

André Albuquerque Silveira

**Análise crítica do decaimento no nível do paratormônio
intra-operatório para prognóstico de sucesso da
paratireoidectomia no controle precoce do
hiperparatireoidismo secundário e terciário**

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes
Montenegro

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silveira, André Albuquerque

Análise crítica do decaimento no nível do paratormônio intra-operatório para prognóstico de sucesso da paratireoidectomia no controle precoce do hiperparatireoidismo secundário e terciário / André Albuquerque Silveira. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Fábio Luiz de Menezes Montenegro.

Descritores: 1.Hiperparatireoidismo
2.Insuficiência renal crônica 3.Hiperparatireoidismo secundário 4.Paratireoidectomia 5.Hormônio paratireóideo 6.Monitorização intraoperatória

USP/FM/DBD-408/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho:

Aos meu amados pais, Josenaldo Silveira e Maria Assunção, que são exemplos de ética e dedicação.

Ambos, em suas vidas profissionais e pessoais, inspiram seus pares pelos preceitos da honestidade, generosidade e razão; cativam seus semelhantes pela competência, simplicidade e paixão, despertando o melhor das pessoas diante de suas presenças;

À minha amada esposa Mariana; sem seu carinho, apoio, incentivo, paciência e humor, esta jornada não seria possível;

Aos meus irmãos: Mariana, Felipe e Daniel, que mesmo à distância me dão forças para continuar seguindo em frente.

AGRADECIMENTOS

Registro meu cortês e singelo agradecimento aos pacientes, razão da missão da ciência médica. Os tratamentos oferecidos para alívio dos seus dissabores proporcionaram dados que efetivamente permitiram o êxito da pesquisa.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco pela incitação à curiosidade através do programa de Iniciação Científica, sendo o órgão responsável pela meu começo na pesquisa, ainda quando discente.

Ao Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsável pela minha formação na especialidade; dotou-me dos conhecimentos técnicos e científicos requeridos para o exercício da atividade médica referente às patologias do segmento da cabeça e pescoço; engajou-me nas boas práticas perante o paciente e a sociedade; fomentou-me crescimento pessoal, por moldar meu caráter profissional.

Ao Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela excelência e humanidade da assistência oferecida aos pacientes com doença renal crônica.

Sou respeitosamente grato ao meu orientador, Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro, pelo generoso convite feito para ingressar no programa da pós-graduação, sob sua tutoria. Reconhecido perante seus pares como líder no conhecimento e na pesquisa sobre patologias das glândulas paratireoides, sua *expertise* proporcionou contribuições incomensuráveis no planejamento, desenvolvimento e finalização da presente pesquisa. Transcrevo publicamente as palavras do Prof. Dr. Sérgio Arap sobre o que defini o Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro: *"Líder nato, pela capacidade de influenciar pelo exemplo, pela iniciativa, pela integridade, disponibilidade de ajudar, pelo controle, pela adaptabilidade e pelo senso de justiça"*.

Ao Dr. Climério Pereira do Nascimento Junior pelas conversas francas e amigáveis sobre o processo da pesquisa científica.

À Dra. Marília D'Elboux Guimarães Brescia e Dra. Monique Nakayama Ohe pelas inestimáveis sugestões durante o exame de qualificação da tese.

À Dra. Patricia Taschner Goldenstein e Prof. Dr. Sérgio Samir Arap pelos valiosos comentários que serviram para o aperfeiçoamento do conteúdo da presente tese.

Ao Dr. Ricardo Vieira Santos pela saudável amizade e convívio profissional diário.

Ao Dr. Ademar Benévolo e Dr. Ary Serrano pela dedicação, militância e desenvolvimento da cirurgia de cabeça e pescoço no estado da Paraíba. Tê-los como colegas de profissão, no Hospital Universitário da Universidade Federal da Paraíba, muito me honra.

Ao Prof. Dr. Nivaldo Alonso, pelos ensinamentos fundamentais na minha formação na área de atuação da Cirurgia Crânio-maxilo-facial.

Ao colega estatístico Emídio Cavalcanti de Albuquerque, pela pronta disponibilidade em ajudar, mesmo diante da adversidade.

À Sra. Eliane Falconi, pela seriedade e ajuda com o cumprimento dos prazos e formalidades.

"... um dia é preciso parar de sonhar, tirar os planos das gavetas e, de algum modo, começar... um homem precisa viajar. Por sua conta, não por meio de histórias, imagens, livros ou TV. Precisa viajar por si, com seus olhos e pés, para entender o que é seu. Para um dia plantar as suas árvores e dar-lhes valor. Conhecer o frio para desfrutar o calor. E o oposto. Sentir a distância e o desabrigo para estar bem sob o próprio teto. Um homem precisa viajar para lugares que não conhece para quebrar essa arrogância que nos faz ver o mundo como o imaginamos, e não simplesmente como é ou pode ser; que nos faz professores e doutores do que não vimos, quando deveríamos ser alunos, e simplesmente ir ver... Descobri como é bom chegar quando se tem paciência. E para se chegar, onde quer que seja, aprendi que não é preciso dominar a força, mas a razão. É preciso, antes de mais nada, querer."

(Amyr Klink)

Esta tese obedece:

Recomendações do Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo, segundo o 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.

As normas de referências bibliográficas adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	19
3 MÉTODOS	20
3.1 Desenho do estudo e constituição da casuística.....	20
3.2 Critérios de inclusão	21
3.3 Critérios de exclusão	21
3.4 Sistematizações	21
3.4.1 Descrição da rotina assistencial	21
3.4.1.1 Dosagem do PTH rápido intra-operatório no HC-FMUSP	21
3.4.1.2 Sistemática operatória no hiperparatireoidismo renal no HC-FMUSP	22
3.4.1.3 Interpretação das medidas do PTH rápido intra-operatório	25
3.4.1.4 Escolha do tipo de operação	26
3.4.1.5 Acompanhamento dos pacientes	26
3.4.2 Dados coletados	26
3.4.2.1 Perfil epidemiológico	26
3.4.2.2 Dados bioquímicos no pré- e pós-operatórios	27
3.4.2.3 Intra-operatório	28
3.4.3 Seguimento pós-operatório	29
3.5 Análise estatística	30
4 RESULTADOS.....	32
4.1 Resultados descritivos relativos a casuística	32
4.2 Resultados descritivos e análise dos parâmetros laboratoriais pré-operatórios...33	
4.3 Resultados descritivos e análise relativos aos desfecho terapêutico	34
4.4 Resultados descritivos e análise relativos ao decaimento do nível sérico do paratormônio rápido intra-operatório	35

4.4.1 Medidas basais iniciais (BP, BC, PRE) antes da PTx	35
4.4.2 Medidas seriadas do PTH rápido durante a PTx, em valor absoluto	36
4.4.3 Decaimento porcentual do PTH rápido durante a PTx	44
4.5 Resultados relativos a análise do decaimento do nível sérico do PTH rápido intra-operatório, quando o influenciou na tática cirúrgica	52
4.6 Resultados descritivos e análise dos parâmetros laboratoriais pós-operatório.....	56
4.7 Acurácia da monitorização do PTH rápido intra-operatório	63
5 DISCUSSÃO.....	67
5.1 Discussão sobre o PTHr no HPTr	67
5.1.1 Discussão referente ao comportamento do PTHr de acordo com o diagnóstico	69
5.1.2 Discussão referente ao comportamento do PTHr de acordo com a modalidade de operação	72
5.2 Discussão a respeito do recurso diagnóstico do PTHr	75
5.3 Discussão relativa à acurácia do método.....	81
5.4 Discussão relativa ao impacto do PTHr nas tomadas de decisões intra- operatórias	85
5.5 Discussão relativa à evolução bioquímica após PTx	95
5.5.1 Evolução bioquímica após PTx de acordo com o diagnóstico	95
5.5.2 Evolução bioquímica após PTx de acordo com a modalidade de operação.....	97
5.6 Limitações e perspectivas	100
6 CONCLUSÕES.....	102
7 ANEXOS	103
7.1 Anexo A	103
7.2 Anexo B	104
7.3 Anexo C	105
7.4 Anexo D	107
7.5 Anexo E	110
7.6 Anexo F	111
8 REFERÊNCIAS	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BC	Basal Central
BP	Basal Periférico
C-terminal	carboxi-terminal com os últimos 50 aminoácidos da molécula do paratormônio
Ca	cálcio
Cai	cálcio iônico
CaT	cálcio total
CaSR	receptor sensível ao cálcio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cr	creatinina plasmática
Clcr	Depuração de creatinina
DMO-DRC	Distúrbio Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica
dp	desvio padrão
DRC	doença renal crônica
<i>et al.</i>	e outros
FA	fosfatase alcalina
FGF-23	fator de crescimento fibroblástico 23
GP-DCCP	Grupo de Doenças das Paratireoides e Congênitas da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMED	Sistema de prontuário eletrônico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPT	hiperparatireoidismo
HPTp	hiperparatireoidismo primário
HPTr	hiperparatireoidismo renal
HPTrd	hiperparatireoidismo renal paciente dialítico
HPTrt	hiperparatireoidismo renal pós-transplante renal
HPTs	hiperparatireoidismo secundário
HPTt	hiperparatireoidismo terciário
IRM	imuno-radiométrico
IQLM	imunoquimioluminométrico
KDIGO	Acrônimo de <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	Acrônimo de <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
n	número de pacientes da amostra
N-terminal	amino-terminal com os primeiros 34 aminoácidos da molécula do paratormônio
p	nível descritivo do teste
P	fósforo
PO ₄	fosfato
PRE	Pré-retirada
PTH	paratormônio
PTH(1-84)	molécula inteira do paratormônio composta por cadeia de 84 aminoácidos

PTHi	paratormônio intacto
PTHir	teste rápido da molécula intacta do paratormônio
PTHr	paratormônio rápido
PTHrio	paratormônio rápido intra-operatório
PTx	paratireoidectomia
PTxS	paratireoidectomia subtotal
PTxT	paratireoidectomia total
PTxT AE	paratireoidectomia total com autoenxerto
PTxT AE-45	Paratireoidectomia Total com Autoenxerto de 45 fragmentos
PTxT AE-95	Paratireoidectomia Total com Autoenxerto de 90 fragmentos
Q1 - Q3	Intervalo interquartil
Receptor	Receptor do hormônio da paratireoide/peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide
PTH/PTHrP	
Vit-D	25 hidroxivitamina D
vr	valores de referência
1,25 (OH) ₂ D	1,25-di-hidroxi-vitamina D

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
h	hora
mg/dL	miligrama por decilitro
min	minuto(s)
mm ²	milímetro quadrado
mm ³	milímetro cúbico
ng/mL	nanograma por mililitro
pg/mL	picograma por mililitro
®	marca registrada
U/L	Unidade Internacional por litro
VI	seis
<i>VS</i>	<i>versus</i>
x	vezes (multiplicado por)
=	igual
≥	maior ou igual a
>	maior que
<	menor que
±	mais ou menos
%	porcentual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Revisão da literatura sobre os critérios intra-operatório de queda do PTH rápido, preditores de cura ou eficácia da cirurgia, após paratireoidectomia no paciente com hiperparatireoidismo renal.....	16
Tabela 2 - Revisão da literatura sobre a casuística utilizada pelos autores que estudaram a monitorização do PTH rápido intra-operatório, na paratireoidectomia do paciente com hiperparatireoidismo renal.....	17
Tabela 3 - Revisão da literatura sobre os momentos de dosagem do PTH rápido intra-operatório, na paratireoidectomia do paciente com hiperparatireoidismo renal.....	18
Tabela 4 - Dados laboratoriais pré-operatório.....	33
Tabela 5 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra basal coletada, de acordo com o diagnóstico, em valor absoluto.....	36
Tabela 6 - Comparação dos pacientes dialíticos com transplantados sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para dada amostra coletada durante paratireoidectomia, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL).....	37
Tabela 7 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra coletada durante paratireoidectomia com desfecho falha, em valor absoluto (pg/mL).....	39
Tabela 8 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para cada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes dialíticos, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL).....	40
Tabela 9 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para cada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes dialíticos, com desfecho falha, em valor absoluto (pg/mL).....	41
Tabela 10 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para dada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes transplantados, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL).....	42
Tabela 11 - Decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, nos pacientes dialíticos, referente ao <i>status</i> seguimento.....	44
Tabela 12 - Decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, nos pacientes transplantados, referente ao <i>status</i> seguimento.....	45

Tabela 13 - Comparação do grupo dialítico com transplantado sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, quando desfecho sucesso...	45
Tabela 14 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes dialíticos, quando desfecho sucesso.....	46
Tabela 15 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes transplantados, quando desfecho sucesso.....	47
Tabela 16 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes dialíticos, quando desfecho falha.....	49
Tabela 17 - Correlação entre creatinina sérica e clearance de creatinina com os níveis do PTH rápido intra-operatório em valor absoluto (pg/mL), durante paratireoidectomia, nos pacientes transplantados, quando desfecho sucesso.....	51
Tabela 18 - Correlação entre creatinina sérica e clearance de creatinina com o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, pacientes transplantados, quando desfecho sucesso.....	51
Tabela 19 - Perfil da monitorização do PTH rápido intra-operatório, para cada amostra coletada durante a paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr, em valor absoluto (pg/mL).....	53
Tabela 20 - Perfil da monitorização do PTH rápido intra-operatório, sobre o decaimento percentual (%) para cada amostra basal, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr.....	53
Tabela 21 - Características do decaimento percentual (%) para a amostra basal central, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr.....	54
Tabela 22 - Comparação do Grupo Dialítico com Transplantado referente ao perfil laboratorial pós-operatório, quando sucesso da paratireoidectomia.....	56
Tabela 23 - Comparação do Sucesso com Falha referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes dialítico.....	57

Tabela 24 - Comparação do Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes dialíticos, quando sucesso da paratireoidectomia.....	58
Tabela 25 - Comparação da Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes transplantados, quando sucesso da paratireoidectomia.....	59
Tabela 26 - Comparação dos níveis pós-operatório de PTH de acordo com o número de fragmentos enxertados, nos pacientes dialíticos, quando sucesso da paratireoidectomia.....	60
Tabela 27 - Comparação do enxerto de paratireoide com 30 ou 45 fragmentos com 90, referente ao perfil laboratorial no pós-operatório, dos pacientes grupo HPTrd, quando sucesso da paratireoidectomia.....	61
Tabela 28 - Comparação da função renal pré- com a pós-operatória, após controle cirúrgico do hiperparatireoidismo, grupo HPTrt.....	62
Tabela 29 - Tabela de Contingência.....	63
Tabela 30 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para todos os pacientes.....	64
Tabela 31 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para pacientes dialíticos.....	65
Tabela 32 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para pacientes transplantados.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Regulação da síntese e secreção do hormônio da paratireoide.....	2
Figura 2 - Evolução patológica do tecido paratireoideo na DRC.....	4
Figura 3 - Estrutura da molécula do paratormônio e seus fragmentos.....	9
Figura 4 - Estrutura da molécula do paratormônio, fragmentos e ensaio laboratorial correspondente.....	13
Figura 5 - Diferença dos anticorpos de detecção contra o N-terminal entre ensaios laboratoriais do PTH de 2° e 3° gerações.....	13
Figura 6 - Localização das glândulas paratireoides no compartimento central do pescoço.....	23
Figura 7 - Exemplo de ressecção de paratireoides de localização tópica (habitual)....	23
Figura 8 - Exemplo de PTxT AE.....	24
Figura 9 - Fragmentos de 2x1x1mm ³ utilizados para o enxerto heterotópico.....	25
Figura 10 - Diagrama da distribuição dos pacientes em relação ao diagnóstico pré-operatório, cirurgia realizada e desfecho terapêutico (S = sucesso vs F = falha).....	35
Figura A ₁ - Regulação da secreção de PTH pelo Cai e possível papel confundidor da PTH (7-84).....	103
Figura A ₂ - Rosalyn Yalow.....	104

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Perfil dos exames laboratoriais da divisão de laboratório central do HC-FMUSP.....	27
Quadro 2 - Classificação da Taxa de Filtração Glomerular.....	28
Quadro 3 - Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral para pacientes com doença renal crônica estágio 5.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra basal coletada, de acordo com o diagnóstico, em valor absoluto.....36
- Gráfico 2 - Perfil da evolução do PTH no intra- e pós-operatório de pacientes dialíticos e transplantados, submetidos à paratireoidectomia, com desfecho sucesso, medianas em valor absoluto (pg/mL).....38
- Gráfico 3 - Comparação entre pacientes dialíticos com desfecho terapêutico diferentes, sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para dada amostra coletada durante paratireoidectomia, em valor absoluto (pg/mL).....39
- Gráfico 4 - Comparação do desfecho sucesso com falha para cada modalidade de operação, sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para amostras coletadas após exérese das paratireoides, nos pacientes dialíticos, em valor absoluto (pg/mL).....41
- Gráfico 5 - Comparação entre modalidades cirúrgicas sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para cada amostra coletada após paratireoidectomia, quando desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL).....43
- Gráfico 6 - Comparação entre as técnicas cirúrgicas sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para a amostra basal central, quando desfecho sucesso.....48
- Gráfico 7 - Comparação do desfecho sucesso com falha para cada modalidade de operação, sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 15 minutos, para cada amostra basal, nos pacientes dialíticos.....50
- Gráfico 8 - Estudo da curva do PTHr intra-operatório nos pacientes que tiveram conduta cirúrgica influenciada pela análise do PTHr, e de acordo com queda de 80%.....55
- Gráfico 9 - Comparação do Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente aos níveis sérico de PTH intra- e pós-operatório, quando desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL).....60
- Gráfico 10 - Evolução da função renal após controle cirúrgico do hiperparatireoidismo.....62

