenegro FLMenezes. Fatores preditivos da hipofunção do autoimplante de paratireoide em pacientes submetidos à paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37(1):20-4.
61. Kovacevic B, Ignjatovic M, Zivaljevic V, Cuk V, Scepanovic M, Petrovic Z, Paunovic I. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI™ and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(3):413-20.

62. Jüppner H, Kronenberg HM. Hormônio da paratireóide. In: Murray JF, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington, D.C.: The American Society for Bone and Mineral Research; 2006.
63. Prata J, Kilav R, Naveh-Muitos T. Mecanismos de hiperparatireoidismo secundário. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F367-76.