

Responsividade paratireoideana à hipocalcemia após paratireoidectomia total com autoimplante em portadores de hiperparatireoidismo associado à doença renal crônica

Parathyroid responsiveness during hypocalcemia after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism

Autores

Patricia Dreyer¹
 Monique Nakayama Ohe¹
 Livia Marcela dos Santos¹
 Ilda Sizue Kunii¹
 Rodrigo Oliveira Santos¹
 Aluizio Barbosa de Carvalho¹
 Jose Gilberto Henriques Vieira¹

¹ Universidade Federal de São Paulo.

Data de submissão: 20/08/2015.
 Data de aprovação: 05/10/2015.

Correspondência para:

Patricia Dreyer.
 Universidade Federal de São Paulo.
 Rua Borges Lagoa, nº 1065,
 9º Andar Salas 90/91, Vila Clementino, São Paulo, SP, Brasil.
 CEP: 04038-032
 E-mail: patriciadreyer@gmail.com
 Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

DOI: 10.5935/0101-2800.20160027

RESUMO

Introdução: O hiperparatireoidismo é uma complicação frequente da doença renal crônica (DRC). A paratireoidectomia (PTX) total com autotransplante (AT) de tecido paratireoideano é uma opção terapêutica para os indivíduos que não respondem ao manejo clínico. **Objetivo:** Avaliar a resposta do tecido paratireoideano enxertado durante hipocalcemia induzida em pacientes portadores de DRC submetidos à PTX total com AT. **Métodos:** Dezoito pacientes portadores de hiperparatireoidismo associado à DRC foram submetidos à PTX total com AT de tecido paratireoideano selecionado por estereomicroscopia entre Abril e Outubro de 2008 em nosso serviço. Onze indivíduos (oito com transplante renal funcionante, 2 em diálise peritoneal e 1 em hemodiálise) apresentavam boa condição clínica e foram elegíveis para o teste. Induziu-se hipocalcemia por infusão de bicarbonato de sódio em 5 controles normais e nos pacientes 6-12 meses após a PTX. **Resultados:** A hipocalcemia determinou um aumento importante dos níveis de PTH intacto (iPTH) no grupo controle 4 minutos após a infusão de bicarbonato. Nos pacientes, houve uma redução significativa do cálcio ionizado [de $1,17 \pm 0,12$ para $1,09 \pm 0,11$ (media \pm EP) mmol/L] no 4º minuto ($p < 0,001$) ilustrando o nadir do teste. No 10º minuto não houve elevação do cálcio ionizado comparado ao 4º minuto ($p = 0,451$). Os níveis de iPTH foram de $34,8 \pm 18,6$ para $34,1 \pm 18,8$ pg/mL (valor basal semelhante ao 4º minuto $p = 0,087$) e se mantiveram no 10º minuto ($33,3 \pm 19,6$ pg/mL $p = 0,693$). **Conclusão:** Em pacientes portadores de DRC testados 6-12 meses depois da cirurgia, o enxerto de tecido paratireoideano revelou incapacidade de resposta à hipocalcemia induzida por bicarbonato sem mudança dos níveis de iPTH.

Palavras-chave: hiperparatireoidismo; hipocalcemia; hormônio paratireoide; insuficiência renal crônica; paratireoidectomia.

ABSTRACT

Introduction: Hyperparathyroidism is a frequent complication of chronic kidney disease (CKD). Total parathyroidectomy (PTX) with parathyroid tissue autotransplantation (AT) is a treatment option in those individuals that do not respond to clinical management. **Objective:** To evaluate grafted parathyroid tissue response during induced hypocalcemia among CKD patients who underwent total PTX with AT. **Methods:** Eighteen patients with renal hyperparathyroidism were submitted to total PTX with parathyroid AT selected by stereomicroscopy between April and October 2008. Eleven (eight with successful kidney transplantation, 2 in peritoneal dialysis and 1 in hemodialysis) were clinically stable and eligible for testing. Hypocalcemia was induced using sodium bicarbonate infusion in 5 healthy controls and in patients 6-12 months after surgery. **Results:** Among controls, hypocalcemia elicited a major rise in intact PTH (iPTH) levels 4 minutes after bicarbonate infusion. In patients, a significant decrease in ionized calcium concentration was observed [from 1.17 ± 0.12 to 1.09 ± 0.11 mean (\pm SE) mmol/L] in the 4th minute ($p < 0.001$) illustrating the nadir point. In the 10th minute, ionized calcium did not show a statistical increase compared to the 4th minute ($p = 0.451$). The iPTH levels ranged from 34.8 ± 18.6 to 34.1 ± 18.8 pg/mL (similar values between base line and 4th minute $p = 0.087$) and did not change in the 10th minute (33.3 ± 19.6 pg/mL $p = 0.693$). **Conclusion:** Among CKD patients tested 6-12 months after surgery, grafted parathyroid tissue revealed a blunted secretory capacity during bicarbonate induced hypocalcemia with no changes in iPTH levels