RESUMO

Silveira AA. *Análise crítica do decaimento no nível do paratormônio intra-operatório para prognóstico de sucesso da paratireoidectomia no controle precoce do hiperparatireoidismo secundário e terciário* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A monitorização do paratormônio rápido (PTHr) é padrão no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário, para garantir a retirada da paratireoide doente e preservação das saudáveis. Sua utilidade no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica é controversa. Esse estudo tem como objetivo verificar: 1) se a medida PTHr auxilia na predição do resultado cirúrgico precoce; 2) se existem diferenças de comportamento do PTHr entre pacientes dialíticos e transplantados; 3) se existem diferenças de comportamento do PTHr entre modalidades de operações distintas; 4) a acurácia do método em prever controle do hiperparatireoidismo renal. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo de coorte retrospectiva e prospectiva observacional, de pacientes com diagnóstico de HPTHr, dialítico ou persistência após transplante renal, submetidos a paratireoidectomia total ou subtotal em único centro, no período de 2011 a 2016. Durante a cirurgia, realizamos coletas seriadas do PTHr, sendo três dessas amostras antes da exérese das glândulas paratireoides (basal periférico, basal central e pré-retirada), e duas após ressecção (10 min e 15 min). O critério de queda porcentual igual ou maior a 80% do maior valor entre as amostras basais, em 10 minutos, foi arbitrado preditor de êxito intra-operatório. Os pacientes foram seguidos durante intervalos regulares (15 dias, 3, 6 e 12 meses). Foram divididos em dois grupos (sucesso e falha da operação) de acordo com o controle dos níveis de PTH, cálcio e fósforo conforme consensos internacionais, ao término do seguimento de 1 ano. **RESULTADOS:** Duzentos e vinte e oito pacientes foram elegíveis, sendo 186 (81,6%) dialíticos e 42 (18,4%) transplantados. A paratireoidectomia alcançou sucesso em 92,1% (210/228) e falha em 7,9% (18/228) dos pacientes, sem diferenças de resultados entre grupos de diagnósticos diferentes e/ou tipos de operações distintas. O principal motivo de falha foi presença de glândula supranumerária, em 61,1% dos casos (11/18). A amostra basal central (BC) representou o real maior valor basal do PTHr para ambos os diagnósticos, porém com maior chance de picos do PTHr na amostra pré-retirada (PRE) nos pacientes transplantados. Após remoção da massa de tecido paratireoide doente, os níveis de PTHr foram menores em 10 minutos quando comparados com as amostras basais (resultado estatisticamente significativo) para todos diagnósticos, tipos de operações e desfechos terapêuticos. No grupo sucesso, houve diferença estatisticamente significativa, entre as medidas de 10 e 15 minutos entre si, com valores menores em 15 minutos, enquanto que no grupo falha, sem distinção de 10 e 15 minutos entre si e com valores médios maiores em 15 min. Os valores do PTHr foram maiores no paciente dialítico quando comparados com transplantado, em todas as amostras ($p < 0,001$). No grupo sucesso, os pacientes dialíticos e transplantados, e os pacientes dialíticos submetidos a exérese total e subtotal apresentaram porcentual de queda do PTHr semelhantes em 10 e 15 minutos para as amostras BC e PRE; o paciente transplantado obteve decaimentos porcentuais menores quando houve ressecção subtotal. O grupo falha apresentou queda porcentual nitidamente menor e com significância estatística ($p < 0,001$), para todas amostras basais e em qualquer momento, quando comparado ao grupo sucesso. A função renal pré-operatória dos transplantados não influenciou a cinética de decaimento do PTHr (não teve

correlação, $p=0,09$). A monitorização do PTHr influenciou a conduta cirúrgica em 7% (16/228) da casuística; o principal motivo foi a ocorrência de localização ectópica de umas das quatro paratireoídes, responsável por 75% (12/16) dos casos. A paratireoidectomia bem sucedida exibiu impacto negativo na função do enxerto renal no pós-operatório, porém com posterior recuperação ao término de 1 ano. O método da dosagem do PTHr com o critério de 80% de queda, apresentou acurácia de 87%, sensibilidade de 88% e especificidade de 67% para a amostra BC em 15 minutos, e melhor especificidade (74%) na amostra PRE em 10 min. **CONCLUSÕES:** Em pacientes com hiperparatireoidismo renal, uso de medidas intra-operatórias do PTHr apresenta alta sensibilidade para indicar o sucesso da operação quando há redução de 80% dos valores iniciais. Apesar de valores absolutos diferentes, as taxas de redução desse hormônio após uma paratireoidectomia bem sucedida não são significativamente diferentes em pacientes dialíticos e transplantados, em operação total com auto-enxerto ou subtotal, com efetiva queda em 10 minutos de amostragem. A utilização de uma medida adicional 15 minutos após a retirada das glândulas aumenta a acurácia do método. A medida intra-operatória do PTHr pode auxiliar na tomada de decisões durante a operação desses pacientes.

Descritores: hiperparatireoidismo; insuficiência renal crônica; hiperparatireoidismo secundário; paratireoidectomia; hormônio paratireoideo; monitorização intra-operatória.

ABSTRACT

Silveira AA. *Critical analysis of the decrease in the level of intraoperative parathyroid hormone for the prognosis of successful parathyroidectomy in the early control of secondary and tertiary hyperparathyroidism* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Rapid Parathyroid Monitoring (rPTH) is standard in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism, to ensure the excision of the diseased parathyroid and preservation of healthy parathyroid glands. Its usefulness in the surgical treatment of hyperparathyroidism secondary to chronic kidney disease is controversial. This study aims to verify: 1) whether the rPTH measure assists in the prediction of the early surgical outcome; 2) whether there are differences in rPTH pattern between dialytic and transplanted patients; 3) if there are differences in the decay of the rPTH between different operations modalities; 4) the accuracy of the method in predicting control of renal hyperparathyroidism. **METHODS:** This is a retrospective and prospective observational cohort study of patients with a diagnosis of PTH, dialysis or persistence after renal transplantation, who underwent total or subtotal parathyroidectomy in a single center from 2011 to 2016. During surgery, we performed serial samples of the rPTH, three of these were before excision of the parathyroid glands (peripheral basal, central basal and pre-withdrawal), and two after resection (10 min and 15 min). The criterion of percentage drop equal to or greater than 80% of the highest value of the basal samples, in 10 minutes, was arbitrated predictor of intraoperative success. Patients were followed at regular intervals (15 days, 3, 6 and 12 months). They were divided into two groups (success and failure of the operation) according to the control of the levels of PTH, calcium and phosphorus according to international consensus, at the end of the 1 year follow-up. **RESULTS:** Two hundred and twenty-eight patients were eligible, being 186 (81.6%) dialytic and 42 (18.4%) transplanted. Parathyroidectomy achieved success in 92.1% (210/228) and failure in 7.9% (18/228) of the patients, with no differences in results between groups of different diagnoses and/or different types of operations. The main reason for failure was the presence of supernumerary glands, 61.1% of the cases (11/18). The central basal (CB) sample represented the actual higher baseline PTHr for both diagnoses, but with a higher chance of rPTH peaks in the pre-withdrawal sample (PRE) in the transplanted patients. After removal of the diseased parathyroid tissue mass, rPTH levels were lower in 10 minutes compared to baseline (statistically significant) for all diagnoses, types of operations and therapeutic outcomes. In the success group, there was a statistically significant difference between the 10 and 15 minutes measurements, with smaller values in 15 minutes, while in the failure group, there was no distinction of 10 and 15 minutes between them and with mean values greater in 15 min. The rPTH values were higher in the dialytic patient when compared to transplanted in all samples ($p < 0.001$). In the success group, dialytic and transplanted patients, and dialytic patients submitted to total and subtotal excision, presented similar percent drop in rPTH at 10 and 15 minutes for CB and PRE samples; the transplanted patient had lower percentage decreases when subtotal resection. The failure group had a significantly lower percentage drop and with statistical significance ($p < 0.001$), for all baseline and at any time, when compared to the success group. The preoperative renal function of the transplanted patients did not influence the kinetics of rPTH decay (had no correlation, $p = 0.09$). The rPTH monitoring influenced the surgical management in 7% (16/228) of the series; the main reason was

the occurrence of ectopic localization of one of the four parathyroid glands, responsible for 75% (12/16) of the cases. In transplanted patients, successful parathyroidectomy had a negative impact on renal graft function in the postoperative period, but with a subsequent recovery at the end of 1 year. The rPTH dosage method with the 80% drop criterion showed an accuracy of 87%, a sensitivity of 88% and specificity of 67% for the CB sample in 15 minutes and a better specificity (74%) in the PRE sample in 10 min. **CONCLUSION:** In patients with renal hyperparathyroidism, the use of intraoperative measurements of rPTH has a high sensitivity to indicate the success of the operation when there is a reduction of 80% of the initial values. In spite of different absolute values, the rates of reduction of this hormone after successful parathyroidectomy are not significantly different in dialytic and transplant patients, in total autograft or subtotal operation, with an effective drop in 10 minutes of sampling. The use of an additional measurement 15 minutes after removal of the glands increases the accuracy of the method. The intraoperative measurement of rPTH may aid in decision making during the operation of these patients.

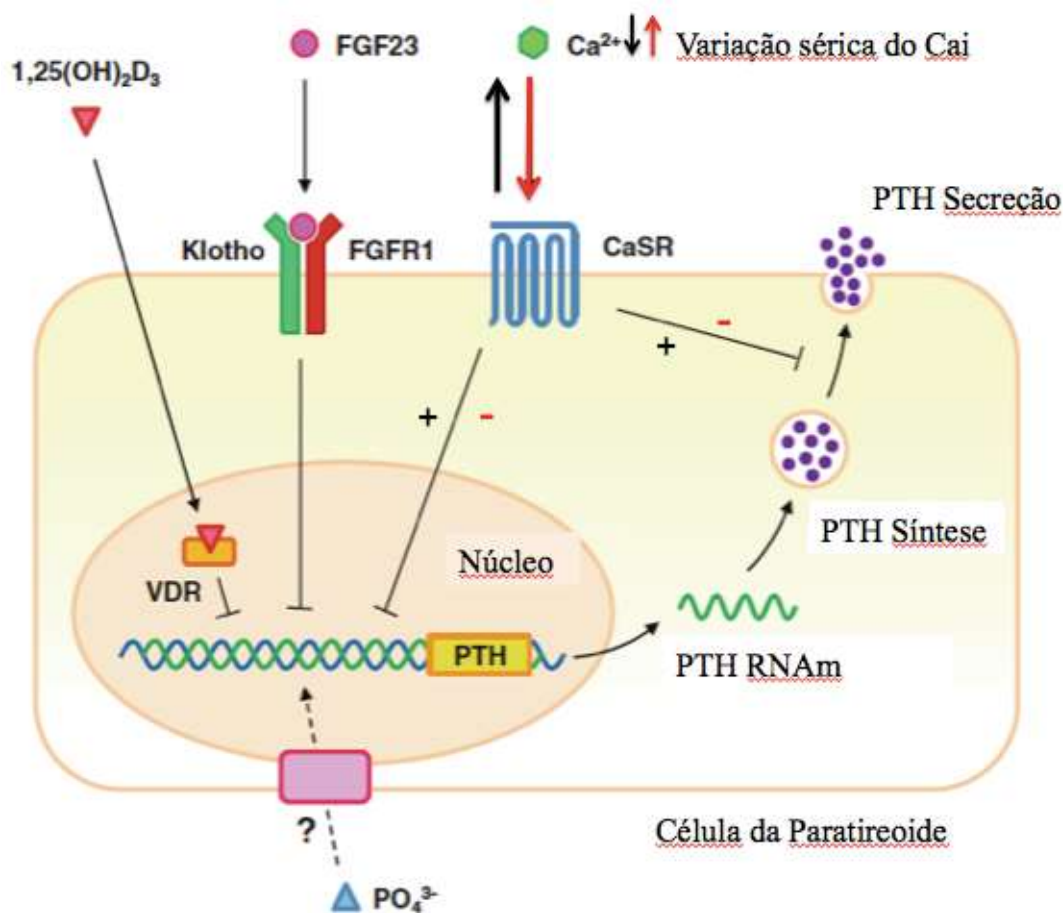
Descriptors: hyperparathyroidism; renal insufficiency, chronic; hyperparathyroidism, secondary; parathyroidectomy; parathyroid hormone; monitoring, intraoperative.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidades da estrutura ou função renal presentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde⁽¹⁾. Representa problema de saúde pública, com prevalência estimada de 8-16% na população mundial⁽²⁾. Há uma incidência e prevalência crescentes de pacientes com insuficiência renal que necessitam de terapia de reposição⁽³⁾ e, a medida que a função renal declina, ocorre deterioração progressiva na homeostase mineral, com alterações das concentrações séricas de fósforo, cálcio e níveis circulantes de hormônios, entre eles, o paratormônio (PTH).

O PTH, que é produzido pelas glândulas paratireoides, desempenha papel central na homeostasia mineral, tendo como função primária a manutenção do nível extracelular do cálcio (Ca) dentro de uma faixa estreita de normalidade. Diante da queda do cálcio sérico, o PTH atua diretamente no osso e rim para aumentar o efluxo e a reabsorção tubular de cálcio, respectivamente, e indiretamente no trato gastrointestinal aumentando absorção de cálcio mediante fomento a produção renal de 1,25-di-hidroxi-vitamina D [1,25 (OH)₂D]. A 1,25 (OH)₂D é a forma ativa da vitamina-D, sintetizada no túbulo renal proximal por intermédio da ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, a qual tem ação estimulada pelo PTH. O PTH também aumenta a excreção renal de fosfato⁽⁴⁾. Além do níveis extracelulares de Ca e fósforo (P), a secreção do PTH é ainda regulada pela 1,25 (OH)₂D e pelo fator de crescimento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*, FGF-23), ambos inibindo a síntese de PTH, através de ligação com receptores específicos presentes na célula da paratireoide^(5,6) (Figura 1).

O FGF-23 é uma proteína da família dos fatores de crescimento dos fibroblastos, secretado principalmente pelos osteócitos e osteoblastos⁽⁷⁾. Essa proteína é considerada uma fosfatonina e atua no rim para induzir a excreção urinária de fosfato e suprime a produção renal de 1,25 (OH)₂D⁽⁸⁾. Doenças que cursam com aumento de FGF-23 se caracterizam por hipofosfatemia, diminuição da produção de calcitriol e osteomalácia⁽⁹⁾.



FONTE: Adaptado de Komaba *et al.*, 2011 ⁽⁴⁾

Figura 1 - Regulação da síntese e secreção do hormônio da paratireoide. A secreção de PTH é estritamente regulado pelo cálcio ionizado extracelular (Ca_i) através do receptor sensível ao cálcio (*calcium-sensing receptor*, CaSR) nas células da paratireoide. A sinalização via CaSR também afeta a transcrição do gene pré-pró PTH e a subsequente síntese de PTH RNAm. Outro importante regulador da PTH é a 1,25 (OH)₂D, que inibe a síntese de RNAm do PTH pela ligação ao receptor da vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR) no tecido da paratireoide. O FGF-23 também age na paratireoide através de seu receptor 1 Klotho-FGF (*klotho-fibroblast growth factor receptors 1*, FGFR1) e, com isso, diminui a síntese e a secreção de PTH. O fosfato (PO_4^{3-}) também atua diretamente sobre a paratireoide para promover a secreção de PTH, embora os mecanismos sensoriais ainda não tenham sido identificados⁽⁴⁾

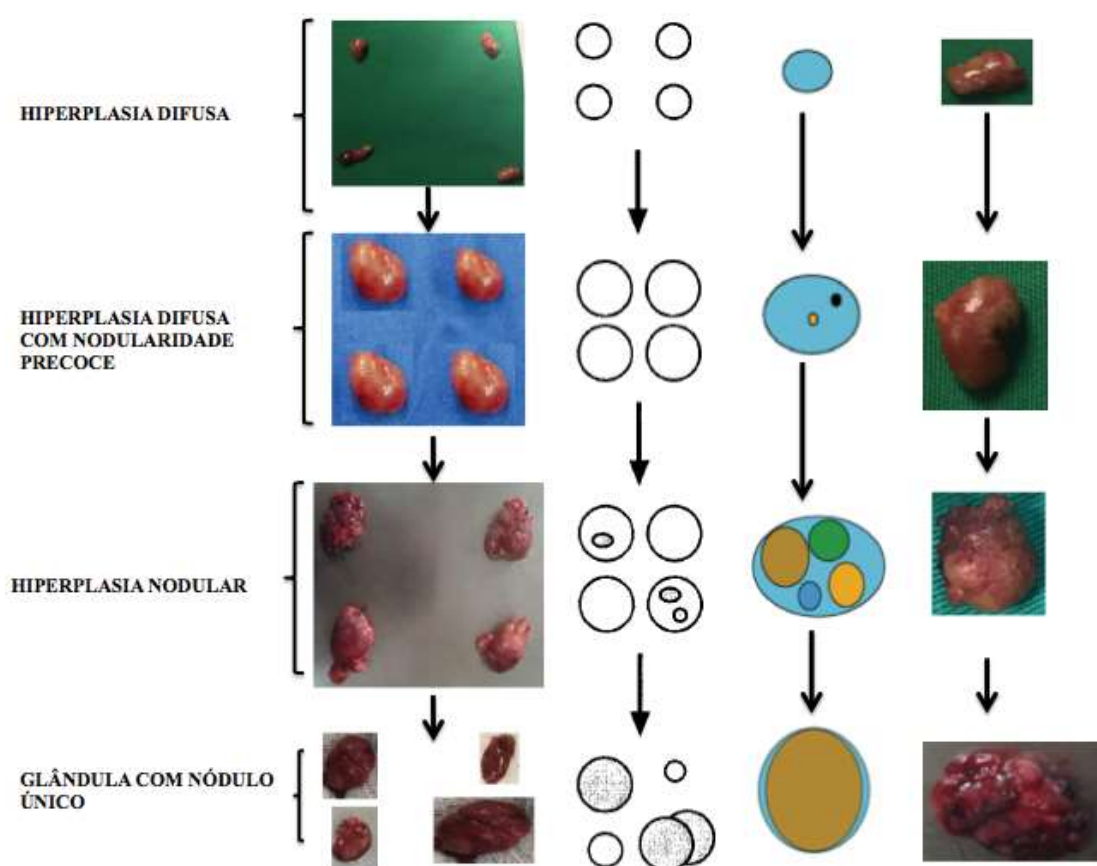
No estágio inicial da DRC, a capacidade dos rins de excretar apropriadamente sobrecarga de fosfato e realizar o metabolismo de 1,25 (OH)₂D estão diminuídos. Diante da sobrecarga de P e da diminuição da absorção intestinal de Ca,

as glândulas paratireoides aumentam a síntese e secreção do PTH como mecanismo de compensação fisiológica, em tentativa de conservar normais os níveis séricos de cálcio, fósforo e 1,25 (OH)₂D. O FGF-23 conjuntamente aumenta de maneira paulatina à medida que a função renal diminui, presumivelmente como uma resposta fisiológica apropriada para manter o balanço de fosfato neutro, promovendo a excreção de fosfato urinário. Com a piora gradativa da função renal, os rins falham em manter uma resposta adequada fosfatúrica e de normocalcemia e, associado à supressão da 1,25 (OH)₂D pelo FGF-23, verifica-se níveis cada vez mais elevados de PTH. Em geral, a secreção de PTH aumenta progressivamente à medida que a função renal diminui; este fenômeno é referido como hiperparatireoidismo secundário (HPTs) à DRC ou hiperparatireoidismo renal (HPTr)^(4, 10).

O HPTr é uma complicação comum da DRC que se caracteriza por níveis persistentemente elevados do PTH e alterações morfológicas das glândulas paratireoides. A proliferação celular da paratireoide, ou seja, sua hiperplasia, desenvolve-se precocemente no curso da DRC, inicialmente de forma difusa e policlonal (hiperplasia difusa)⁽¹¹⁾, como uma resposta adaptativa a homeostase mineral alterada, marcada por hiperfosfatemia, hipocalcemia, e deficiência da 1,25 (OH)₂D^(12, 13). Ao nível celular, todos esses estímulos contribuem para aumento na transcrição do gene do PTH e subseqüente produções adicionais de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de PTH, para o aumento da síntese e secreção do hormônio. Estudos sugerem que tais incrementos no RNAm do PTH são mediados por alterações de sua estabilidade⁽¹⁴⁾.

Persistindo o impulso e agravamento da DRC com necessidade de terapia de substituição renal, ou seja, hiperparatireoidismo renal no paciente dialítico (HPTrd), algumas células proliferam vigorosamente e formam pequenos nódulos, cada um dos quais de origem monoclonal. Esses nódulos podem aumentar de tamanho, caracterizando a hiperplasia nodular. Nos casos mais graves, um desses nódulos consegue se proliferar agressivamente, possivelmente induzidas por algum tipo de anomalia genética, e ocupar toda a glândula (nódulo único)⁽¹¹⁾. Ressalta-se que essas alterações são comuns no doente em diálise, mas podem ocorrer no paciente não dialítico que se encontra em estágios avançados de DRC (Figura 2).

Na progressão do HPTr, admite-se que alguns clones celulares ganham autonomia em relação ao estímulo fisiológico, com secreção e proliferação independentes, mesmo na eventual correção do distúrbio metabólico inicial⁽¹¹⁾. A caracterização de autonomia não é fácil, e pode mudar de acordo com o desenvolvimento de novas drogas com efeito na secreção do PTH. Contudo, na ocorrência de hipercalcemia e níveis elevados de PTH após transplante renal bem sucedido, em pacientes com diagnóstico prévio de HPTr, dá-se o nome de hiperparatireoidismo terciário (HPTt) ou, mais adequadamente, de hiperparatireoidismo renal pós-transplante (HPTrt)⁽¹⁵⁾.



FONTE: Adaptado de Fukagawa *et al.* (2006)⁽¹³⁾ e Drueke *et al.* (2000)⁽¹²⁾. Fotos de arquivo pessoal, Dr. Andre Albuquerque, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Figura 2 - Evolução patológica do tecido paratireóideo na DRC. Representação esquemática da transformação de tecido paratireóideo normal para hiperplasia difusa (policlonal) no hiperparatireoidismo renal, seguida por formação de nódulos monoclonais incipientes dentro de glândulas hiperplásicas, com possível progressão para nódulo único dominante (crescimento monoclonal) em estágios avançados da doença.

Como resultado da desordem da homeostasia mineral da DRC, uma variedade de complicações tem sido descritas⁽¹⁶⁾. O HPTr pode conduzir a graves perturbações no metabolismo ósseo, com sintomatologia incapacitante como dores ósseas limitantes e risco de fratura, calcificações extra-esqueléticas, prurido, aumento do risco de complicações cardiovasculares e morte. Esta síndrome clínica que envolve anormalidades cardiovasculares, minerais, ósseas e calcificações, associadas a alterações do Ca, P, PTH ou metabolismo da vitamina-D, que se desenvolve como uma complicação da DRC, denomina-se Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC)⁽¹⁰⁾.

No DMO-DRC encontramos taxas de mortalidade cardiovascular 10 a 20 vezes maiores do que a da população geral⁽¹⁷⁾, por isso a importância do diagnóstico clínico precoce para início de terapia focada na correção das anormalidades bioquímicas e hormonais, em um esforço para limitar suas consequências.

Estágios iniciais do HPTr podem ser tratados clinicamente com suplementação de compostos de cálcio, análogos da vitamina D, quelantes de fosfato, baixo teor de fosfato na dieta e agonistas alostéricos do receptor sensível ao cálcio (agentes calciomiméticos). Felizmente, grande parte dos pacientes dialíticos renais crônicos tem sucesso com medidas clínicas. Todavia, pacientes com HPTrd podem apresentar alterações morfológicas sucessivamente mais graves (de hiperplasia difusa para hiperplasia nodular, até nódulo). Quanto pior o desarranjo estrutural, maior será a diminuição da expressão dos receptores (*downregulation*) de vitamina D e receptores sensíveis ao Ca na célula da paratireoide. Em partes, essas alterações fenotípicas explicam resistência e refratariedade ao tratamento medicamentoso desenvolvidas por alguns pacientes⁽¹⁸⁾. Nessa condição, torna-se necessária a terapêutica cirúrgica.

O tratamento cirúrgico, denominado paratireoidectomia (PTx), é indicado em 0,5% a 2,6% dos pacientes em hemodiálise⁽¹⁹⁾. No Brasil, a prevalência de HPTr com indicação cirúrgica é de pelo menos 10,7%⁽²⁰⁾. Quando realizado com sucesso, resulta em redução drástica do PTH e melhora dos sintomas clínicos como dor óssea e prurido⁽²¹⁾. Em longo prazo, espera-se melhora do metabolismo mineral e ósseo desses pacientes. Estudos observacionais sugerem que a PTx está associada a maior sobrevida dos pacientes^(16, 22, 23) e redução do risco de fratura óssea⁽²⁴⁾.

Na diretriz estabelecida pelo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI - 2003), indica-se que deveria ser oferecido tratamento cirúrgico ao paciente com HPTr grave (PTH > 800 pg/mL) associado à hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia, apesar do tratamento clínico. Na ocasião da publicação não existiam estudos mostrando limite claro do marcador bioquímico em que PTx é benéfica mas, como a maioria dos pacientes submetidos à PTx por HPTr possuem PTH > 800 pg/mL, este passou a ser ponto de referência citado como limiar para oferecer cirurgia⁽¹⁸⁾.

O motivo da indicação cirúrgica pode variar de acordo com a realidade do sistema de saúde de cada região. Por exemplo, autores japoneses, diante de uma população de pacientes renais crônicos onde 24,3% estão em hemodiálise há mais de 10 anos⁽²⁵⁾, com pouca perspectiva de receberem transplante renal por questões religiosas, defendem critérios menos rígidos para indicação da PTx, pensando em diminuir morbidade cardiovascular desses pacientes: níveis de PTH acima de 500 pg/mL, cálcio total (CaT) sérico acima de 10.2 mg/dL, P sérico acima de 6.0 mg/dL, ultrassonografia cervical com glândula aumentada (volume maior que 500 mm³ ou diâmetro maior que 1 cm) e sintomas clínicos refratários a terapia medicamentosa como osteíte fibrosa ao exame radiográfico simples, calcificação ectópica, calciofilaxia, progressão da perda óssea e anemia resistente à eritropoetina⁽²⁶⁾.

Em 2003, foi estabelecida uma fundação independente sem fins lucrativos, governada por uma diretoria internacional, chamada *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), com o objetivo de melhorar os cuidados e resultados terapêuticos de pacientes com doenças renais em todo o mundo, através da promoção, coordenação, colaboração e integração de iniciativas para desenvolver e implementar condutas médicas. O resultado dessa cooperação internacional foi a publicação em 2009 das diretrizes de prática clínica contendo um conjunto de recomendações para o diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da DMO-DRC⁽¹⁰⁾.

Diferente do nível sérico alvo do PTH em valor absoluto estabelecido pelas diretrizes do K/DOQI, o qual foi baseado na capacidade do PTH em prever doença óssea de baixo e alto remanejamento, o grupo de trabalho do KDIGO não identificou ensaios clínicos randomizados mostrando que níveis específicos e isolados de PTH sérico resultam em melhores resultados clínicos referentes a mortalidade geral, morte

cardiovascular e ocorrências de fraturas. De acordo com a diretriz KDIGO, a PTx deve ser oferecida aos pacientes com DRC estágios 3 à 5 com HPT grave, que não respondem ao tratamento clínico-farmacológico e continuam com parâmetros laboratoriais inadequados de PTH, Ca e P para cada estágio da DRC. Para o paciente dialítico, recomenda-se níveis de PTH na faixa de aproximadamente duas a nove vezes o limite superior da normalidade para o ensaio; P e Ca na faixa de normalidade para o método⁽¹⁰⁾.

Não existe uma modalidade única de estratégia cirúrgica a ser adotada na PTx. Existem algumas técnicas descritas com resultados satisfatórios. São descritas a paratireoidectomia subtotal (PTxS), paratireoidectomia total (PTxT) e paratireoidectomia total com autoenxerto (PTxT AE) heterotópico imediato de fragmentos de paratireoide. Todas as técnicas objetivam a redução drástica do excesso de PTH, numa fase inicial, com melhora sintomatológica e equilíbrio do metabolismo mineral e ósseo do paciente com DRC. Desse modo, a curto prazo, todas as técnicas visam permitir melhora clínica e bioquímica. Os efeitos a longo prazo em cada uma das técnicas são pouco claros para definir se uma técnica é superior às outras, e estão sob investigação⁽²⁷⁾.

Deve-se ressaltar que todas as três técnicas mencionadas presumem a retirada de massa significativa das paratireoides hiperfuncionantes para sucesso imediato da cirurgia. A permanência de uma quantidade de paratireoide capaz de produzir níveis muito elevados de PTH (maior que nove vezes o limite superior da normalidade), nos primeiros meses após a operação, determinará a persistência do HPT. Nesta situação a melhora dos sintomas e do metabolismo ósseos são menores e por vezes transitórios. Essa persistência pode ser considerada insucesso do tratamento. A persistência associa-se à inadequada retirada da massa hiperfuncional, por diversas razões abaixo descritas.

Em função da complexa embriologia das glândulas paratireoides, existe a possibilidade de variação na quantidade e localização. Na maioria das disseções, encontram-se quatro paratireoides (84%); porém, algumas pessoas podem ter mais do que quatro glândulas (em cerca de 13%) ou até, mais raramente, menos do que quatro (3%)⁽²⁸⁾. Ademais, a paratireoide pode estar em diversos locais além dos mais habituais próximos à glândula tireoide, e não ser identificada no pré-operatório por

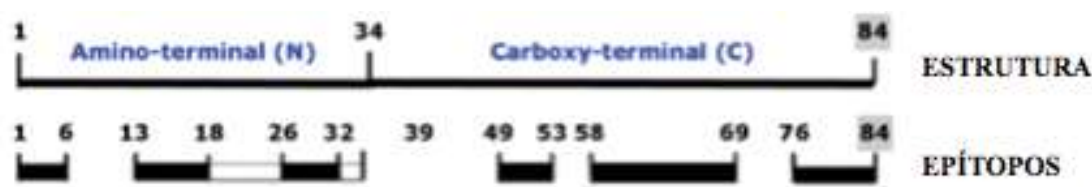
nenhum método de imagem atualmente disponível⁽²⁹⁾. Assim, o HPT poderá persistir em decorrência de paratireoide ectópica hiperfuncionante deixada no leito cirúrgico (glândula residual) ou, mesmo se a(o) cirurgiã(o) retirar quatro paratireoides, dada a possibilidade de uma glândula supranumerária hiperfuncionante. O mesmo problema aplica-se para ressecção subtotal das paratireoides, pois a retirada insuficiente do tecido determinará persistência da doença.

A re-operação pode ser necessária em cerca de 15% dos pacientes com HPTr submetidos previamente à PTx, principalmente devido à presença de glândulas supranumerárias, paratireoidectomia inicial inadequada, ou por recidiva dada a hiperplasia de tecido remanescente^(30,31).

A PTx realizada com sucesso tem grande impacto na diminuição da mortalidade geral nos pacientes com HPTr grave⁽³²⁾, porém observa-se perda do efeito protetivo da cirurgia sobre a mortalidade geral e cardiovascular nos pacientes que persistem com níveis elevados de PTH após PTx⁽³³⁾. Mesmo com o avanço nos medicamentos em controlar formas menos severas do HPTr em caso de persistência, a re-operação pode ser necessária. Em sua maioria, as re-operações demandam grandes esforços de exames de localização e equipes experientes, e estão associadas a maiores riscos (lesão de nervos, abertura da faringe e esôfago, sangramento e óbito) pela fibrose do processo cicatricial. Além disso, a re-operação pode não ter sucesso, pela própria dificuldade de dissecação

Na tentativa de diminuir as re-operações em consequência da persistência ou recidiva do hiperparatireoidismo, tem-se utilizado a dosagem do PTH durante a PTx, visando prever a remoção suficiente de massa de paratireoide, evitando-se deixar, indesejadamente, glândulas residuais hiperfuncionais (quando se identificam menos do que quatro paratireoides na exploração) ou supranumerárias. Essa ferramenta é usada para prever o resultado pós-operatório e auxiliar o cirurgião na decisão de uma exploração mais ampla, como a exploração do timo, no mesmo tempo cirúrgico⁽³⁴⁾. Os dispositivos laboratoriais (*kits*) que permitem a avaliação dos níveis de PTH com tempo entre 10 e 20 minutos para entrega dos resultados, em decorrência de períodos de processamento mais curtos, chamam-se de ensaio do PTH rápido e, quando utilizados durante o tratamento cirúrgico do HPT, de ensaio do PTH rápido intra-operatório (PTHrio).

A molécula do paratormônio ou PTH intacto (PTHi) consiste em uma cadeia polipeptídica de 84 aminoácidos [PTH (1-84)] e representa a principal substância sintetizada pelas glândulas paratireoides. Dentro das necessidades fisiológicas, a molécula do PTH é secretada intacta ou em fragmentos diversos. Mesmo a molécula intacta sofre rápido processo de fragmentação após a secreção pela paratireoide. O hormônio exerce seus efeitos biológicos clássicos no osso e rim através de seus primeiros 34 aminoácidos, ou seja, sua estrutura amino-terminal (N-terminal)⁽³⁵⁾, mediante ligação a receptor específico, receptor do PTH ou "*parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptided*" (PTH/PTHrP) tipo I. A estrutura carboxi-terminal (C-terminal) da PTH (1-84), os últimos 50 aminoácidos, aparentemente não tem influência direta sobre esse receptor⁽³⁶⁾ (Figura 3).



FONTE: Adaptado de Henrich *et al.*, 2006⁽³⁷⁾

Figura 3 - Estrutura da molécula do paratormônio e seus fragmentos

O PTH é eliminado principalmente no fígado, gerando uma mistura de fragmentos N-terminal, C-terminal e fragmentos médios. O fragmento N-terminal é degradado rapidamente, diferente do C-terminal, que tem meia-vida de várias horas e é eliminado pela filtração glomerular, dependendo assim da função renal⁽³⁸⁾. Os fragmentos médios e C-terminal, que são produzidos principalmente no fígado pelo catabolismo nas células de Kupffer, também são secretados pelas células das paratireoides⁽³⁹⁾.

Uma vez que o fragmento N-terminal não é produzido e acumulado em qualquer quantidade apreciável pelo tecido paratireóideo, a maioria (até 88%) da bioatividade da PTH plasmática reside no PTHi (1-84)^(40, 41). A depuração renal também é importante no metabolismo do hormônio, e reduções relativamente

pequenas na função renal podem ser acompanhadas por aumentos significativos tanto no hormônio intacto como em seus fragmentos.

Embora já tenha sido pensado que PTH (1-84) fosse o único peptídeo biologicamente ativo secretado pelas glândulas paratireoides, agora é aparente que alguns fragmentos C-terminais longos, por exemplo, PTH (7-84), têm propriedades inibitórias potencialmente significativas^(42, 43). Embora os dois primeiros resíduos de aminoácidos do PTH sejam necessários para a sinalização do PTH/PTHrP, existem evidências contemporâneas de receptores distintos de PTH C-terminais, que conferem efeitos antagônicos ou hipocalcêmicos que se opõem a algumas das ações do PTH intacto, com potenciais implicações clínicas e farmacológicas^(39, 44). À luz do conhecimento, a literatura sugere que o PTH Não (1-84), em vez de ser meramente um produto inativo da degradação da molécula PTHi, pode ser um antagonista do PTH secretado pelas paratireoides, em resposta a um aumento na concentração sérica do hormônio, que contribui para a resistência esquelética ao PTH na uremia^(44, 45) (Anexo A, Figura A₁).

No entanto, a remoção de um ou mais aminoácidos do N-terminal da molécula inteira PTH (1-84) torna o hormônio menos ativo, e grandes fragmentos truncados N-terminal [por exemplo, PTH (7-84), (19-34), (37-84)] são em grande parte inativos como agonistas do PTH/PTHrP⁽⁴⁶⁾.

Além da concentração baixa (trilionésimo de grama por mililitro), a fragmentação da molécula do PTH e os efeitos fisiológicos que alteram sua conformação constituíram e constituem grande desafio no entendimento e uso clínico da medida do PTH. Convém entender o esforço humano e a evolução da capacidade de medir algo tão sutil e complexo.

A análise laboratorial evoluiu em decorrência do paradoxo das formas circulantes da molécula do PTH, a qual exerce seus efeitos biológicos pela estrutura do N-terminal, entretanto possui nos fragmentos C-terminal seu composto sérico predominante⁽⁴⁷⁾. Buscando representar de maneira mais fidedigna seus valores plasmáticos, o aperfeiçoamento dos ensaios de PTH progrediu e encontra-se em sua terceira geração atualmente⁽⁴⁵⁾.

A primeira geração realizou radioimunoensaio utilizando anticorpos policlonais principalmente contra as regiões média (aminoácidos 44-68) e C-terminal (aminoácidos 53-84) da molécula do PTH. A limitação desse ensaio é o fato de medir numerosos fragmentos de PTH ao longo do comprimento total da molécula PTH (1-84), detectando os produtos de degradação do hormônio e, portanto, sendo notoriamente inexato⁽⁴⁸⁾ (Figura 4). Como dito, fragmentos sem ação biológica eram medidos também, dificultando as correlações clínicas. Não obstante sua limitação dentro da perspectiva contemporânea, esse feito possibilitou grande avanço na medicina relacionada aos hormônios e determinou com justiça que a física Rosalyn Sussman Yalow fosse agraciada com Nobel de Fisiologia e Medicina, em 1977, pelo desenvolvimento da técnica de radioimunoensaio⁽⁴⁹⁾ (Anexo B, Figura A₂).

A busca por um método mais preciso levou ao desenvolvimento de ensaios para medir a molécula intacta do paratormônio (PTHi)⁽⁵⁰⁾.

A segunda geração, também chamado PTHi, utiliza dois anticorpos diferentes. O primeiro anticorpo é contra a região C-terminal do PTH (anticorpo de captura) e o segundo contra a região N-terminal (anticorpo de detecção). Um dos anticorpos (o anticorpo de captura) é fixado a um anteparo e o segundo é conjugado a um marcador mensurável. A quantidade de PTHi presente em uma amostra de plasma pode ser determinada medindo-se a quantidade remanescente do material marcado após todas as soluções não ligadas terem sido removidas. Este "sandwich" de dois anticorpos foram pensados para medir apenas o comprimento completo do PTH (1-84)⁽⁵¹⁾ (Figura 4).

O primeiro protocolo do ensaio de segunda geração desenvolvido foi o imuno-radiométrico (IRM), que utiliza radioisótopo como marcador⁽⁵¹⁾. Esses ensaios são razoavelmente precisos, contudo demoram até um dia para serem processados, como resultado de longos períodos de incubação, fornecendo informações clínicas só após o término da cirurgia⁽⁵²⁾. O período de incubação do ensaio precisou ser encurtado para possibilitar o uso intra-operatório. Após a introdução do IRM de dois sítios para o PTHi⁽⁵¹⁾, Nussbaum *et al.*⁽⁵³⁾, em 1988, propuseram uma versão modificada desse ensaio com tempo de incubação reduzido (de 22h a 15min), com o objetivo permitir leituras durante o ato cirúrgico.

Posteriormente, vários outros testes de PTHi rápido (PTHir) foram desenvolvidos com tempos de incubação variando de 10 a 30 min, e de leitura de 1 h. Aumento das temperaturas de incubação, introdução de agitação contínua, mudança no tipo de amostra e alteração na proporção do volume entre amostra e reagente foram refinamentos técnicos utilizados para alterar a cinética do ensaio⁽⁵⁴⁾.