Keywords: hyperparathyroidism; hypocalcemia; parathyroid hormone; parathyroidectomy; renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo é uma frequente e grave complicação da doença renal crônica (DRC). Apesar dos avanços das terapias clínicas, o fracasso do tratamento ainda ocorre em um número significativo de pacientes com indicação de paratireoidectomia (PTX).¹ As opções de técnica cirúrgica giram em torno de PTX subtotal ou total, com ou sem autotransplante (AT) de tecido paratireoidiano.² Não há definição sobre qual é a melhor abordagem cirúrgica. A controvérsia permanece, uma vez que nem elevadas taxas de recidiva pós-operatória e tampouco presença de hiperparatireoidismo são desejadas. Quando a PTX total com AT é escolhida, é essencial realizar um exame cuidadoso das glândulas durante o procedimento para a seleção do enxerto. Para tal, pode-se utilizar um estereomicroscópio durante a cirurgia para fazer a diferenciação de áreas normotrópicas da paratireoide pela presença de células adiposas no estroma de áreas com disfunção e hiperplasia.³ O tecido paratireoidiano também pode ser criopreservado após a seleção para futuro reimplante em indivíduos que desenvolverem hiperparatireoidismo permanente.^{4,5}

Entretanto, a viabilidade do tecido preservado é reduzida em criopreservações mais prolongadas.⁶ Portanto, a avaliação da reserva secretora do enxerto através de estímulo fisiológico pode se tornar uma interessante abordagem para prever quais pacientes poderiam se beneficiar do reimplante, considerando que períodos mais curtos podem melhorar a funcionalidade dos tecidos criopreservados. Hipocalcemia aguda é o principal deflagrador da liberação de PTH em indivíduos normais.⁷

O teste com infusão de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) já foi utilizado anteriormente para induzir hipocalcemia e estimular a liberação de PTH,⁸ mas não é amplamente empregado por ser muito demorado e apresentar possíveis efeitos cardiovasculares adversos. Iwasaki *et al.* propuseram o uso de um teste com infusões de bicarbonato de sódio (BS) para induzir hipocalcemia e avaliar a reserva secretora da paratireoide em várias patologias.⁹ A justificativa do teste é que a infusão aguda de BS leva a uma elevação transitória do pH sanguíneo seguida por uma redução na concentração de cálcio ionizado que, por sua vez, estimula a liberação de PTH. Poucos estudos demonstraram a resposta funcional do tecido paratireoidiano após PTX total com AT durante a indução de hipocalcemia.¹⁰⁻¹³

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta secretora de PTH do enxerto durante hipocalcemia

induzida em pacientes com hiperparatireoidismo secundário submetidos a PTX total com AT selecionados por estereomicroscopia.

MÉTODOS

O presente estudo experimental foi realizado com um grupo de pacientes em tratamento na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM). O estudo foi conduzido segundo os princípios da Declaração de Helsinque/Diretrizes para a Boa Prática Clínica e foi aprovado pela comissão de ética da instituição (aprovação No. CEP 0354/09).

GRUPO DE CONTROLE

Cinco indivíduos hígidos (maiores de 18 anos e de ambos os sexos) domiciliados em São Paulo se ofereceram para serem estudados em hipocalcemia induzida. Nenhum estava em uso de medicação que pudesse interferir com o metabolismo do cálcio ou a secreção de PTH. Os participantes do grupo de controle foram testados antes dos pacientes para confirmar a segurança do procedimento e detectar possíveis ajustes ao protocolo. Foi obtido o consentimento informado e nenhum benefício foi oferecido aos participantes por seu papel na pesquisa.

GRUPO DE PACIENTES

Os pacientes foram acompanhados no Centro de Doenças Ósseas devido ao hiperparatireoidismo secundário. Casos de hipercalcemia persistente refratária a intervenções clínicas e/ou hiperfosfatemia persistente apesar de manejo clínico associados a sinais e sintomas tais como prurido intratável, dor óssea grave, fraturas ou risco elevado de fraturas, deformidades esqueléticas, calcificações extra-esqueléticas e/ou desenvolvimento de calcifilaxia foram encaminhados para a Unidade de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do mesmo hospital.

PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Dezoito pacientes foram submetidos a PTX total com AT para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário grave entre abril e outubro de 2008. Todos tiveram pelo menos quatro excisões de glândula paratireoide verificadas por exame intraoperatório de congelação e/ou medições de PTH no intraoperatório para confirmar a cura cirúrgica. As glândulas paratireoides removidas foram cuidadosamente examinadas por estereomicroscopia (em estereomicroscópio Leica Stereo Zoom S8 APO com ampliação de 10-80x,

Leica Microsystems GmbH- Wetzlar, Alemanha) para selecionar uma área não-nodular rica em células adiposas estromais para o implante imediato do enxerto.

O sítio escolhido para o autotransplante foi a musculatura pré-esternal, em uma única área de 1,5 cm de comprimento acima do terço superior do esterno. Cerca de 30 fragmentos de paratireoide com 2 mm³ cada foram implantados. Outros 30 fragmentos de paratireoide foram congelados a -70°C (criopreservação) em solução com 60% de RPMI ou DMEM, 30% de soro fetal bovino e 30% de DMSO (dimetilsulfóxido) para implante futuro, se necessário. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

SELEÇÃO DE PACIENTES

Os critérios de inclusão para a avaliação funcional dos enxertos de paratireoide foram: (a) qualquer sexo e idade superior a 18 anos; (b) ter sofrido PTX total com AT pela técnica e dentro do período descritos acima; (c) tempo entre teste do estudo e PTX entre seis e doze meses; e (d) aceitação para participar do estudo (consentimento informado assinado). Os critérios de exclusão foram presença de hipocalcemia na última avaliação clínica realizada entre 10 e 40 dias antes do teste e presença de manifestação clínica que exigisse internação.