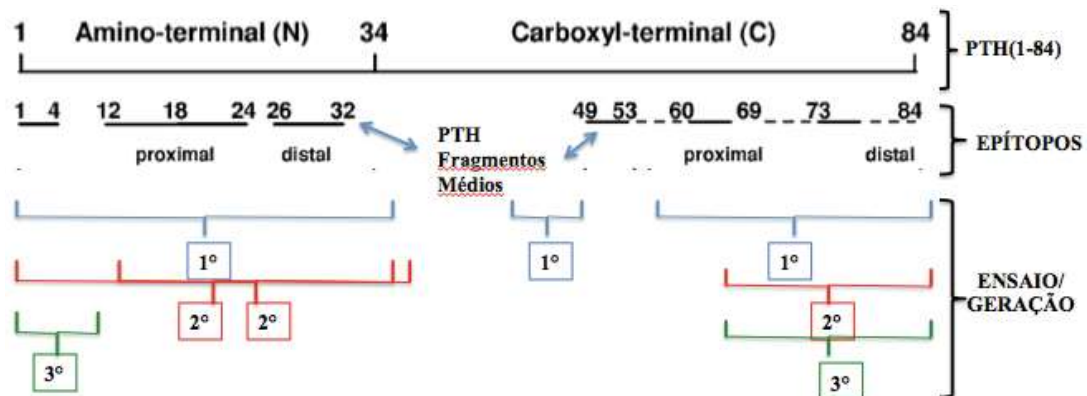
Os ensaios IRM(s) são de utilidades limitadas no contexto intra-operatório por exigirem radio-traçadores. O uso do PTH rápido (PTHr) e sua implementação bem sucedida só foi possível após desenvolvimento dos ensaios não radioativos⁽⁵⁴⁾.

Pesquisadores conjugaram o anticorpo de captura com traçadores quimioluminescentes, utilizando técnica de cromatografia de imuno-afinidade, em vez de isótopos radioativos, criando-se o ensaio imunoquimioluminométrico (IQLM) para dosagem do PTHi. Variações e aprimoramento dos ensaios IQLM levaram ao desenvolvimento de conjuntos comerciais estáveis, de fácil manuseio técnico e com tempo de processamento curto (10 ou 15 minutos)⁽⁵⁵⁾. Esses testes laboratoriais são conhecidos como conjuntos (*kits*) rápidos para dosagem do PTHi.

Embora inicialmente se pensasse que o anticorpo de detecção no ensaio de segunda geração visava os principais aminoácidos do N-terminal [PTH (1–5)], ficou claro que fragmentos de PTH contendo aminoácidos entre 7 e 84 também eram imuno-reativos⁽⁵⁶⁾. É comprovado que no teste de 2º geração ocorre reação cruzada com fragmentos grandes de PTH que preservam parcialmente estrutura do N-terminal⁽⁵⁷⁾. Esses fragmentos de PTH (7-84) estão acumulados em pacientes com deteriorização da função renal, ligam-se ao receptor de PTH mas não promovem resposta funcional do PTH (1-84)^(58, 59).

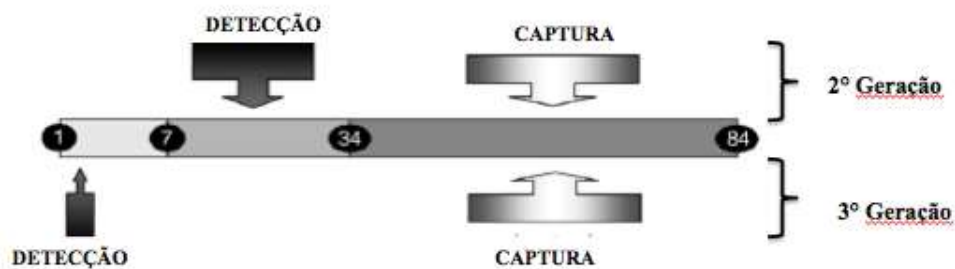
A terceira geração, ensaio PTH bio-intacto, vem sendo desenvolvida desde 1999. Este ensaio utiliza o mesmo anticorpo contra a região C-terminal do teste de segunda geração (anticorpo de captura), porém o segundo anticorpo é específico para a região 1-4 ou 1-5 (anticorpo de detecção) do N-terminal. Este ensaio não reconhece fragmento do PTH (7-84) e, portanto, é considerado mais específico para PTH (1-84) do que os de segunda-geração^(51, 60, 61) (Figura 5). A ausência de reação cruzada é importante no paciente com insuficiência renal, o qual apresenta acúmulo de PTH

Não (1-84)^(56, 62), para evitar superestimação do PTHi e eventuais falhas na monitorização do PTHr⁽⁶³⁾.



FONTE: Adaptado de Henrich *et al.*, 2006⁽³⁷⁾

Figura 4 - Estrutura da molécula do paratormônio, fragmentos e ensaio laboratorial correspondente



FONTE: Adaptado de Cole *et al.*, 2007⁽⁴⁶⁾

Figura 5 - Diferença dos anticorpos de detecção contra o N-terminal entre ensaios laboratoriais do PTH de 2º e 3º gerações

A monitorização do PTHr_{io} tornou-se padrão no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário (HPTp), baseado em algumas premissas: (1) tempo de meia-vida curto da molécula intacta do PTH, com rápida queda após alguns minutos

da excisão da glândula paratireoide hipersecretora; (2) eixo de supressão das paratireoides não doentes de algumas horas, comportamento este influenciado pelo fato que a hipercalcemia no HPTp inibe a glândula normal; (3) por se tratar de doença uniglandular em 85% dos casos, decorrente de adenoma de paratireoide; (4) possibilidade de realizar cirurgia focalizada e minimamente invasiva sem a necessidade de explorar todas as quatro glândulas⁽⁶⁴⁾.

A dosagem do PTHr_{io} no HPTp foi concebida para garantir a retirada da paratireoide doente e preservação das saudáveis. Entretanto, a utilidade no tratamento do HPTp do paciente dialítico ou pós-transplante renal permanece incerta.

A aplicação da avaliação de PTHr_{io} no hiperparatireoidismo renal é mais complexa do que no hiperparatireoidismo primário devido a alguns fatores. A doença da paratireoide é multiglandular e caracterizada principalmente por proliferação assimétrica, com diferentes capacidades secretórias das paratireoides afetadas, ou seja, não há a expectativa de uma resposta normal nas paratireoides. Outra possibilidade seria que as alterações metabólicas consequentes à insuficiência renal, com a cinética alterada de redução do PTH medido, resultam em uma taxa menos previsível de queda de PTH após a excisão do tecido hiperfuncionante^(65, 66).

É bem conhecido, que a remoção de quatro glândulas paratireoides hiperplásicas pode não ser suficiente para garantir que a operação seja bem-sucedida: uma quinta e até mesmo uma sexta glândula podem estar presentes⁽⁶⁷⁾, em porcentagens mais elevadas, 6,5% a 16,5% nos pacientes submetidos a PTx por HPTp^(65, 68), do que pacientes afetados com HPTp, mesmo diante de doença multiglandular, como a neoplasia endócrina múltipla tipo 1, 12,2% dos casos⁽²⁹⁾. A dosagem do PTHr_{io} teria o valor de indicar se a operação retirou a maior parte do tecido hiperfuncionante e a expectativa de sucesso ou se há evidência de quantidade excessiva de tecido paratireoideo hiperativo remanescente no indivíduo.

Ao contrário da experiência do PTHr_{io} em pacientes com HPTp, o perfil cinético da degradação do PTH em paciente com insuficiência renal parece menos simples, refletindo influência exercida pelo caráter multifatorial no metabolismo do PTH na doença renal. Os principais problemas são como determinar o ponto de corte para o qual a queda do PTHr_{io} seja considerado adequada, indicando sucesso, e o

momento a ser colhido a amostra de sangue testada. A escolha destes dois dados pode influenciar fortemente entre um resultado falso-positivo, paciente que apresenta queda importante do PTHrío porém persiste com HPT no pós-operatório, e falso-negativo, paciente que não apresenta queda importante do PTHrío porém evolui sem sinais e sintomas de HPT no pós-operatório⁽⁶⁹⁾.

Quando avaliado o ensaio do PTHrío de segunda geração, o qual se propõem a dosar o PTH intacto, alguns autores têm sugerido o uso do mesmo critério empregado nos pacientes com HPTp^(67, 70, 71). O denominado critério de Miami, como definido por Irvin *et al.*, prevê níveis normais ou baixos de cálcio no pós-operatório quando os valores do PTHrío caem 50% ou mais dos níveis mais altos do PTHrío dosados no peri-operatório, pré-incisão cutânea ou pré-excisão da paratireoide, 10 minutos após excisão da glândula hiperfuncionante, representando indicador confiável para prever sucesso da PTx no HPTp⁽⁶⁴⁾.

Porém, diversos outros autores consideram as medidas de PTHrío como uma ferramenta útil para a melhoria da taxa de sucesso nas operações de HPTr, mas não com o ponto de corte estabelecido pelo critério de Miami. Quando aplicado na PTx para pacientes com HPTr dialítico ou pós-transplante, o critério de Miami apresentou baixa especificidade e pouca relevância no manejo cirúrgico, por não diferenciar controle clínico do insucesso cirúrgico^(34, 72).

Para os ensaios de PTH intacto no intra-operatório, a relação sensibilidade/especificidade para prever resolatividade é claramente melhorada pelo aumento da porcentagem de declínio PTHrío⁽³⁴⁾.

Diferentes critérios de declínio do PTHrío têm sido sugeridos para a predição da evolução pós-operatória em pacientes com HPTr, de acordo com trabalhos publicados, conforme demonstrado na Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 - Revisão da literatura sobre os critérios intra-operatório de queda do PTH rápido, preditores de cura ou eficácia da cirurgia, após paratireoidectomia no paciente com hiperparatireoidismo renal

Autor	Ano	Valores de queda em relação ao valor basal antes da PTx	Δt (min)
Proye <i>et al.</i> ⁽⁷³⁾	1991	PTH na normalidade	20
Clary <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	1997	não estabeleceu	5
Koeberle <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾	1999	> 77%	-
Lokey <i>et al.</i> ⁽⁶⁷⁾	2000	> 50 %	20
Chou <i>et al.</i> ⁽⁷¹⁾	2002	> 60%	10
		> 85%	30
Seehofer <i>et al.</i> ⁽⁷⁵⁾	2005	> 70%	15
Weber <i>et al.</i> ⁽⁷⁶⁾	2005	> 90%	15
Barczynski <i>et al.</i> ⁽⁷⁷⁾	2005	> 60%	10
		> 80%	20
Haustein <i>et al.</i> ⁽⁷⁸⁾	2005	> 50%	10
Triponez <i>et al.</i> ⁽⁷⁹⁾	2006	> 50%	10
Gioviale <i>et al.</i> ⁽⁸⁰⁾	2006	> 85 %	15
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸¹⁾	2006	HPTrd > 70%	10
		> 76%	20
		HPTrt > 60%	10
		> 80%	20
Matsuoka <i>et al.</i> ⁽⁸²⁾	2007	> 89,2%	10
Kara <i>et al.</i> ⁽⁸³⁾	2010	PTxS > 90%	15
		PTxT > 95%	
Pitt <i>et al.</i> ⁽⁸⁴⁾	2010	> 50%	10
Freriks <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾	2010	> 70 %	10
Kim <i>et al.</i> ⁽⁸⁵⁾	2012	> 85 %	40
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸⁶⁾	2013	> 80 %	20
Hiramitsu <i>et al.</i> ⁽⁸⁷⁾	2015	> 70%	10
Zhang <i>et al.</i> ⁽⁸⁸⁾	2016	> 88%	20

NOTA: Δt (intervalo de tempo entre a ressecção da última paratireoide identificada e a dosagem do PTH rápido, expresso em minutos), HPTrd (diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica em paciente dialítico), HPTrt (diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica persistente após transplante renal), - (informação ausente), PTxT (paratireoidectomia total), PTxS (paratireoidectomia subtotal)

Desse modo, nota-se que ainda não existe uma definição padrão de sucesso na monitorização do PTHrrio no paciente com HPTr. A falta de consenso cirúrgico pode ser decorrente da escassez de grandes casuísticas publicadas⁽⁴²⁾.

Muitos dos estudos do PTHrío no doente renal realizaram análise conjunta dos resultados de pacientes com HPTrd e HPTrt, não diferenciando os grupos. Como são pacientes com condições metabólicas muito distintas, os resultados são confusos. Outro possível fator de ambiguidade é a análise conjunta da queda do PTHrío em casuísticas que utilizaram técnicas cirúrgicas diferentes, PTxT e PTxS (Tabela 2).

Tabela 2 - Revisão da literatura sobre a casuística utilizada pelos autores que estudaram a monitorização do PTH rápido intra-operatório, na paratireoidectomia do paciente com hiperparatireoidismo renal

Autor	n	Diagnóstico	Modalidade Cirúrgica Realizada
Proye <i>et al.</i> ⁽⁷³⁾	7	HPTrd	PTxT
Clary <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	13	HPTrd	PTxS (10), PTxT AE (3)
Koerberle <i>et al.</i> ⁽⁷⁴⁾	9	HPTrd	PTxT AE
Lokey <i>et al.</i> ⁽⁶⁷⁾	80	HPTrd (73) HPTrt (7)	PTxS T
Chou <i>et al.</i> ⁽⁷¹⁾	24	HPTrd	PTxT AE
Seehofer <i>et al.</i> ⁽⁷⁵⁾	153	HPTrd (129) HPTrt (24)	PTxS (123), PTxT (13), Reop (17)
Weber <i>et al.</i> ⁽⁷⁶⁾	95	HPTrd (75) HPTrt (20)	PTxT AE (78), Reop (14), PTx (5)
Barczynski <i>et al.</i> ⁽⁷⁷⁾	102	HPTrd	PTxS
Haustein <i>et al.</i> ⁽⁷⁸⁾	32	HPTrt	PTxS
Triponez <i>et al.</i> ⁽⁷⁹⁾	35	HPTrt	PTxS T
Gioviale <i>et al.</i> ⁽⁸⁰⁾	49	HPTrd (40) HPTrt (9)	PTxS T
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸¹⁾	76	HPTrd (55) HPTrt (24)	PTxT AE
Matsuoka <i>et al.</i> ⁽⁸²⁾	44	HPTrd	PTxT AE
Kara <i>et al.</i> ⁽⁸³⁾	42	HPTrd	PTxT AE T (27), PTxS T (15)
Pitt <i>et al.</i> ⁽⁸⁴⁾	105	HPTrd (33) HPTrt (72)	PTxS (71), PTxT (25), Reop (9)
Freriks <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾	42	HPTrd	PTxS (28), PTxT AE (24), PTxT AE (14)
Kim <i>et al.</i> ⁽⁸⁵⁾	80	HPTrd	PTxS (56), PTxT AE (24)
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸⁶⁾	86	HPTrd (52) HPTrt (34)	PTxT AE
Hiramitsu <i>et al.</i> ⁽⁸⁷⁾	226	HPTrd	PTxT AE T
Zhang <i>et al.</i> ⁽⁸⁸⁾	501	HPTrd	PTxT AE

NOTA: n (número de pacientes do estudo), HPTrd (diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica em paciente dialítico), HPTrt (diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica persistente após transplante renal), PTxT (paratireoidectomia total), PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), T (timectomia bilateral)

Tabela 3 - Revisão da literatura sobre os momentos de dosagem do PTH rápido intra-operatório, na paratireoidectomia do paciente com hiperparatireoidismo renal

Autor	n	PTH Basal	PTH após PTx
Proye <i>et al.</i> ⁽⁷³⁾	4	PRE	5 - 10 - 20 min
Clary <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	4	BP PRE	10 - 15 min
Lokey <i>et al.</i> ⁽⁶⁷⁾	4	BP PRE	20 - 40 min
Chou <i>et al.</i> ⁽⁷¹⁾	4	BP PRE	10 - 30 min
Seehofer <i>et al.</i> ⁽⁷⁵⁾	2	BC	15 min
Weber <i>et al.</i> ⁽⁷⁶⁾	2	BP	15 min
Barczynski <i>et al.</i> ⁽⁷⁷⁾	6	BP PRE	5 - 10 - 20 - 60 min
Haustein <i>et al.</i> ⁽⁷⁸⁾	4	BP	5 - 10 - 15 min
Triponez <i>et al.</i> ⁽⁷⁹⁾	6	BP PRE	5 - 10 - 20 - 30 min
Gioviale <i>et al.</i> ⁽⁸⁰⁾	3	BP	10 - 15 min
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸¹⁾	3	BP	10 - 20 min
Matsuoka <i>et al.</i> ⁽⁸²⁾	5	BP	5 - 10 - 15 - 30 min
Kara <i>et al.</i> ⁽⁸³⁾	2	BP	15 min
Pitt <i>et al.</i> ⁽⁸⁴⁾	4	BP	5 - 10 - 15 min
Freriks <i>et al.</i> ⁽³⁴⁾	5	BP PRE	5 - 10 - 20 min
Kim <i>et al.</i> ⁽⁸⁵⁾	3	BP	20 - 40 min
Ohe <i>et al.</i> ⁽⁸⁶⁾	2	BP	20 min
Hiramitsu <i>et al.</i> ⁽⁸⁷⁾	2	BP	10 min
Zhang <i>et al.</i> ⁽⁸⁸⁾	3	BP	10 - 20 min

NOTA: n (número de amostras de PTH coletadas durante a cirurgia), BP (basal periférico, amostra coletada imediatamente antes ou após indução anestésica, em acesso venoso periférico), PRE (amostra coletada após dissecação e identificação das paratireoides, e antes de sua exérese), BC (amostra coletada em acesso venoso central antes da dissecação e identificação das paratireoides), min (minutos)

As tabelas permitem verificar a diversidade de propostas de uso do PTHrrio. Desse modo, parece não haver consenso quanto aos possíveis benefícios e de que forma podem ser otimizados o uso do PTHrrio em pacientes com HPTrd e HPTrt.

2 OBJETIVOS

Em pacientes com DRC e HPT em diálise ou transplantados renais submetidos a paratireoidectomia, pretende-se determinar:

- 2.1 Se a dosagem do paratormônio rápido no intra-operatório auxilia na predição do resultado cirúrgico em pacientes com hiperparatireoidismo renal (dialítico e transplantado);
- 2.2 Se a taxa de redução do paratormônio rápido no intra-operatório tem comportamento diferente entre pacientes renais dialíticos e transplantados;
- 2.3 Se a queda do paratormônio rápido no intra-operatório tem comportamento diferente entre as diferentes modalidades de operação;
- 2.4 Avaliar o impacto da monitorização do paratormônio rápido nas tomadas de decisões durante a cirurgia em pacientes com HPTr.

3 MÉTODO

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP, parecer número 657.052) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sob o título "ANÁLISE CRÍTICA DO DECAIMENTO NO NÍVEL DO PARATORMÔNIO INTRA-OPERATÓRIO PARA PROGNÓSTICO DE SUCESSO DA PARATIREOIDECTOMIA NO CONTROLE PRECOCE DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E TERCIÁRIO" (Plataforma Brasil, Certificado de Apresentação para Avaliação Ética: 30959314.0.0000.0068, Anexos A e B).