PROTOCOLO DO ESTUDO: ESTIMULAÇÃO DA HIPOCALCEMIA

Todos os indivíduos foram orientados a consumir sua dieta normal e a fazer jejum por pelo menos quatro horas antes do teste do estudo. Todas as medicações, quando fosse o caso, foram mantidas com exceção de calcitriol e carbonato de cálcio, que foram suspensos no dia do teste e administrados após o procedimento. Para pacientes em hemodiálise, o teste foi realizado um dia após a sessão regular de diálise. Pacientes em diálise peritoneal foram testados antes da troca da primeira solução do dia. O experimento teve início entre oito e nove da manhã, com os participantes sentados e à temperatura ambiente.

O teste foi realizado da seguinte forma: amostras basais de sangue foram retiradas de veia periférica do membro superior canulada com catéter 20G tipo borboleta. O torniquete foi utilizado apenas durante a inserção do catéter, sendo liberado logo após sua fixação. Subsequentemente, 35 mL por área de superfície corporal (SC em m²) de solução de BS a 8,4% foi infiltrada em veia periférica do membro superior contralateral por dois minutos. A superfície corporal foi calculada pela equação: $SC(m^2) = 0,20247 \times altura(m)^{0,725} \times peso(kg)^{0,425}$ (fórmula de DuBois).

Amostras de sangue de punção venosa basal foram coletadas novamente quatro e dez minutos após o início da infusão de BS. Amostras para determinar cálcio ionizado plasmático, pH e concentração do íon bicarbonato foram colhidas com seringas de 1 mL heparinizadas para medição imediata. As amostras de sangue utilizadas na análise das concentrações plasmáticas de PTH intacto (iPTH) foram colhidas em tubos com EDTA, centrifugadas logo após o fim dos testes e congeladas a -20°C para análises subsequentes. Uma refeição rica em cálcio foi oferecida aos participantes (meia xícara de leite, 50 g de queijo e 120 mL de iogurte), que permaneceram em observação por no mínimo 30 minutos após a refeição antes de receberem alta.

ANÁLISES BIOQUÍMICAS

O cálcio ionizado plasmático foi medido por meio de um eletrodo íon-específico (AVL 9180 Eletrolyte Analyzer, EUA) com valor de referência de 1,12-1,32 mmol/L. O iPTH foi medido por meio do imunoensaio Elecsys para PTH (Elecsys 1010 System, Roche, Mannheim, Alemanha) com valor de referência de 15-65 pg/mL. Os níveis de bicarbonato (referência 23-27 mmol/L) e pH (referência 7,33-7,43) foram medidos através de ensaios automáticos padronizados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram representados na forma de médias e erros padrão (EP). Modelos ANOVA fator duplo com repetição foram utilizados na análise das diferenças inter- e intra-grupos. O coeficiente de correlação de Pearson, o teste exato de Fischer e o teste *t* de Student foram aplicados na análise das diferenças basais entre grupos. Significância estatística foi atribuída a eventos com *p*-valor < 0,05.

RESULTADOS

O grupo de controle contou com cinco indivíduos (dois homens e três mulheres) com idade média de 31,2 (intervalo de 26 a 39) anos. Os valores médios de SC e volume da infusão de BS foram 1,70 m² e 59,4 mL, respectivamente. Dados de gasometria venosa estavam disponíveis para três dos cinco indivíduos do grupo de controle (dois tiveram problemas na análise); já os valores de cálcio ionizado e iPTH estavam disponíveis para todos os cinco participantes. O valor médio (\pm EP) do pH sanguíneo ($7,41 \pm 0,02$) estava significativamente elevado após a injeção de BS ($7,46 \pm 0,03$) no quarto ($p < 0,001$) e no décimo minutos ($7,45 \pm 0,02$, $p = 0,035$).

A concentração de bicarbonato não exibiu elevação significativa nesse grupo da linha basal até o quarto minuto ($27,00 \pm 2,00$ para $29,33 \pm 1,15$ mmol/L, $p = 0,349$) ou até o décimo minuto ($29,67 \pm 0,58$ mmol/L, $p = 0,134$). Foi observada redução significativa na concentração de cálcio ionizado (de $1,23 \pm 0,05$ para $1,08 \pm 0,20$ mmol/L) no quarto minuto ($p = 0,008$), que caracterizou o nadir (redução média de 12,1% em relação ao cálcio ionizado basal).

Depois o cálcio ionizado aumentou, chegando a níveis semelhantes aos dos valores basais ($p = 0,180$) no décimo minuto ($1,21 \pm 0,03$). Em resposta à queda do cálcio ionizado, foi observado um aumento imediato e agudo nos níveis de iPTH (de $38,1 \pm 10,7$ para $116,4 \pm 33,9$ pg/mL) na amostra do quarto minuto ($p < 0,001$), seguido de queda no décimo minuto ($64,2 \pm 29,3$ pg/mL) para níveis ainda significativamente mais elevados do que os valores basais ($p < 0,001$).

Onze dos 18 pacientes submetidos a PTX total com AT entre abril e outubro de 2008 foram selecionados para o teste. O restante não satisfez os critérios clínicos ou se recusou a participar. Os 11 pacientes (oito mulheres e três homens) tinham idade média de 47,9 (intervalo, 40-62) anos e oito deles (73%) haviam sofrido transplante renal (todos os procedimentos de transplante foram realizados antes da PTX; os enxertos estavam viáveis há 4,3 anos em média).

No momento do teste, a creatinina sérica média era de 1,23 mg/dL. O período de diálise antes do transplante foi de 5,4 anos em média. Três pacientes (27%) estavam em tratamento dialítico: dois em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) e um em hemodiálise, há 5,3 anos em média. A concentração de Ca^{++} nas soluções tanto peritoneal como de hemodiálise era de 3,5 mEq/L.

A etiologia da DRC era desconhecida em todos os 11 pacientes (classificada como glomerulonefrite crônica). Calcitriol 0,25 mcg e carbonato de cálcio (CaCO_3) 500 mg estavam em uso por 64% dos pacientes (intervalo, 0,5 a 2 comprimidos de calcitriol por dia; intervalo, 1 a 2 comprimidos de CaCO_3 por dia). Os testes do estudo foram realizados entre janeiro e julho de 2009 e o tempo médio entre a cirurgia e os testes foi de 8,8 meses (intervalo, 6 a 12). A Tabela 1 contém um resumo dos dados dos pacientes.

As médias de SC e volume de infusão de BS foram semelhantes aos dos indivíduos do grupo de controle ($1,70 \text{ m}^2$; $59,6 \text{ mL}$, respectivamente). Dentre os pacientes, o pH sanguíneo ($7,35 \pm 0,03$) elevou-se significativamente após a injeção de BS ($7,46 \pm 0,05$) no quarto ($p < 0,001$) e no décimo minutos ($7,42 \pm 0,03$,

$p < 0,001$). A concentração de bicarbonato no sangue exibiu elevação significativa nesse grupo da linha basal até o quarto minuto ($26,06 \pm 3,2$ para $31,24 \pm 5,8$ mmol/L, $p = 0,003$) e até o décimo minuto ($28,8 \pm 4,39$ mmol/L, $p = 0,009$).

Foi observada redução significativa na concentração de cálcio ionizado (de $1,17 \pm 0,12$ para $1,09 \pm 0,11$ nmol/L) no quarto minuto ($p < 0,001$), ilustrando o nadir (redução média de 6,8% em relação ao cálcio ionizado basal). No décimo minuto, o cálcio ionizado não exibiu elevação estatística em comparação ao quarto minuto ($p = 0,451$) e permaneceu mais baixo que o valor basal ($p = 0,027$). O iPTH plasmático não aumentou em resposta à queda do cálcio ionizado: os níveis variaram entre $34,8 \pm 18,6$ e $34,1 \pm 18,8$ pg/mL (basal x quarto minuto, $p = 0,087$) e valores semelhantes foram mantidos no décimo minuto ($33,3 \pm 19,6$ pg/mL, $p = 0,693$).

A Figura 1 ilustra o cálcio ionizado e as respostas do iPTH ao teste em ambos os grupos. Não foi observada diferença entre pacientes transplantados e dialíticos em relação ao grau da resposta do PTH durante o período de hipocalcemia induzida.

COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO DE CONTROLE E OS PACIENTES

O pH basal estava mais elevado no grupo de controle ($p = 0,034$), mas não foi diferente entre os grupos após a injeção de BS no quarto ($p = 0,842$) e décimo ($p = 0,332$) minutos. Os valores de bicarbonato no sangue foram semelhantes entre os grupos de controle e de pacientes submetidos a PTX em todas as mensurações (Linha basal: $27,00 \pm 2,00$ x $26,06 \pm 3,2$ mmol/L, $p = 0,521$; quarto minuto: $29,33 \pm 1,15$ x $31,24 \pm 5,8$ mmol/L, $p = 0,595$; décimo minuto: $29,67 \pm 0,58$ x $28,81 \pm 4,39$ mmol/L, $p = 0,751$).

Não houve diferença nos níveis basais e de quarto minuto de cálcio ionizado entre os grupos. O cálcio ionizado no décimo minuto no grupo de PTX apresentou tendência para valores mais baixos, contudo sem significância estatística. O PTH plasmático basal foi semelhante entre os grupos, mas no quarto minuto os valores foram significativamente mais elevados e no décimo minuto ainda mais elevados no grupo de controle (Tabela 2).