O projeto de pesquisa em proposição estava inserido dentro da rotina assistencial e outros protocolos de pesquisa já em vigência, com as devidas aprovações éticas. Os dados coletados prospectivamente não feriram a privacidade dos pacientes nem tampouco se propôs a divulgar os dados pessoais dos envolvidos, sendo solicitado ao CEP dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1 DESENHO DO ESTUDO E CONSTITUIÇÃO DA CASUÍSTICA

Estudo de coorte retrospectiva e prospectiva observacional, com casos consecutivos de pacientes com diagnóstico de HPTrd e HPTrt, submetidos a tratamento cirúrgico por meio de PTxT AE ou PTxS, operados pelo Grupo de Doenças das Paratireoides e Congênitas da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (GP-DCCP), no HC-FMUSP, durante período de janeiro de 2011 a dezembro de 2016. Todos os pacientes com HPTrt tinham enxerto funcional e não realizavam diálise.

No caso dos pacientes com HPTrd, a amostra deste estudo foi compartilhada com a do protocolo de pesquisa intitulado "ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA PARATIREOIDECTOMIA TOTAL COM AUTOTRANSPLANTE HETEROTÓPICO IMEDIATO OU PARATIREOIDECTOMIA SUBTOTAL EM DOENTES RENAIIS CRÔNICOS DIALÍTICOS", (Plataforma Brasil, Certificado de Apresentação para Avaliação Ética número 00828412.8.0000.0068 e

ClinicalTrials.gov identifier, 02464072) do pesquisador responsável Prof. Dr. Sérgio Samir Arap.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados elegíveis pacientes sem tratamento cirúrgico prévio, operados no HC-FMUSP pelo GP-DCCP, acompanhados no ambulatório de Osteodistrofia Renal do Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP (vinculado à Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP), que apresentaram indicação cirúrgica para o tratamento do HPTrd ou HPTrt, conforme os critérios a seguir: (1) níveis elevados de PTH (>500 pg/ml); (2) detecção de uma glândula aumentada de volume (>500 mm³ ou maior diâmetro > 1cm); e (3) hipercalcemia (>10,2 mg/dL) e/ou hiperfosfatemia (>6 mg/dL). Pacientes que preencheram os três critérios descritos foram indicados para realização da cirurgia, sendo esta indicação classificada como "absoluta", se pelo menos um dos sintomas a seguir estiveram associado: (a) alto *turnover* ósseo (osteíte fibrosa na radiografia); (b) sintomas severos; (c) calcificação ectópica, (d) progressão da perda óssea; (e) anemia resistente à eritropoetina; (f) miocardiopatia dilatada⁽⁸⁹⁾.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Como critérios de exclusão foram considerados as seguintes situações: (1) paciente com menos de 12 (doze) meses de seguimento após procedimento cirúrgico; (2) ausência de documentação completa dos dados pré-, peri- ou pós-operatório; (3) paciente submetido a re-operação por persistência ou recidiva do HPTr, independente da etiologia da falha na cirurgia inicial.

3.4 SISTEMATIZAÇÕES

3.4.1 DESCRIÇÃO DA ROTINA ASSISTENCIAL

3.4.1.1 DOSAGEM DO PTH RÁPIDO INTRA-OPERATÓRIO NO HC-FMUSP

Foram coletadas cinco amostras: a primeira amostra, Basal Periférico (BP), antes da indução anestésica em acesso venoso periférico.

A segunda amostra, identificada como Basal Central (BC), foi colhida por punção sob visão direta na veia jugular interna, após acesso à loja tireóidea e antes da exploração das paratireoides. Daí por diante, as demais três amostras foram colhidas na mesma veia em que foi colhido o BC.

A terceira amostra, chamada Pré-Retirada (PRE), foi coletada por punção sob visão direta na veia jugular interna, após a presumida identificação de todas as glândulas paratireoides doentes, imediatamente antes de sua retirada.

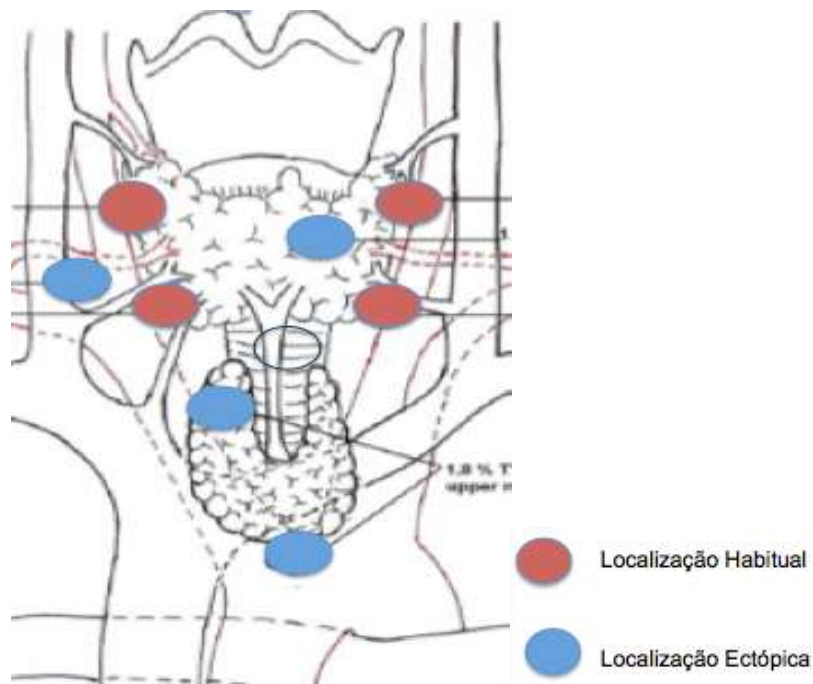
A quarta e quinta amostras foram colhidas também por punção sob visão direta na veia jugular interna, após 10 e 15 minutos da presumida remoção das glândulas paratireoides doentes.

As coletas BP, BC e PRE foram designadas de Amostras Basais por terem sido feitas momentos anteriores a exérese das paratireoides.

3.4.1.2 SISTEMÁTICA OPERATÓRIA NO HIPERPARATIREOIDISMO RENAL NO HC-FMUSP

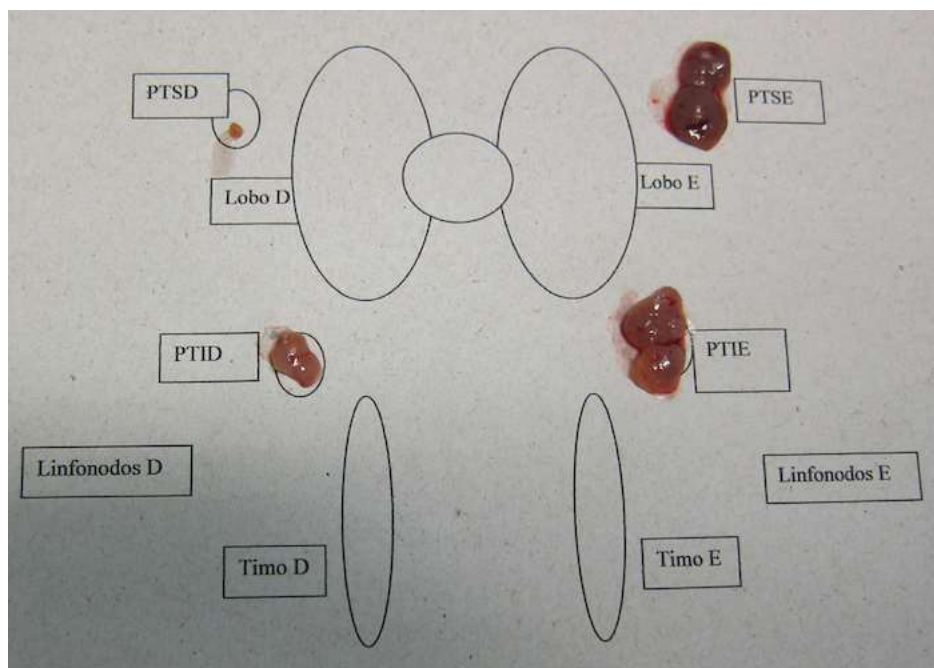
A operação foi realizada pela exploração do pescoço, concentrando-se inicialmente nos sítios anatômicos habituais mais frequentes de localização das glândulas paratireoides superiores e inferiores, bilateralmente. As glândulas supranumerárias descobertas durante a dissecação foram também excisadas. Quando menos de quatro glândulas paratireoides foram localizados durante este processo, a busca pelas demais em situação ectópica passou por dissecação sistemática ipsolateral e sequencial do timo, compartimento central (nível VI cervical), bainha carotídea, lobo da glândula tireoide e espaço retroesofágico (Figuras 6 e 7).

Em caso de PTxS, a glândula menos alterada era reduzida ao tamanho de duas glândulas paratireoides normais e marcada com fio inabsorvível. Outro aspecto relevante na seleção era a facilidade ou dificuldade de uma futura re-operação nessa glândula. Assim glândulas que estivessem próximas ao nervo laríngeo inferior eram evitadas. Essa estrutura remanescente era denominada "coto". As demais paratireoides eram retiradas.



FONTE: Adaptado de Kara *et al.* (2010)⁽⁸³⁾

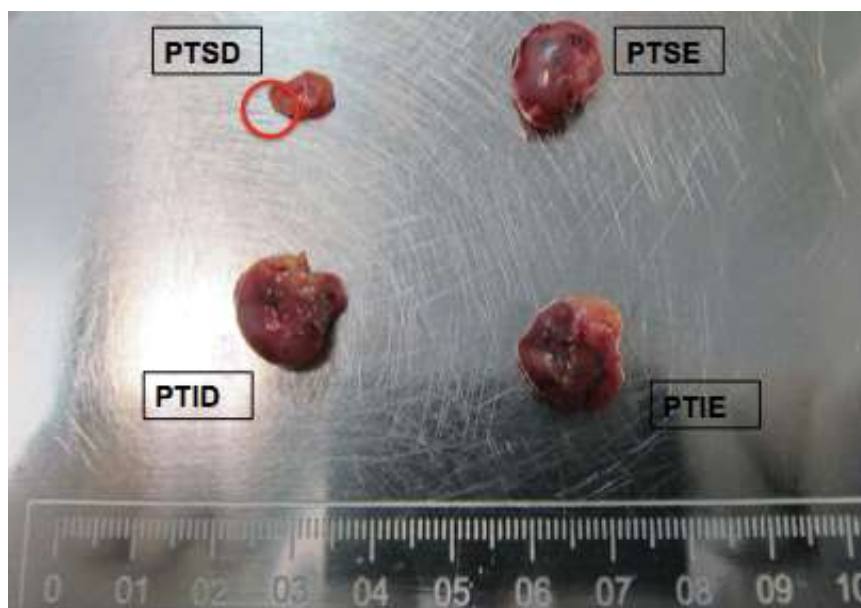
Figura 6 - Localização das glândulas paratireoides no compartimento central do pescoço



FONTE: Arquivo Dr. Fábio Montenegro, HC-FMUSP

Figura 7 - Exemplo de ressecção de paratireoides de localização tópica (habitual)

Quando realizada PTxT AE e após ressecção de todas as glândulas identificadas, fragmentos de $2 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ de tecido paratireóideo foram enxertados em uma ou duas lojas em posição subfascial do músculo braquiorradial, no antebraço contralateral à fístula arteriovenosa utilizada nas seções de hemodiálise. Foi selecionada como doadora, a paratireoide que se apresentou, do ponto de vista morfológico, com menos alterações macroscópicas (Figuras 8 e 9)⁽⁹⁰⁾.



FONTE: Arquivo Dr. Fábio Montenegro, HC-FMUSP

Figura 8 - Exemplo de PTxT AE. Escolha da paratireoide com menor alteração estrutural, pelo critério macroscópico, que foi utilizada para o enxerto heterotópico; neste exemplo, optou-se pela paratireoide superior direita (PTSD) baseada no menor tamanho e ausência de alteração nodular na inspeção

Todo material retirado durante a cirurgia foi submetido ao exame anatomopatológico de congelação.



FONTE: Arquivo pessoal, Dr. André Albuquerque, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Figura 9 - Fragmentos de 2x1x1mm³ utilizados para o enxerto heterotópico

3.4.1.3 INTERPRETAÇÃO DAS MEDIDAS DO PTH RÁPIDO INTRA-OPERATÓRIO

Foi realizado o monitoramento do PTHrío com o objetivo de confirmar a remoção completa da massa de paratireoide doente; evitou-se deixar glândula hiperfuncionante, fosse ela supranumerária, numerária de localização ectópica ou coto remanescente inapropriado na PTxS.

Avaliou-se a queda porcentual e consideramos que diminuição nos níveis de PTHrío igual ou maior a 80% na amostra de 10 minutos, quando comparada com o maior valor entre as amostras basais (BP, BC ou PRE), como preditor de sucesso cirúrgico. Queda insatisfatória conduziu a continuação da dissecação, para diminuição do volume do coto de paratireoide, busca de glândula ectópica não localizada (residual) ou supranumerária, caso quatro glândulas já tivessem sido identificadas.

O decaimento foi calculado com a seguinte fórmula: Queda Percentual do PTHrío no décimo quinto minuto após PTx = $[(\text{PTHrío em 15 min}/\text{PTHrío BP ou BC ou PRE}) - 1] \times 100$. De forma semelhante calculou-se o decaimento da amostra de 10 min.

3.4.1.4 ESCOLHA DO TIPO DE OPERAÇÃO

Alguns dos pacientes com diagnóstico de HPTrd incluídos na pesquisa estavam arrolados, conforme assinalado anteriormente, em outro estudo conduzido pela mesma equipe. Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado, no qual realizaram-se uma de três tipos de operações, todas elas já bem estabelecidas como tratamento satisfatório, porém ainda sem adequados estudos quanto ao melhor método em relação a sobrevida e níveis apropriados de PTH no pós-operatório, a saber:

- 1) Paratireoidectomia Total com Autoenxerto de 45 fragmentos (PTxT AE-45);
- 2) Paratireoidectomia Total com Autoenxerto de 90 fragmentos (PTxT AE-90);
- 3) Paratireoidectomia Subtotal (PTxS).

Desta forma, a escolha do tipo de operação adotado foi determinada aleatoriamente e estocada em envelopes, por meio de randomização, os quais foram lacrados e somente abertos no peri-operatório, após a indução anestésica.

Nos pacientes que não concordaram em participar do estudo supracitado ou naqueles operados antes do início do mesmo, realizou-se a modalidade de tratamento considerada na rotina assistencial, PTxT AE-45.

Pacientes com HPTrt foram submetidos a PTxT AE-45 ou PTxS de acordo com a preferência do cirurgião ou discussão prévia com equipe da nefrologia.

3.4.1.5 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Durante o período de acompanhamento pré, peri- e pós-operatório, os pacientes foram submetidos a análise clínica e laboratorial em intervalos regulares, padronizados pela prática assistencial do GP-DCCP do HC-FMUSP e pelo grupo de trabalho do ambulatório de Osteodistrofia Renal do Serviço de Nefrologia do HC-FMUSP, com expectativa de dados relativamente homogêneos e de qualidade.

3.4.2 DADOS COLETADOS

3.4.2.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

Pesquisaram os dados da idade (anos), sexo, etnia, etiologia da DRC, diagnóstico pré-operatório, tempo de diálise (anos) para paciente com HPTrd e tempo decorrido entre o transplante renal e a PTx (anos) quando HPTrt.

3.4.2.2 DADOS BIOQUÍMICOS NO PRÉ- E PÓS-OPERATÓRIOS

Antes do tratamento cirúrgico, dosamos os níveis séricos do cálcio total (CaT) e iônico (Cai), PTH, P, fosfatase alcalina (FA) e 25 hidroxivitamina D (Vit-D) para toda a casuística, e com acréscimo da creatinina (Cr) e cálculo do *clearance* de creatinina (Cler) para pacientes com HPTrt. No seguimento pós-operatório, após alta hospitalar, foram analisados exames laboratoriais em intervalos regulares (15 dias, 3, 6 e 12 meses após cirurgia) semelhantes aos do pré-operatório [CaT, Cai, PTH, P, FA, Vit-D] e com o mesmo acréscimo ao paciente transplantado (Cr e Cler). Todas as amostras de sangue foram analisadas na Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP conforme padronização do Quadro 1.

Quadro 1 - Perfil dos exames laboratoriais da divisão de laboratório central do HC-FMUSP

Exame	Valores de Referência (vr)	Unidade	Metodologia
PTH	15-65	pg/mL	Eletroquimioluminescência
CaT	8,4-10,2	mg/dL	5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA)
Cai	4,6-5,3	mg/dL	Eletrodo íon-seletivo
P	2,7-4,5	mg/dL	Molibdato UV
FA	40-129 para homens 35-104 para mulheres	U/L	Ensaio colorimétrico
Vit-D	Deficiência: < 20 Insuficiência: 20 a 30 Suficiência: 30 a 100 Toxicidade: >100	ng/mL	Quimioimunoensaio LI
Cr	0,7-1,2 para homens 0,5-0,9 para mulheres	mg/dl	Ensaio colorimétrico

Os métodos laboratoriais utilizados para medida de CaT e Cai foram, respectivamente, calorimétrico automatizado e eletrodo íon seletivo. O P foi medido através do método enzimático colorimétrico automatizado. A Cr foi medida com o ensaio colorimétrico cinético baseado no método Jaffé. A FA utilizou ensaio colorimétrico de acordo com *International Federation of Clinical Chemistry*.

O PTH, molécula intacta, foi medido por método imunoquimioluminométrico, no equipamento IMMULITE 2000 com *kits* da fornecedora SIMENS, cujo vr eram 16 a 87 pg/mL e, após 21/11/2012, houve mudança do método para ensaio quimioluminescência com *kits* da fornecedora CORELAB (ABBOTT Diagnostics), cujo vr são 15 a 65 pg/ml.

O Clcr foi estimado com o uso da fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), sendo a taxa de filtração glomerular aferida na unidade de ml/min/1.73 m². O cálculo pela fórmula CKD-EPI foi realizado em plataforma digital disponibilizada na página eletrônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia (<https://sbn.org.br/utilidades/calculadoras>). A classificação estágio de DRC, de acordo com a taxa de filtração glomerular, encontra-se no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação da Taxa de Filtração Glomerular⁽¹⁾

	Clcr (ml/min/1.73 m ²)	Características
G1	≥ 90	Normal ou alta
G2	60–89	Levemente diminuída
G3a	45–59	Leve a moderadamente diminuída
G3b	30–44	Moderada a severamente diminuída
G4	15–29	Severamente diminuído
G5	< 15	Insuficiência renal

3.4.2.3 INTRA-OPERATÓRIO

Durante a cirurgia, realizamos coletas seriadas do PTH rápido (PTHrio), sendo três dessas amostras (BP, BC e PRE) antes da exérese das glândulas paratireoides, e duas (10 min e 15 min) após ressecção de todas paratireoides identificadas. As amostras de sangue venoso (3 a 5 mL) foram armazenadas em tubos de coleta sem anticoagulantes, transportadas imediatamente ao laboratório e submetidas à centrifugação em temperatura ambiente antes da análise. O PTHrio, molécula intacta, foi medido por método eletroquimioluminométrico, cujo vr são 15 a 65 pg/mL.