EFEITOS COLATERAIS

Apesar de comuns, os efeitos colaterais foram discretos e bem tolerados. Sensação de frio no membro em que foi feita a infusão de BS foi relatada por 3/5 dos indivíduos do grupo de controle (60%) e por 5/11 dos pacientes

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS PACIENTES

Pacientes	Sexo	Tx	PTX (m/ano)	Teste (m/ano)	Calcitriol (0,25 mcg)	CaCO ₃ (500 mg)	iCa (mmol/L)	iPTH (pg/mL)
1	F	Sim	04.2008	01.2009	2	2	1,09	15,2
2	F	Não*	05.2008	02.2009	1	2	1,26	8,2
3	M	Sim	05.2008	02.2009	0	0	1,15	45,3
4	F	Sim	05.2008	02.2009	1	2	1,31	49,0
5	M	Sim	06.2008	02.2009	2	1	1,04	28,3
6	F	Sim	07.2008	03.2009	0,5	0	1,03	27,0
7	F	Sim	06.2008	03.2009	0	1	1,11	16,7
8	F	Não*	10.2008	05.2009	0	0	1,25	58,4
9	F	Sim	08.2008	06.2009	0	0	1,13	59,9
10	M	Sim	06.2008	06.2009	2	2	1,13	52,1
11	F	Não*	09.2008	07.2009	2	2	1,39	22,7

Pacientes	Sexo	Tx	PTX (m/ano)	Teste (m/ano)	Calcitriol (0,25 mcg)	CaCO ₃ (500 mg)	iCa (mmol/L)	iPTH (pg/mL)
1	F	Sim	04.2008	01.2009	2	2	1,09	15,2
2	F	Não*	05.2008	02.2009	1	2	1,26	8,2
3	M	Sim	05.2008	02.2009	0	0	1,15	45,3
4	F	Sim	05.2008	02.2009	1	2	1,31	49,0
5	M	Sim	06.2008	02.2009	2	1	1,04	28,3
6	F	Sim	07.2008	03.2009	0,5	0	1,03	27,0
7	F	Sim	06.2008	03.2009	0	1	1,11	16,7
8	F	Não*	10.2008	05.2009	0	0	1,25	58,4
9	F	Sim	08.2008	06.2009	0	0	1,13	59,9
10	M	Sim	06.2008	06.2009	2	2	1,13	52,1
11	F	Não*	09.2008	07.2009	2	2	1,39	22,7

F: Feminino; M: Masculino; Tx: Transplante; PTX: paratireoidectomia; CaCO₃: carbonato de cálcio; iCa: cálcio ionizado; PTH: paratormônio intacto; * Paciente 8 estava em hemodiálise e pacientes 2 e 11 estavam em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC).

(45,5%). Parestesia oral foi relatada por um paciente no quarto minuto e tontura ocorreu em um indivíduo do grupo de controle no décimo minuto. Todos os sintomas cessaram espontaneamente em menos de um minuto.

DISCUSSÃO

O hiperparatireoidismo secundário grave é uma manifestação clínica relativamente comum em nosso país. Segundo o Censo Brasileiro de Paratireoidectomia, a prevalência do hiperparatireoidismo grave (iPTH > 1,000 pg/mL) entre pacientes em diálise é de 10,7%, uma situação na qual a PTX é praticamente inequívoca.¹⁴ Em grau menor, a prevalência entre pacientes de transplante renal com indicação para PTX gira em torno de 3,1% segundo um estudo local.¹⁵ O manejo desses casos representa um desafio real.¹⁶

As diretrizes do KDIGO de 2009 sugerem PTX para pacientes com DRC cujo tratamento clínico tenha fracassado. A PTX, quando executada por cirurgião

especializado, de forma geral resulta em redução sustentada dos níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo. A PTX subtotal ou total com autotransplante figuram entre as possibilidades, sem evidência de superioridade entre as técnicas.¹⁷ A abordagem escolhida por nosso grupo foi a PTX total com AT intramuscular pré-esternal.

Dos 66 pacientes com hiperparatireoidismo secundário grave operados em nosso centro, recidiva dependente do enxerto foi observada em seis indivíduos (9,0%) e hipoparatiroidismo definitivo em quatro pacientes (6,0%) entre o primeiro e o quinto anos após a cirurgia, demonstrando a viabilidade e a segurança da técnica.¹⁸ Magnabosco *et al.*¹⁹ comparou as indicações e resultados de diferentes estratégias cirúrgicas para hiperparatireoidismo secundário grave através de uma revisão sistemática da literatura de janeiro de 2008 a março de 2014. A técnica ideal deve proporcionar baixas taxas de recidiva, baixo risco de hipoparatiroidismo permanente e fácil acesso à glândula durante o tratamento

Figura1. (Quadrado) cálcio ionizado médio (iCa) e (Ponto) significam variação do paratormônio (iPTH) sérico ao longo do tempo (Basal, 4 e 10 minutos) em pacientes e indivíduos do grupo de controle. Intervalo normal em cinza (iCa 1,12-1,32 mmol/L e iPTH 15-65 pg/mL).