A taxa de queda do PTHrio, ou seja, sua redução relativa, foi medida em comparação com os níveis basais BP, BC e PRE, em 10 e 15 minutos após ressecção

de todas as paratireoide identificadas, sendo expressa em porcentagem (%). Foi calculada da seguinte forma:

- 1) Queda Percentual do PTHrío BP no décimo minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 10 min}/\text{PTHrío BP}) - 1] \times 100$;
- 2) Queda Percentual do PTHrío BC no décimo minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 10 min}/\text{PTHrío BC}) - 1] \times 100$;
- 3) Queda Percentual do PTHrío PRE no décimo minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 10 min}/\text{PTHrío PRE}) - 1] \times 100$;
- 4) Queda Percentual do PTHrío BP no décimo quinto minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 15 min}/\text{PTHrío BP}) - 1] \times 100$;
- 5) Queda Percentual do PTHrío BC no décimo quinto minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 15 min}/\text{PTHrío BC}) - 1] \times 100$;
- 6) Queda Percentual do PTHrío PRE no décimo quinto minuto após PTx: $[(\text{PTHrío em 15 min}/\text{PTHrío PRE}) - 1] \times 100$.

3.4.3 SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Os pacientes foram seguidos em regime ambulatorial durante intervalos regulares (15 dias, 3, 6 e 12 meses após cirurgia). A classificação da condição (*Status Seguimento*) ao término do décimo segundo mês, em um dos desfechos terapêutico possível (sucesso cirúrgico ou persistência do hiperparatireoidismo), foi baseada nos valores de PTH, CaT, Cai e P determinados pelo último consenso do KDIGO, publicado em 2009, conforme o Quadro 3 abaixo.

Quadro 3 - Parâmetros laboratoriais do metabolismo mineral para pacientes com doença renal crônica estágio 5

PTH	Aproximadamente duas a nove vezes o limite superior normal para o método avaliado
CaT	Faixa normal do laboratório
Cai	Faixa normal do laboratório
P	Níveis em direção à faixa normal do laboratório

FONTE: Alvo Terapêutico Baseado na Diretriz do KDIGO para Pacientes com DRC Estágio 5⁽¹⁰⁾

O sucesso da operação foi definido como obtenção do alvo terapêutico nos seis primeiros meses após a cirurgia e sua manutenção até o décimo segundo mês. Designou-se persistência a não obtenção do alvo terapêutico nos seis primeiros meses após a cirurgia. A persistência difere de recidiva, pois nesta última a alteração ocorre após seis meses da operação.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das variáveis categóricas estão apresentados em forma de tabela com suas respectivas frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas contínuas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. As variáveis quantitativas foram testadas para distribuição normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov. As distribuições paramétricas são apresentadas pela média e desvio padrão ($\pm dp$). Os dados não paramétricos são expressos em mediana e intervalo interquartil (Q1-Q3).

Para comparação entre dois grupos, foram utilizados o Teste-*t* de Student para dados paramétricos e teste de Mann-Whitney para dados não paramétricos. Quando foi considerada pertinente a análise entre grupos pareados, foram utilizados o Teste-*t* de Student para dados paramétricos e teste de Wilcoxon para dados não paramétricos. O teste exato de Fisher foi utilizado para determinar as diferenças estatisticamente significativas entre grupos.

O Coeficiente de Pearson foi utilizado para a correlação de dados paramétricos e o coeficiente de correlação de Spearman para dados não paramétricos.

Diante da análise de medidas repetidas, foi utilizado o modelo de regressão linear misto, que levou em consideração a possível correlação entre os valores da variável resposta que constituem medidas repetidas.

Medidas epidemiológicas foram realizadas para estudo da sensibilidade, especificidade e acurácia da dosagem do PTHr. A sensibilidade do teste foi calculada pela proporção entre indivíduos com queda $\geq 80\%$ do PTHr na população estudada e aqueles que evoluíram com controle do HPT [Verdadeiro Positivo/(Verdadeiro Positivo + Falso Negativo)]. A especificidade do teste foi calculada pela proporção

entre indivíduos com queda $< 80\%$ na população estudada e aqueles que não evoluíram com controle do HPT [$\text{Verdadeiro Negativo} / (\text{Verdadeiro Negativo} + \text{Falso Positivo})$]. Acurácia foi calculada pela proporção entre o total de verdadeiro positivo e verdadeiro negativo, com a casuística estudada.

Foram consideradas significativas as diferenças com nível descritivo (p) menor que 0,05.

Foram utilizados os softwares STATA/SE 12.0 (StataCorp®) e Excel 2010 (Microsoft®). Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança.

4 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados na seguinte sequência:

- 1) Descrição geral da casuística e das características demográficas dos pacientes;
- 2) Descrição e análise dos dados laboratoriais pré-operatório, diferenciando por grupos, de acordo com o diagnóstico;
- 3) Descrição e análise sobre o desfecho terapêutico (*status* seguimento) 12 meses após a PTx, diferenciando por grupos, de acordo com o diagnóstico, e subgrupos pela modalidade cirúrgica executada;
- 4) Descrição e análise dos dados sobre o decaimento do PTH rápido intra-operatório, diferenciando por grupos, de acordo com o diagnóstico e *status* seguimento, e subgrupos pela técnica cirúrgica executada;
- 5) Descrição e análise dos dados sobre o decaimento do PTH rápido intra-operatório, no grupo de pacientes que tiveram tática cirúrgica influenciada pelo PTH rápido no intra-operatório;
- 6) Descrição e análise dos dados laboratoriais pós-operatório, diferenciando por grupos, de acordo com o diagnóstico e *status* seguimento, e subgrupos pela técnica cirúrgica executada;
- 7) Descrição da acurácia da monitorização do PTH rápido intra-operatório.

4.1 RESULTADOS DESCRITIVOS RELATIVOS A CASUÍSTICA

No período de janeiro de 2011 a dezembro de 2016, 256 pacientes com diagnóstico de HPTr, dialítico ou após transplante renal, foram submetidos a PTx, pela primeira vez, para tratamento cirúrgico do HPT. Vinte e oito pacientes foram excluídos, dos quais 22 por perda de seguimento nos primeiros 12 meses após cirurgia. Outros 6 por ausência de documentação completa dos dados pré-, peri- ou pós-operatórios.

Considerando a casuística global, a distribuição quanto ao gênero revelou que 55,7% (127/228) eram do sexo feminino e 44,3% (101/228) do masculino. A média de idade foi de $45,9 \pm 13,4$ anos e mediana de 48 anos (mínimo de 3 e máximo de 74 anos). Referente a etnia, a maioria era de caucasianos, 59,6% (136/228), seguida de 24,1% (55/228) de mulatos e 11,8% (27/228) negros.

Quanto à etiologia da DRC, em 25,9% (59/228) não foi possível comprovar o motivo. Entre as causas identificáveis, as principais foram: 25,4% (58/228) de nefropatia hipertensiva, seguida por glomerulonefrite crônica, 9,2% (21/228), e doença renal policísticas 6,1% (14/228). Os demais casos estão apresentadas no Anexo C.

Havia 186 (81,6%) pacientes com diagnóstico de HPTrd e 42 (18,4%) com HPTrt. No grupo HPTrd, a mediana do tempo de diálise até a realização da PTx foi 6 anos (mínimo de 1 e máximo de 29 anos). No HPTrt, a mediana do tempo transcorrido do transplante renal até a PTx foi 2 anos (mínimo de 0,5 e máximo de 14 anos).

4.2 RESULTADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS PRÉ-OPERATÓRIOS

Os parâmetros bioquímicos pré-operatório estão demonstrados na Tabela 4, com os valores da média do PTH, CaT, Cai, P, Vit-D, Cr e Clcr, e mediana da FA. Os níveis de PTH, P e FA foram maiores no grupo HPTrd enquanto CaT e Cai no HPTrt, estatisticamente significativos. Foram semelhantes entre os grupo os níveis de Vit-D.

Tabela 4 - Dados laboratoriais pré-operatório

	HPTrd	HPTrt	Valor p
PTH (pg/ml)	1809 ± 930	283 ± 203	⁽¹⁾ $p < 0,001$
CaT (mg/dL)	$9,6 \pm 0,8$	$10,9 \pm 0,8$	⁽¹⁾ $p < 0,001$
Cai (mg/dL)	$4,9 \pm 0,5$	$6,0 \pm 0,5$	⁽¹⁾ $p < 0,001$
P (mg/dL)	$5,3 \pm 1,4$	$2,5 \pm 1,1$	⁽¹⁾ $p < 0,001$
FA (U/L) (Q1-Q3)	362 (229-763)	86,5 (69-124)	⁽²⁾ $p < 0,001$
Vit-D (ng/mL)	26 ± 11	24 ± 12	⁽¹⁾ $p = 0,54$
Cr (mg/dL)	-	$1,4 \pm 0,7$	-
Clcr (ml/min/1.73 m ²)	-	59 ± 24	-

NOTA: PTH (paratormônio sérico), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérica), Vit-D (25 hidroxivitamina D sérica), Cr (creatinina sérica), Clcr (clearance de creatinina), Q1-Q3 (intervalo interquartil)

⁽¹⁾ Teste-*t* de Student.

⁽²⁾ Teste de Mann-Whitney.

Nos pacientes transplantados, verificamos correlação positiva entre os níveis pré-operatório de Cr e PTH (Correlação de Pearson com coeficiente de 0,484, $p=0,001$). Houve correlação negativa entre Clcr e PTH, porém não significativa (Correlação de Pearson com coeficiente de -0,260, $p=0,097$).

4.3 RESULTADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE RELATIVOS AO DESFECHO TERAPÊUTICO

Observando a casuística global, a paratireoidectomia alcançou sucesso em 92,1% (210/228) dos casos, e falha em 7,9% (18/228), Figura 10.

Pacientes do grupo HPTrd tiveram sucesso cirúrgico em 90,9% (169/186), com falha em 9,1% (17/186) enquanto no HPTrt sucesso de 97,6% (41/42) e falha em 2,4% (1/42), sem diferença de resultados entre os grupos (Teste Exato de Fisher, $p=0,208$).

Quando olhamos toda a população quanto a técnica cirúrgica, PTxT AE obteve sucesso em 93,2% (164/176) e falha em 6,8% (12/176) ao passo que PTxS sucesso em 88,5% (46/52) com falha em 11,5% (6/52). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas (Teste Exato de Fisher, $p=0,256$).

Pacientes do grupo HPTrd submetidos à PTxT AE tiveram sucesso em 92,6% (138/149) e falha em 7,4% (11/149). Quando PTxS, sucesso em 83,8% (31/37) e falha em 16,2% (6/37). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as técnicas cirúrgicas no grupo dialítico (Teste Exato de Fisher, $p=0,112$).

Identificamos quatro motivos para as 18 falhas referente ao controle cirúrgico do HPT: glândula supranumerária em 61,1% (11/18) dos casos, coto remanescente inadequado da PTxS em 16,6% (3/18), glândula ectópica (quando

menos de 4 paratireoides foram retiradas) em 16,6% (3/18) das falhas e hiperplasia dos fragmentos do enxerto heterotópico na PTxT AE em 5,5% (1/18) dos eventos.

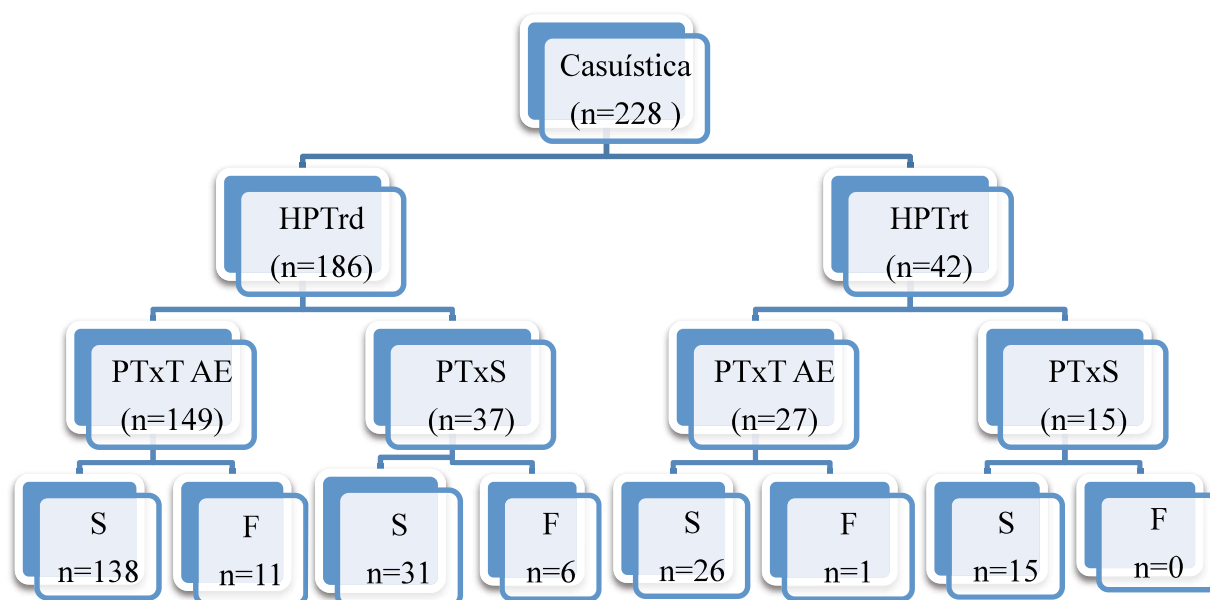


FIGURA 10 - Diagrama da distribuição dos pacientes em relação ao diagnóstico pré-operatório, cirurgia realizada e desfecho terapêutico (S = sucesso vs F = falha)

4.4 RESULTADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE RELATIVOS AO DECAIMENTO DO NÍVEL SÉRICO DO PARATORMÔNIO RÁPIDO INTRA-OPERATÓRIO

4.4.1 MEDIDAS BASAIS INICIAIS (BP, BC e PRE) ANTES DA PTx

No grupo HPTrd, a mediana do valor absoluto do PTHrio foi maior no BC e com diferença quase estatisticamente significativa em relação ao BP e PRE (Medidas Repetidas, $p=0,05$), e sem distinção entre BP e PRE (Medidas Repetidas, $p=0,720$). No HPTrt, a mediana do valor absoluto do PTHrio foi maior no BC porém sem diferença significativa em relação ao BP e PRE (Medidas Repetidas, $p=0,97$ e $p=0,99$ respectivamente), e sem distinção entre BP e PRE (Medidas Repetidas, $p=0,063$) (Tabela 5 e Gráfico 1).

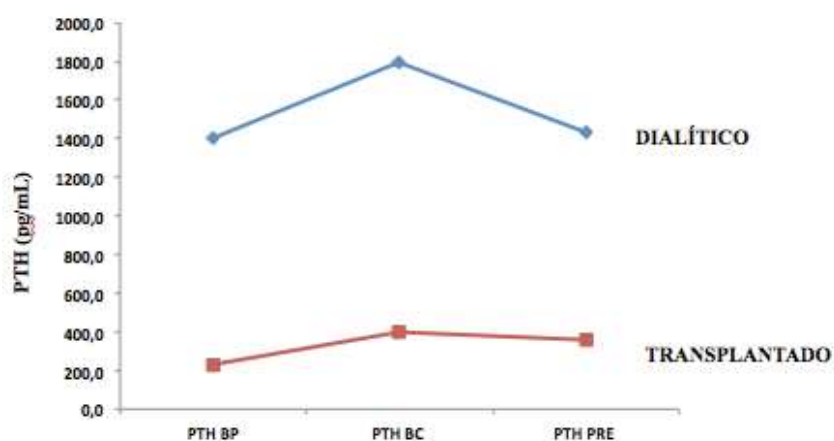
Tabela 5 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra basal coletada, de acordo com o diagnóstico, em valor absoluto⁽¹⁾

	PTHrio Basal Periférico (pg/mL)	PTHrio Basal Central (pg/mL)	PTHrio Pré-retirada (pg/mL)
HPTrd	1403 (1055-2042)	1798 (1352-2735)	1435 (862-2210)
HPTrt	231 (178-349)	398 (275-658)	359 (230-712)

NOTA: PTHrio (paratormônio rápido intra-operatório), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

Gráfico 1 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra basal coletada, de acordo com o diagnóstico, em valor absoluto⁽¹⁾



NOTA: PTH (paratormônio), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

4.4.2 MEDIDAS SERIADAS DO PTH RÁPIDO DURANTE A PTx, EM VALOR ABSOLUTO

Para os valores absoluto do PTHrio nos pacientes com HPTrd e HPTrt, encontramos distinção após remoção da massa de tecido paratireóide doente. Nos pacientes dialíticos houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas iniciais (BC e PRE) quando comparadas com as de 10 e 15 min (Medidas Repetidas, $p < 0,001$), entre as medidas de BC e PRE entre si (Medidas Repetidas, $p < 0,001$) sendo maiores os valores de BC, e entre as medidas de 10 e 15 minutos entre si, com valores menores em 15 minutos (Medidas Repetidas, $p < 0,001$) (Tabela 6).

Nos pacientes transplantados houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas iniciais (BC e PRE) quando comparadas com as de 10 e 15 min (Medidas Repetidas, $p=0,001$), e entre as medidas de 10 e 15 minutos entre si, com valores menores em 15 minutos (Medidas Repetidas, $p=0,003$), Tabela 6.

Diante do desfecho sucesso, os valores intra-operatórios do PTH foram maiores no grupo dialítico quando comparados com transplantado, com diferença significativa (Tabela 6 e Gráfico 2). Porém, na primeira avaliação pós-operatória, realizada no 15º dia, os níveis séricos medianos do PTH foram maiores nos pacientes transplantados (34 pg/mL vs 20 pg/mL), com significância estatística, $p=0,043$ (Gráfico 2). Esse resultado no pós-operatório precoce, quando sucesso cirúrgico, pode está relacionado à maior proporção de pacientes transplantados submetidos a PTxS, 36% (15/41), contra 18% (31/169) dos dialíticos.

Tabela 6 - Comparação dos pacientes dialíticos com transplantados sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para dada amostra coletada durante paratireoidectomia, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

	PTH BP	PTH BC	PTH PRE	PTH 10 min	PTH 15 min
HPTrd	⁽²⁾ 1578 ± 757	1731 (1222-2719)	1356 (826-2038)	245 (170-342)	206 (156-290)
HPTrt	⁽²⁾ 298 ± 175	409 (298-409)	385 (228-876)	62 (40-102)	53 (33-78)
D vs T ⁽³⁾	⁽⁴⁾ $p<0,001$	⁽⁵⁾ $p<0,001$	⁽⁵⁾ $p<0,001$	⁽⁵⁾ $p<0,001$	⁽⁵⁾ $p<0,001$

NOTA: PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BP (amostra basal periférica), BC (amostra basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado); D (paciente dialítico); T (paciente transplantado), vs (*versus*)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Média ± desvio padrão.