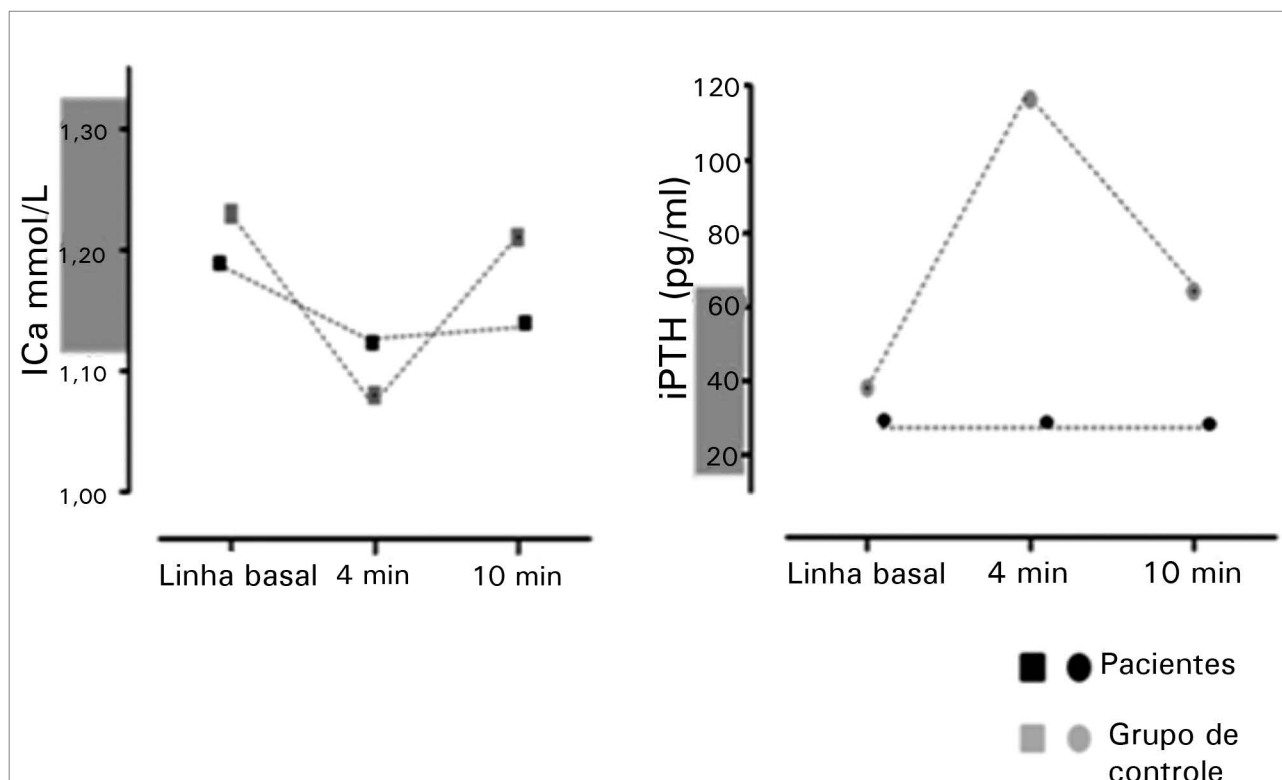


TABELA 2 COMPARAÇÃO ENTRE CÁLCIO IONIZADO (iCa) E PARATORMÔNIO (PTH) AO LONGO DO TEMPO

	Grupos		p-valor
	Pacientes (n = 11) Média (EP)	Controle (n = 5) Média (EP)	
iCa (1,12-1,32 mmol/L)			
Basal	1,17 (0,12)	1,23 (0,05)	0,275
4 min	1,09 (0,11)	1,08 (0,20)	0,916
10 min	1,11 (0,11)	1,21 (0,03)	0,064
iPTH (15-65 pg/mL)			
Basal	34,8 (18,62)	38,1 (10,71)	0,717
4 min	34,1 (18,83)	116,4 (33,91)	< 0,001
10 min	33,3 (19,64)	64,2 (29,31)	0,025

da recidiva. Dos 49 artigos selecionados, 47,0% preferiram a PTX total com AT, seguido de PTX subtotal e uma minoria de estudos que elegeram a PTX total.

Conzo *et al.*²⁰ avaliaram 40 pacientes dialíticos com hiperparatireoidismo grave candidatos a transplante renal submetidos a PTX total com AT. Para esses pacientes, os autores sugere a escolha da PTX subtotal ou total com AT. Em contraste, a PTX total sem AT deve ser reservada para indivíduos sem perspectiva de transplante renal com tempos de diálise mais longos e hiperparatireoidismo mais agressivo.

A seleção de tecidos para o autotransplante é um desafio. O critério baseado na observação macroscópica

é o procedimento de rotina na maioria dos centros. Em nosso estudo, foi utilizada a estereomicroscopia para tentar melhorar a seleção de tecido paratireoidiano para o AT.²¹ O estereomicroscópio permite a seleção de áreas normotrópicas ricas em células adiposas estromais que mantêm a capacidade de supressão do PTH na presença de altos níveis de cálcio *in vitro*.²²

Durante o teste de estímulo, observamos uma queda significativa nos níveis séricos de cálcio ionizado em ambos os grupos após a infusão de BS. Contudo, apenas os indivíduos sadios do grupo de controle apresentaram elevação acentuada dos níveis de iPTH, enquanto os 11 pacientes não manifestaram resposta. Alguns fatores

podem explicar este achado. As alterações glandulares ocorridas antes da cirurgia relacionam-se a anomalias na resposta secretora a variações nos níveis séricos de cálcio, que incluem baixa densidade de receptores da vitamina D nas células adenomatosas, expressão reduzida do receptor sensível ao cálcio extracelular, sensibilidade e sinalização.²³⁻²⁵ Curiosamente, o transplante renal não parece afetar o intervalo da resposta ao iCa ou a sensibilidade da paratireoide perante alterações no iCa um ano após o transplante.²⁶

Em nossos pacientes, o tempo entre a cirurgia e o teste do estudo foi de 8,8 meses (intervalo 6 a 12) e o sítio eleito para o autotransplante foi a musculatura pré-esternal. A natureza heterotópica do transplante e o período escolhido para a execução dos testes pode ter influenciado nossos resultados: as paratireoides são densamente inervadas por fibras nervosas simpáticas, parassimpáticas e sensoriais.²⁷

Schmitt *et al.*¹² investigaram os efeitos da PTX total com AT sobre os padrões de secreção de PTH em nove pacientes com doença renal terminal nas fases precoce (1 a 8 semanas) e tardia (15 a 33 meses) do pós-operatório. Secreção espontânea de PTH foi observada em todos os pacientes e estudos com a técnica de *clamp* de citrato e cálcio foram executados após a PTX em quatro pacientes. Os autores observaram que o modo pulsátil fisiológico da secreção de PTH ficou profundamente perturbado durante os primeiros dois meses após a cirurgia, mas que sua recuperação parcial ocorreu nos pacientes estudados no mínimo 15 meses após o procedimento.

Esse achado sugere que a reinervação autônoma do enxerto contribui para a eventual coordenação da secreção pulsátil. Por outro lado, a capacidade de modular a liberação de PTH em resposta a alterações no iCa durante os estudos de *clamp* permaneceu acentuadamente reduzida no período tardio, indicando que a reinervação funcional pode não ser capaz de corrigir a sensibilidade anômala ao cálcio.¹²

Conti-Freitas *et al.*¹³ estudaram a dinâmica da liberação de PTH nos períodos precoce (5,5 meses) e tardio (11,5 months) após PTX total com AT utilizando infusões de EDTA para induzir hipocalcemia. Os autores observaram ausência de secreção de PTH no período precoce e resposta parcial no período tardio, que pode representar uma recuperação parcial da capacidade de secretar PTH rumo a normalidade. O grau de reinervação pode ter afetado nossos resultados.

Esta possibilidade indica que a PTX subtotal pode ser vantajosa por preservar os estímulos locais do sistema nervoso no restante da paratireoide.

Especulamos, ainda, se o número de fragmentos implantados pode ter afetado nossos resultados. Santos *et al.*²⁸ tentaram selecionar fatores relacionados a hipofunção do enxerto em pacientes com hiperparatireoidismo secundário submetidos a PTX total com AT um ano após a cirurgia. Os autores avaliaram o gênero e o peso dos pacientes, seus níveis de cálcio, fósforo e PTH no pré-operatório, a quantidade de calcitriol ingerido no pós-operatório, o número de fragmentos e a histologia das glândulas implantadas. Os resultados não mostraram relação entre o número de fragmentos e a hipofunção do enxerto paratireoideano ou com os demais fatores avaliados.

Estratégias para evitar o hipoparatireoidismo incluem o reimplante de tecido paratireoideano criopreservado.²⁹ Estes pacientes também estão sob risco de desenvolver doença óssea adinâmica.³⁰ No entanto, considerando a baixa resposta do tecido paratireoideano implantado durante a hipocalcemia induzida observada nesse estudo, outras abordagens terapêuticas devem ser levadas em conta. Paratireoidectomia subtotal com manejo clínico posterior da hipercalcemia, se necessário (talvez com calcimiméticos ou outros medicamentos), pode ser uma opção.

As seguintes limitações se aplicam ao presente estudo: pequeno número de pacientes, ausência de medição de níveis séricos de vitamina D, os indivíduos do grupo de controle eram mais jovens que os pacientes (os resultados foram os mesmos mesmo após correção para idade - dado não exibido) e a taxa de mudança entre os níveis basais de cálcio e o nadir entre os diferentes grupos foi diferente (queda de 12,1% no grupo de controle e de 6,8% entre os pacientes). Essa diferença ocorreu provavelmente porque o pH basal dos pacientes era mais baixo (os pacientes eram mais acidóticos que os participantes do grupo de controle). No entanto, a hipocalcemia induzida foi significativa em ambos os grupos. Além disso, os autores incluíram tanto pacientes em diálise como transplantados no mesmo grupo para a efetuação dos testes. O motivo para tal decisão foi a ausência homogênea de resposta do PTH durante a hipocalcemia induzida em todos os participantes e o pequeno número de pacientes em diálise (três indivíduos).

CONCLUSÃO

A avaliação da capacidade secretora do tecido paratireoideiano implantado após PTX total com AT durante hipocalcemia induzida com bicarbonato revelou resposta reduzida sem mudanças nos níveis de iPTH no período de 6-12 meses após a cirurgia. Mais estudos são necessários para definir a técnica cirúrgica ideal e melhor compreender a função da paratireoide heterotópica.