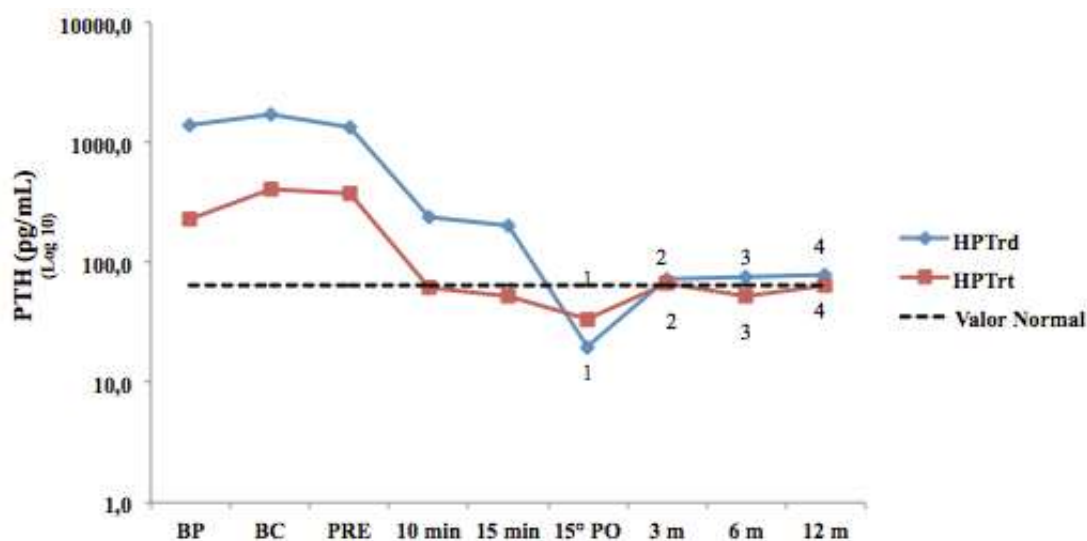
⁽³⁾ Valor de p, significativo para $p<0,05$.

⁽⁴⁾ Teste-*t* Amostras Independentes.

⁽⁵⁾ Teste de Mann-Whitney.

No acompanhamento durante o pós-operatório tardio, até o término do 1º ano, as medianas dos níveis plasmáticos do PTH foram semelhantes entre pacientes dialíticos e transplantados que alcançaram controle do HPTr (Gráfico 2 e Tabela 22).

Gráfico 2 - Perfil da evolução do PTH no intra- e pós-operatório de pacientes dialíticos e transplantados, submetidos à paratireoidectomia, com desfecho sucesso, medianas em valor absoluto (pg/mL)



NOTA: PTH (paratormônio), Log 10 (escala logarítmica na base 10), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (antes da exérese das paratireoides), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), min (minuto), PO (pós-operatório), m (mês)

- (1) Teste de Mann-Whitney, $p=0,043$.
- (2) Teste de Mann-Whitney, $p=0,578$.
- (3) Teste de Mann-Whitney, $p=0,246$.
- (4) Teste de Mann-Whitney, $p=0,103$.
- (5) Valor estatisticamente significativo, $p<0,05$.

Pacientes dialíticos apresentaram distinção do PTHrio após remoção da massa de tecido paratireóideo doente, mesmo diante da falha. Houve diferença significativa entre as medidas iniciais (BC e PRE) quando comparadas com as de 10 e 15 min (Medidas Repetidas, $p<0,001$) porém sem distinção de 10 e 15 minutos entre si (Medidas Repetidas, $p=0,903$), com valores médios maiores em 15 min (Tabela 7).

Tabela 7 - Perfil do PTH rápido intra-operatório para dada amostra coletada durante paratireoidectomia com desfecho falha, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

	PTH BP	PTH BC	PTH PRE	PTH 10 min	PTH 15 min
HPTrd	1877±670	2614±816	2374±1207	750±480	860±710
HPTrt ⁽²⁾	183	395	682	276	265

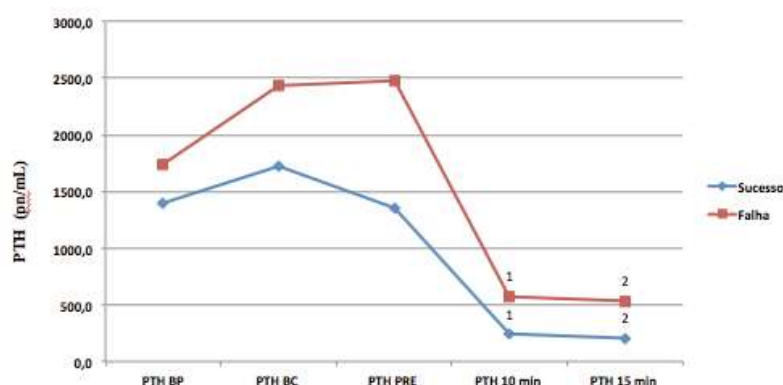
NOTA: PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BP (amostra basal periférica), BC (amostra basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado)

⁽¹⁾ Média ± desvio padrão.

⁽²⁾ Apenas 1 caso.

Os pacientes com HPTrd, que apresentam falha no controle do HPTr, apresentaram valores medianos do PTHr maiores nos momentos 10 e 15 min, após presumida ressecção das paratireoides, quando comparados aos dialíticos com desfecho sucesso (577 pg/mL vs 245 pg/mL, em 10 min e 535 pg/mL vs 206 pg/mL, em 15 min), Gráfico 3.

Gráfico 3 - Comparação entre pacientes dialíticos com desfecho terapêutico diferentes, sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para dada amostra coletada durante paratireoidectomia, em valor absoluto (pg/mL)⁽³⁾



NOTA: PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BP (amostra basal periférica), BC (amostra basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides), min (minutos)

⁽¹⁾ Teste Mann-Whitney, $p < 0,001$.

⁽²⁾ Teste Mann-Whitney, $p < 0,001$.

⁽³⁾ Mediana.

Na avaliação do grupo HPTrd submetido a PTxT AE com desfecho sucesso, houve diferença entre as medidas absolutas de PTH 10 e 15 min entre si que quase

alcançou significância estatística (Medidas Repetidas, $p=0,05$). Quando realizado PTxS, ocorreu queda dos valores absolutos de 10 para 15 minutos quase significativa (Medidas Repetidas, $p=0,053$) (Tabela 8). Com a PTxS, verificamos tendência de níveis séricos maiores do PTH, durante a cirurgia, porém sem diferença significativa comparada com a PTxT AE.

Tabela 8 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para cada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes dialíticos, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

	PTH 10 min	PTH 15 min	p ⁽²⁾
PTxT AE	241 (169,7-363,2)	194 (154-276)	p=0,05
PTxS	281 (182-457)	252 (162-354)	p=0,053
T vs S ⁽²⁾	⁽³⁾ p=0,112	⁽³⁾ p=0,055	

NOTA: PTH (paratormônio rápido intra-operatório), PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), T (paratireoidectomia total), S (paratireoidectomia subtotal), vs (*versus*)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Valor de p, significativo para $p<0,05$.

⁽³⁾ Teste Mann-Whitney.

Pacientes dialíticos submetidos a PTxT AE exibiram diferenças nos níveis de PTH após remoção da massa de tecido paratireóideo doente, mesmo diante da falha. Houve diferença significativa entre as medidas iniciais (BC e PRE) quando comparadas com as de 10 e 15 min (Medidas Repetidas, BC vs 10 min $p<0,001$, BC vs 15 min $p<0,001$, PRE vs 10 min $p=0,03$ e PRE vs 15min $p=0,02$), porém sem distinção de 10 e 15 minutos entre si (Medidas Repetidas, $p=0,993$) (Tabela 9).

Na ocorrência de falha cirúrgica quando realizado PTxS nos pacientes dialíticos, verificamos diferença significativa entre os basais BC e PRE quando comparados com 10 min (Medidas Repetidas, $p=0,017$ e $p=0,03$, respectivamente), porém sem diferença com 15 min (Medidas Repetidas, $p=0,223$ e $p=0,360$, respectivamente). Não houve distinção de 10 e 15 minutos entre si (Medidas Repetidas, $p=0,958$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para cada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes dialíticos, com desfecho falha, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

	PTHrio 10 min (pg/mL)	PTHrio 15 min (pg/mL)	p ⁽²⁾
PTxT AE	577 (389-1095)	535 (371-1172)	p=0,993
PTxS	664 (355-1300)	608 (343-2271)	p=0,958
T vs S ⁽²⁾	⁽³⁾ p=0,920	⁽³⁾ p=0,841	

NOTA: PTHrio (paratormônio rápido intra-operatório), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal)

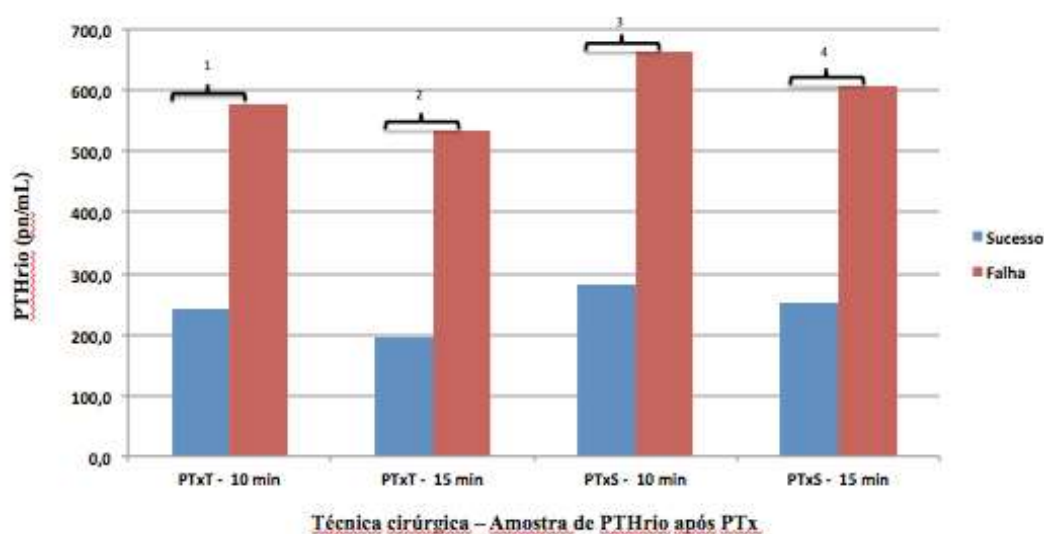
⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Valor de p, significativo para p<0,05.

⁽³⁾ Teste Mann-Whitney.

Observamos nítida diferença nos níveis plasmáticos do PTHr entre pacientes dialíticos dos grupos desfecho sucesso e falha, sendo maiores e com significância estatística nos pacientes que falharam, independentemente da modalidade de operação executada, e em todas as amostras coletadas após presumida ressecção do tecido paratireóideo hiperfuncionante (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Comparação do desfecho sucesso com falha para cada modalidade de operação, sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para amostras coletadas após exérese das paratireoides, nos pacientes dialíticos, em valor absoluto (pg/mL)



NOTA: PTHriop (PTH rápido intra-operatório), PTxT (paratireoidectomia total).

PTxS (paratireoidectomia subtotal), min (minutos), PTx (paratireoidectomia)

(1) Teste Mann-Whitney, $p < 0,001$.

(2) Teste Mann-Whitney, $p < 0,001$.

(3) T t Amostras Independentes, $p = 0,001$.

(4) Teste Mann-Whitney, $p = 0,007$.

Nos pacientes transplantados submetido a PTxT AE com sucesso, houve fraca diferença entre as medidas 10 e 15 minutos entre si (Medidas Repetidas, $p = 0,048$). Quando realizado PTxS, ocorreu queda dos valores absolutos de 10 para 15 minutos porém estatisticamente não significante (Medidas Repetidas, $p = 0,065$) (Tabela 10). Com a PTxS, verificamos tendência de níveis séricos maiores do PTH, durante a cirurgia, porém sem diferença significativa comparada com a PTxT.

Tabela 10 - Comparação da paratireoidectomia total com subtotal sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório para dada amostra coletada após paratireoidectomia, nos pacientes transplantados, com desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

	PTH 10 min	PTH 15 min	$p^{(2)}$
PTxT AE	80±38	60±38	$p = 0,048$
PTxS	99±83	85±68	$p = 0,065$
T vs S ⁽²⁾	⁽³⁾ $p = 0,401$	⁽³⁾ $p = 0,140$	

NOTA: PTH (paratormônio rápido intra-operatório), PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), T (paratireoidectomia total), S (paratireoidectomia subtotal), vs (*versus*)

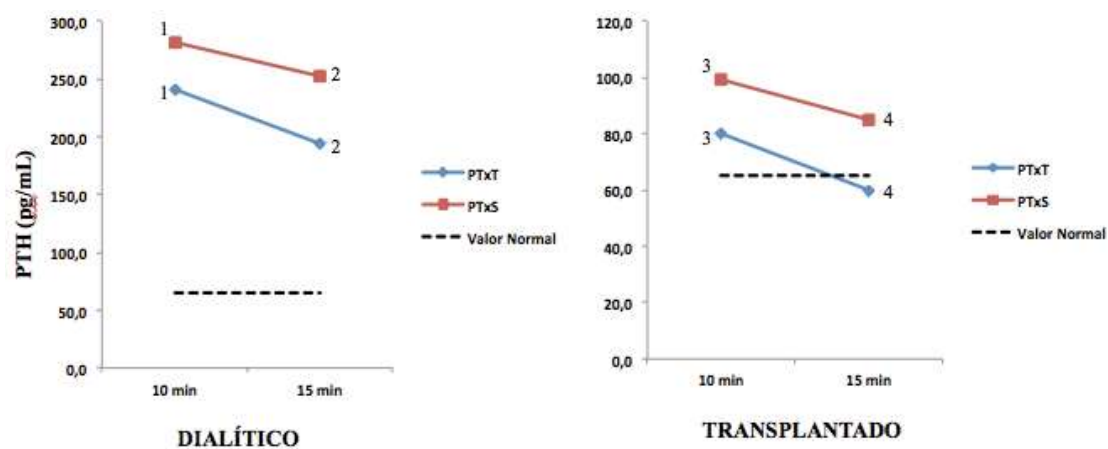
(1) Média ± desvio padrão.

(2) Valor de p, significativo para $p < 0,05$.

(3) Teste-t Amostras Independentes.

Percebemos que tanto no HPTrd como no HPTrt, os níveis do PTHr são maiores nos pacientes submetidos à PTxS, nas amostras 10 e 15 min, porém sem significância estatística quando comparados à PTxT AE. Apenas os pacientes transplantados operados por meio da PTxT AE tiveram tendência de normalizar os valores do PTHr para a faixa de referência ainda no intra-operatório (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Comparação entre modalidades cirúrgicas sobre o perfil de decaimento do PTH rápido intra-operatório, para cada amostra coletada após paratireoidectomia, quando desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL)



NOTA: PTxT (paratireoidectomia total), PTxS (paratireoidectomia subtotal), PTH (paratormônio)

- (1) Teste Mann-Whitney, $p=0,112$.
- (2) Teste Mann-Whitney, $p=0,055$.
- (3) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,401$.
- (4) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,140$.

4.4.3 DECAIMENTO PORCENTUAL DO PTH RÁPIDO DURANTE A PTx

Os percentuais de decaimento dos valores de PTHrío em 10 minutos e 15 minutos após exéreses das paratireoides, em relação às amostras colhidas antes da ressecção, nos pacientes submetidos à PTx por HPTrd e HPTrt, estão caracterizada nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11 - Decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, nos pacientes dialíticos, referente ao *status* seguimento⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
Sucesso	⁽²⁾ 82 (77-86)	⁽³⁾ 85 (81-89)	⁽⁴⁾ 81 (74-85)	⁽²⁾ 85 (79-87)	⁽³⁾ 88 (84-90)	⁽⁴⁾ 84 (77-87)
Falha	⁽⁵⁾ 70 (54-78)	⁽⁶⁾ 74 (55-86)	⁽⁷⁾ 65 (45-79)	⁽⁵⁾ 66 (55-76)	⁽⁶⁾ 74 (53-87)	⁽⁷⁾ 64 (41-82)
S vs F ⁽⁸⁾	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

NOTA: PTH (paratormônio), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), S (sucesso), F (falha), vs (versus)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, p<0,001 (bp 10 vs bp 15).

⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, p<0,001 (bc 10 vs bc 15).

⁽⁴⁾ Teste de Wilcoxon, p<0,001 (pre 10 vs pre 15).

⁽⁵⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,610 (bp 10 vs bp 15).

⁽⁶⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,918 (bc 10 vs bc 15).

⁽⁷⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,463 (pre 10 vs pre 15).

⁽⁸⁾ Teste de Mann-Whitney.

As comparações das medianas das quedas percentuais entre 10 e 15 minutos, das amostras BP, BC e PRE, mostram diferenças das reduções percentuais nos grupos HPTrd e HPTrt, sendo maiores no décimo quinto minuto para todas as amostras, quando sucesso cirúrgico (Teste de Wilcoxon, p<0,001), Tabelas 11 e 12.

As comparações das medianas das quedas percentuais entre 10 e 15 minutos, das amostras BP, BC e PRE, não mostram diferenças estatísticas significativas das reduções percentuais no grupo HPTrd, quando falha cirúrgico (Tabela 11).

Tabela 12 - Decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, nos pacientes transplantados, referente ao *status* seguimento⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
	⁽²⁾ 74	⁽³⁾ 82	⁽⁴⁾ 81	⁽²⁾ 76	⁽³⁾ 84	⁽⁴⁾ 84
Sucesso	(67-82)	(79-89)	(75-89)	(74-83)	(82-91)	(77-89)
Falha ⁽⁵⁾	1	30	59	1	33	61,1

NOTA: PTH (paratormônio), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$ (bp 10 vs bp 15).

⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$ (bc 10 vs bc 15).

⁽⁴⁾ Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$ (pre 10 vs pre 15).

⁽⁵⁾ Apenas 1 caso

Os percentuais de decaimento dos valores do PTHrrio em 10 minutos e 15 minutos após exérese das paratireoides, em relação às amostras colhidas antes da ressecção, nos pacientes submetidos à PTx por HPTrd e HPTrt, estão caracterizada nas Tabela 13.

Tabela 13 - Comparação do grupo dialítico com transplantado sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra basal, quando desfecho sucesso⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
	82	85	81	85	⁽²⁾ 87±6	84,3
HPTrd	(76-86)	(81-88)	(73,9-85,2)	(79-87)		(77-87)
	74	81,9	82	76	⁽²⁾ 85±10	84,5
HPTrt	(68-82)	(79-89) ⁽³⁾	(75-89)	(74-83)	⁽⁴⁾	(77-89)
D vs T	⁽³⁾ p=0,02	p=0,287	⁽³⁾ p=0,344	⁽³⁾ p=0,04	p=0,353	⁽³⁾ p=0,280

NOTA: PTH (paratormônio), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), D (pacientes em diálise), T (pacientes transplantados); vs (versus)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

- (²) Média \pm desvio padrão.
 (³) Teste de Mann-Whitney.
 (⁴) Teste *t* Amostras Independentes.

Pacientes dialíticos e transplantados, com desfecho sucesso, apresentam percentuais de queda do PTH semelhantes estatisticamente para as amostras basais BC e PRE em 10 e 15 min, apesar de apresentarem valores absolutos distintos e com diferença significantes. Apenas as quedas percentuais do BP apresentaram diferenças estatisticamente significantes em 10 e 15 minutos (Teste de Mann-Whitney, $p=0,02$ e $p=0,04$ respectivamente), sendo menores no grupo transplantado (Tabela 13).