REFERÊNCIAS

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.06040710>
- Moffett JM, Suliburk J. Parathyroid autotransplantation. *Endocr Pract* 2011;17:83-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.4158/EP10377.RA>
- Neyer U, Hoerandner H, Haid A, Zimmermann G, Niederle B. Total parathyroidectomy with autotransplantation in renal hyperparathyroidism: low recurrence after intra-operative tissue selection. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:625-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.4.625>
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403. PMID: 18650515 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc0803050>
- Feldman AL, Sharaf RN, Skarulis MC, Bartlett DL, Libutti SK, Weinstein LS, et al. Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: a 13-year experience. *Surgery* 1999;126:1042-8. PMID: 10598186 DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/msy.2099.101580>
- Cohen MS, Dilley WG, Wells SA Jr, Moley JF, Doherty GM, Sicard GA, et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005;138:1033-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2005.09.029>
- Chiavistelli S, Giustina A, Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Res* 2015;3:14049. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/boneres.2014.49>
- Jones KH, Fourman P. Edetic-acid test of parathyroid insufficiency. *Lancet* 1963;2:119-21.
- Iwasaki Y, Mutsuga N, Yamamori E, Kakita A, Oiso Y, Imai T, et al. Sodium bicarbonate infusion test: a new method for evaluating parathyroid function. *Endocr J* 2003;50:545-51. PMID: 14614210 DOI: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.50.545>
- Giuliani L, Carmignani G, Belgrano E, Puppo P, Repetto U, Giusti M. Parathyroid autotransplantation. *Eur Urol* 1981;7:335-9.
- Martins de Castro MC, Jorgetti V. Assessment of parathyroid hormone secretion before and after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2264-5. PMID: 10489255 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.9.2264>
- Schmitt CP, Löcken S, Mehls O, Veldhuis JD, Lehnert T, Ritz E, et al. PTH pulsatility but not calcium sensitivity is restored after total parathyroidectomy with heterotopic autotransplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:407-14. PMID: 12538741 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000043905.35268.86>
- Conti-Freitas LC, Foss-Freitas MC, Lucca LJ, da Costa JA, Mamede RC, Foss MC. Dynamics of parathyroid hormone secretion after total parathyroidectomy and autotransplantation. *World J Surg* 2009;33:1403-7. PMID: 19404704 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-009-0057-8>
- Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DM, Gueiros JE, Neves CL, Sampaio Ede A, et al. Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol* 2011;33:457-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000400011>
- 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;66:431-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000300012>
- Barreto FC, de Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2627-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2011.626768>
- 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* 2009;76:S1-30.
- Santos RO, Ohe MN, Carvalho AB, Neves MC, Kunii I, Lazaretti-Castro M, et al. Total Total parathyroidectomy with presteral intramuscular autotransplantation in renal patients: a prospective study of 66 patients. *J Osteoporos* 2012;2012:631243. PMID: 22496985 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/631243>
- Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FLM. Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário: revisão sistematizada da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:562-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003372>
- Conzo G, Della Pietra C, Tartaglia E, Gambardella C, Mauriello C, Palazzo A, et al. Long-term function of parathyroid subcutaneous autoimplantation after presumed total parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism. A clinical retrospective study. *Int J Surg* 2014;12:S165-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijss.2014.05.019>
- Ohe MN, Santos RO, Neves MC, Carvalho AB, Kunii IS, Abrahão M, et al. Autotransplant tissue selection criteria with or without stereomicroscopy in parathyroidectomy for treatment of renal hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80:318-24. PMID: 25183182 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.05.012>
- Niederle B, Hörandner H, Roka R, Woloszczuk W. Morphologic and functional studies to prevent graft-dependent recurrence in renal osteodystrophy. *Surgery* 1989;106:1043-8. PMID: 2588111
- Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328-36. PMID: 8995751 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1997.41>
- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43. PMID: 8397225 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116720>
- Martín-Salvago M, Villar-Rodríguez JL, Palma-Alvarez A, Beato-Moreno A, Galera-Davidson H. Decreased expression of calcium receptor in parathyroid tissue in patients with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. *Endocr Pathol* 2003;14:61-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/EP:14:1:61>
- Torregrosa JV, Fuster D, Duran CE, Oppenheimer F, Muxí Á, Rubello D, et al. Set point of calcium in severe secondary hyperparathyroidism is altered and does not change after successful kidney transplantation. *Endocrine* 2015;48:709-11. PMID: 24965230 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0312-0>
- Luts L, Bergenfelz A, Alumets J, Sundler F. Peptide-containing nerve fibres in normal human parathyroid glands and in human parathyroid adenomas. *Eur J Endocrinol* 1995;133:543-51. PMID: 7581983 DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1330543>
- Santos SRCL, Luz HLM, De Los Santos GP, Okada LLS, Ramos DM, Brescia MEG, et al. Predictive factors of parathyroid auto-implant hypofunction in patients with chronic kidney disease submitted to total parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2008;37:20-4.
- Schneider R, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK, Schlosser K. Cryopreservation of parathyroid tissue after parathyroid surgery for renal hyperparathyroidism: does it really make sense? *World J Surg* 2012;36:2598-604.
- Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease-bone and beyond. *NDT Plus* 2008;1:135-47.