As Tabela 14 e 15 mostram o perfil de decaimento percentual dos valores de PTHrío em 10 e 15 minutos após exéreses das paratireoides, em relação às amostras colhidas antes da ressecção, nos pacientes submetidos à PTxT ou PTxS, nos grupos HPTrd e HPTrt e com desfecho sucesso.

Tabela 14 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes dialíticos, quando desfecho sucesso⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
PTxT	(²) 80 \pm 9	(³) 86 (81-89)	(⁴) 82 (76-85)	(²) 83 \pm 7	(³) 88 (84-91)	(⁴) 84 (78-87)
PTxS	(⁵) 81 (73-85) (⁸)	(⁶) 85 (79-88) (⁹)	(⁷) 73 (70-86)	(⁵) 83 (77-86)	(⁶) 87 (81-89) (⁹)	(⁷) 79 (73-89)
T vs S	$p=0,439$	$p=0,168$	(⁸) $p=0,166$	(⁹) $p=0,303$	$p=0,186$	(⁸) $p=0,330$

NOTA: PTH (paratormônio), PTxT (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), T (paratireoidectomia total com autoenxerto), S (paratireoidectomia subtotal), vs (versus)

- (¹) Mediana (Q1-Q3).
 (²) Médias e Teste-*t* Amostras Emparelhadas, $p<0,001$ (bp 10 vs bp 15).
 (³) Teste de Wilcoxon, $p<0,001$ (bc 10 vs bc 15).
 (⁴) Teste de Wilcoxon, $p<0,001$ (pre 10 vs pre 15).
 (⁵) Teste de Wilcoxon, $p<0,001$ (bp 10 vs bp 15).
 (⁶) Teste de Wilcoxon, $p<0,001$ (bc 10 vs bc 15).
 (⁷) Teste de Wilcoxon, $p<0,001$ (pre 10 vs pre 15).

- ⁽⁸⁾ Teste de Mann-Whitney.
⁽⁹⁾ Teste *t* Amostras Independentes.

Tabela 15 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes transplantados, quando desfecho sucesso⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
PTxT	⁽²⁾ 77 (64-86)	⁽³⁾ 86 (79-92)	⁽⁴⁾ 82 (77-91)	⁽²⁾ 81 (74-88)	⁽³⁾ 88 (83-93)	⁽⁴⁾ 86 (79-92)
PTxS	⁽⁵⁾ 71 (69-79)	⁽⁶⁾ 81 (77-83)	⁽⁷⁾ 79 (72-87)	⁽⁵⁾ 76 (74-82)	⁽⁶⁾ 83 (80-85) ⁽⁹⁾	⁽⁷⁾ 82 (77-89)
T vs S	⁽⁸⁾ p=0,037	⁽⁸⁾ p=0,019	⁽⁸⁾ p=0,035	⁽⁸⁾ p=0,003	p=0,048	⁽⁹⁾ p=0,036

NOTA: PTH (paratormônio), PTxT (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), T (paratireoidectomia total com autoenxerto), S (paratireoidectomia subtotal), vs (versus)

- ⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).
⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,001 (bp 10 vs bp 15).
⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, p<0,001 (bc 10 vs bc 15).
⁽⁴⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,001 (pre 10 vs pre 15).
⁽⁵⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,002 (bp 10 vs bp 15).
⁽⁶⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,002 (bc 10 vs bc 15).
⁽⁷⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,003 (pre 10 vs pre 15).
⁽⁸⁾ Teste de Mann-Whitney.
⁽⁹⁾ Teste *t* Amostras Independentes.

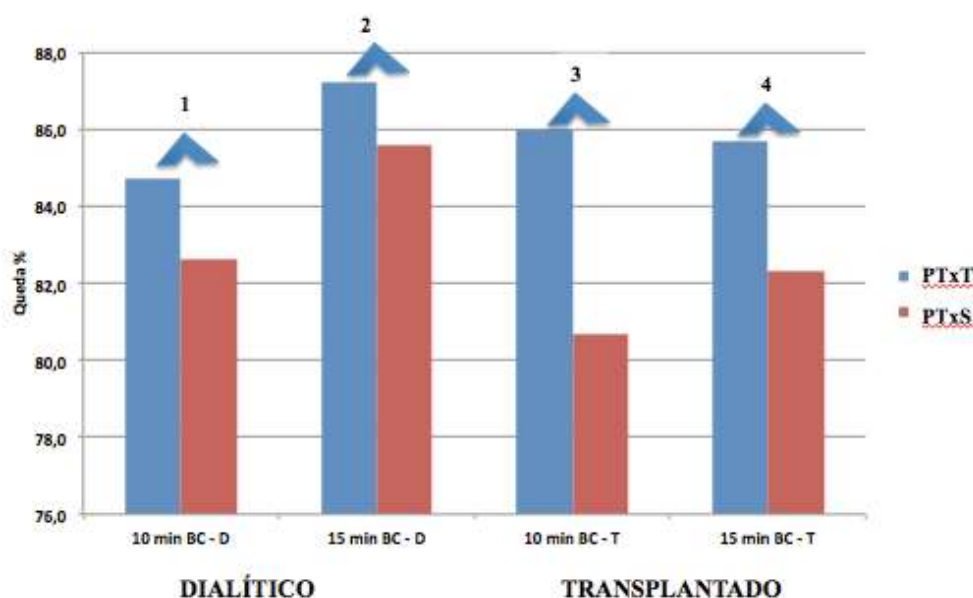
Verificamos que nos pacientes que cursaram com sucesso cirúrgico, a queda porcentual do PTHrrio persiste além do décimo minuto, e essa tendência de maior decaimento, teve significância estatística até o décimo quinto minuto, para todas as modalidades cirúrgicas realizadas e válida para ambos os grupos, HPTrd e HPTrt.

Percebemos diferença de comportamento de acordo com o diagnóstico quando utilizamos técnicas cirúrgicas diferentes, porém todas cursando com sucesso terapêutico: (1) nos pacientes dialíticos, o declínio porcentual do PTH é semelhante

para todas as amostras basais, em 10 e 15 min, a despeito da cirurgia executada (Tabela 14); (2) pacientes com HPTrt, o decaimento é menor e estatisticamente significativo quando praticada a PTxS (Tabela 15).

Ainda em relação ao paciente com HPTrt, a amostra BC em 15 min foi a que apresentou menor diferença da queda porcentual do PTHrío, quando comparamos as modalidades de operações distintas, PTxT AE vs PTxS (Gráfico 6 e Tabela 15).

Gráfico 6 - Comparação entre as técnicas cirúrgicas sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para a amostra basal central, quando desfecho sucesso



NOTA: PTxT (paratireoidectomia total), PTxS (paratireoidectomia subtotal), BC (basal central), D (paciente dialítico), T (paciente transplantado), min (minuto)

- (1) Teste t Amostras Independentes, $p=0,168$.
- (2) Teste t Amostras Independentes, $p=0,186$.
- (3) Teste Mann-Whitney, $p=0,019$.
- (4) Teste t Amostras Independentes, $p=0,048$.

A Tabela 16 expressa o perfil de decaimento porcentual dos valores de PTHrío em 10 minutos e 15 minutos após exéreses das paratireoides, em relação às amostras colhidas antes da ressecção, nos pacientes submetidos à PTxT ou PTxS, no grupo HPTrd e com desfecho falha.

Tabela 16 - Comparação das modalidades cirúrgicas sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, nos pacientes dialíticos, quando desfecho falha⁽¹⁾

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
PTxT	⁽²⁾ 71	⁽³⁾ 74	⁽⁴⁾ 65	⁽²⁾ 69	⁽³⁾ 73	⁽⁴⁾ 64
AE	(58-75)	(58-87)	(54-84)	(60-69)	(55-87)	(52-85)
PTxS	⁽⁵⁾ 61	⁽⁶⁾ 77	⁽⁷⁾ 61	⁽⁵⁾ 65	⁽⁶⁾ 77	⁽⁷⁾ 58
	(28-82)	(50-82)	(34-73) ⁽⁸⁾	(27-82) ⁽⁸⁾	(39-84) ⁽⁸⁾	(18-74)
T vs S	⁽⁸⁾ p=0,575	⁽⁸⁾ p=0,920	p=0,269	p=0,749	p=0,841	⁽⁸⁾ p=0,228

NOTA: PTH (paratormônio), PTxT (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), T (paratireoidectomia total com autoenxerto), S (paratireoidectomia subtotal), vs (versus)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,917 (bp 10 vs bp 15).

⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,824 (bc 10 vs bc 15).

⁽⁴⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,657 (pre 10 vs pre 15).

⁽⁵⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,528 (bp 10 vs bp 15).

⁽⁶⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,786 (bc 10 vs bc 15).

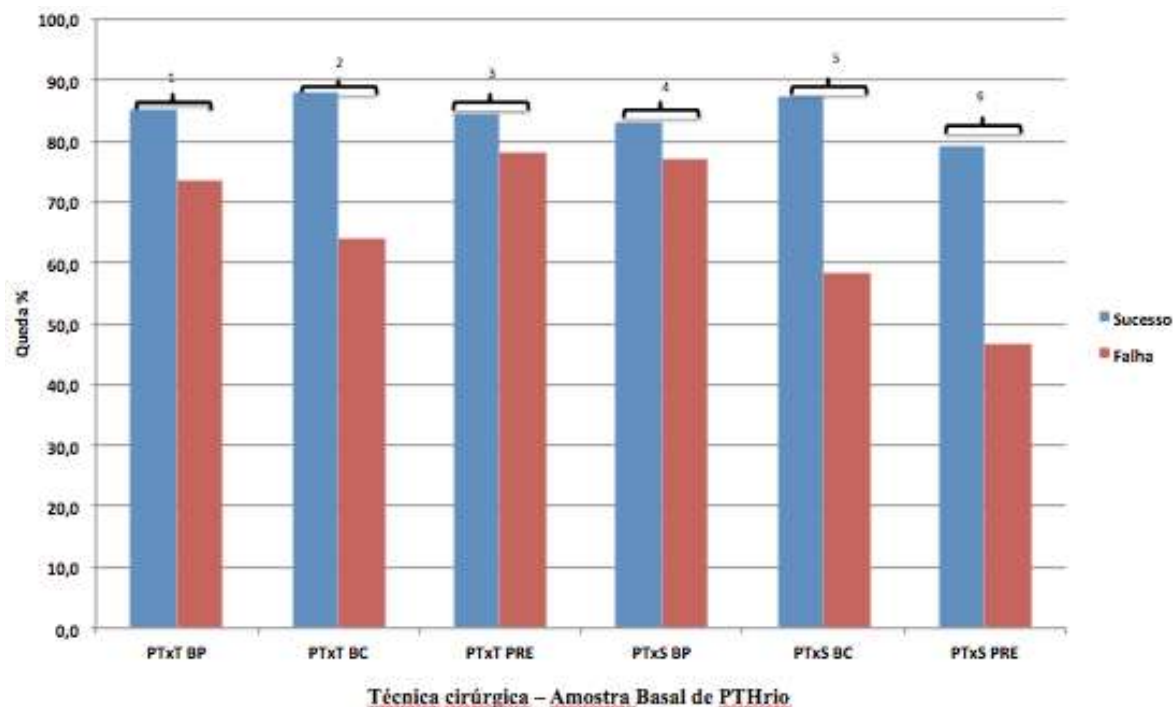
⁽⁷⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,753 (pre 10 vs pre 15).

⁽⁸⁾ Teste de Mann-Whitney.

Os pacientes do grupo HPTrd que tiveram falha da cirurgia, a queda porcentual do PTHrrio em 10 minutos não diferiu do alcançado em 15 minutos, para todas as técnicas realizadas, e sem diferenças entre as técnicas entre si (Tabela 16). Interessante perceber que este comportamento é diferente do observado quando desfecho sucesso, no qual ocorre avanço da queda porcentual de 10 para 15 min, sendo maior no momento 15 min e com significância estatística (Tabela 14).

Além desse comportamento distinto e regular que tornaram os padrões dos tipos de desfechos distinguíveis, a comparação entre os grupos sucesso com falha demonstrou queda porcentual menores diante da falha cirúrgica, para todas as amostras basais, e independente da cirurgia realizada (Gráfico 7).

Gráfico 7 - Comparação do desfecho sucesso com falha para cada modalidade de operação, sobre o decaimento porcentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 15 minutos, para cada amostra basal, nos pacientes dialíticos



NOTA: PTxT (paratireoidectomia total com autoenxerto). PTxS (paratireoidectomia subtotal), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada),

- (1) Teste Mann-Whitney, $p < 0,001$.
- (2) Teste Mann-Whitney, $p = 0,002$.
- (3) Teste Mann-Whitney, $p = 0,013$.
- (4) Teste Mann-Whitney, $p = 0,038$.
- (5) Teste Mann-Whitney, $p = 0,016$.
- (6) Teste Mann-Whitney, $p = 0,008$.

Identificamos padrão constante e reiterado de diferença estatisticamente significativa do porcentual de queda do PTH entre indivíduos que evoluem com controle distinto do HPT, independentemente da técnica cirúrgica (Gráfico 7).

Para os pacientes transplantados, analisamos se existiu influência (correlação) da função renal, apresentada no pré-operatório, sobre a cinética de decaimento do PTHrio (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Correlação entre creatinina sérica e clearance de creatinina com os níveis do PTH rápido intra-operatório em valor absoluto (pg/mL), durante paratireoidectomia, nos pacientes transplantados, quando desfecho sucesso

	PTH BP	PTH BC	PTH PRE	PTH 10 min	PTH 15 min
Cr	⁽¹⁾ 0,383	⁽²⁾ 0,158	⁽²⁾ 0,002	⁽¹⁾ 0,022	⁽¹⁾ 0,07
Clcr	⁽¹⁾ -0,273	⁽²⁾ -0,124	⁽²⁾ 0,056	⁽¹⁾ -0,034	⁽¹⁾ -0,106
Valor de p ⁽³⁾ Cr/Clcr	⁽³⁾ p=0,040 / p=0,151	p=0,351 / p=0,464	p=0,992 / p=0,745	p=0,898 / p=0,842	p=0,682 / p=0,534

NOTA: PTH (paratormônio), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), Cr (creatinina sérica), Clcr (clearance de creatinina estimado), min (minuto)

⁽¹⁾ Coeficiente de correlação de Pearson (r).

⁽²⁾ Coeficiente de correlação de Spearman.

⁽³⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Tabela 18 - Correlação entre creatinina sérica e clearance de creatinina com o decaimento percentual (%) do PTH rápido intra-operatório em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, para cada amostra coletada, pacientes transplantados, quando desfecho sucesso

	Queda em 10 min do PTH BP	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BP	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
Cr	⁽¹⁾ -0,036	⁽¹⁾ -0,044	⁽¹⁾ -0,089	⁽¹⁾ 0,073	⁽²⁾ 0,011	⁽²⁾ 0,006
Clcr	⁽¹⁾ 0,031	⁽¹⁾ 0,043	⁽¹⁾ 0,162	⁽¹⁾ -0,069	⁽²⁾ 0,026	⁽²⁾ 0,103
Valor de p ⁽³⁾ Cr/Clcr	p=0,851 / p=0,874	p=0,794 / p=0,799	p=0,606 / p=0,345	p=0,708 / p=0,722	p=0,946 / p=0,880	p=0,973 / p=0,551

NOTA: PTH (paratormônio), BP (basal periférico), BC (basal central), PRE (pré-retirada), Cr (creatinina sérica), Clcr (clearance de creatinina estimado)

⁽¹⁾ Coeficiente de correlação de Spearman.

⁽²⁾ Coeficiente de correlação de Pearson (r).

⁽³⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

O nível pré-operatório de Cr só apresentou correlação com o valor absoluto do PTH BP (Coeficiente de correlação de Pearson de 0,383, p=0,040). A função renal dos pacientes transplantados não influenciou a cinética de queda porcentual do PTH.

4.5 RESULTADOS RELATIVOS A ANÁLISE DO DECAIMENTO DO NÍVEL SÉRICO DO PTH RÁPIDO INTRA-OPERATÓRIO, QUANDO O HORMÔNIO INFLUENCIOU NA TÁTICA CIRÚRGICA

Na nossa casuística, a dosagem e avaliação do decaimento do PTHr impactaram a conduta cirúrgica em 7% dos pacientes (16/228), quando utilizamos a diminuição nos níveis de PTHr igual ou maior a 80%, na amostra de 10 minutos, como critério intra-operatório preditor de sucesso cirúrgico. Todos esses pacientes apresentaram controle do HPTr, ou seja, o tratamento cirúrgico não falhou, exatamente pelo prolongamento da dissecação baseado na interpretação do PTHr. Isso representou 6,9% dos pacientes dialíticos (13/186) e 7,1% dos pacientes transplantados (3/42).

Os motivos da mudança da tática cirúrgica foram: localização ectópica de uma das quatro paratireoides, responsável por 75% (12/16) dos casos e existência de glândula supranumerária hiperfuncionante, 25% (4/16) dos eventos.

Fizemos avaliação do perfil da curva de decaimento do PTHr em valor absoluto e decaimento porcentual desses casos, para tentar definir algum padrão de comportamento que possa ser identificável (Tabelas 19, 20 e 21). Nestas tabelas, não foram descritos os níveis do PTHr (dosagens extras do PTH) após identificação da paratireoide ectópica ou supranumerárias.

Os níveis séricos do PTH em valor absoluto estão descritos na Tabela 19. Verificamos queda importante do PTHr após exérese das paratireoides que foram identificadas na dissecação inicial. Isso foi perceptível quando comparamos as medianas dos valores absoluto das amostras BC com 10 min. Porém, as dosagens em 10 e 15 min foram semelhantes entre si. Esses parâmetros foram equivalentes aos apresentados pelo Grupo Falha Cirúrgica da casuística geral desta tese (Tabela 7).

As quedas percentuais do PTH estão descritos na Tabela 20. Todos as medianas das quedas percentuais foram <80% em 10 e 15 min. Esse também foi o molde evidenciado pelo Grupo Falha na casuística geral desta tese (Tabela 11).

Tabela 19 - Perfil da monitorização do PTH rápido intra-operatório, para cada amostra coletada durante a paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr, em valor absoluto (pg/mL)⁽¹⁾

A (n)	PTH BP	PTH BC	PTH PRE	PTH 10 min	PTH 15 min
TP (16)	1315 (1046-1406)	⁽²⁾ 1664 (1212-2820)	1726 (625-2212)	⁽²⁾⁽³⁾ 370 (131-724)	⁽³⁾ 348 (180-639)
HPTrd (13)	1327 (1056-1412)	⁽⁴⁾ 2162 (1484-2875)	1976 (1294-2272)	⁽⁴⁾⁽⁵⁾ 485 (191-859)	⁽⁵⁾ 403 (281-681)
HPTrt ⁽⁶⁾ (3)	114	383 (227-918)	266 (241-359)	118 (109-213)	112 (109-231)

NOTA: A (amostra), n (número de pacientes da amostra), PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BP (amostra basal periférica), BC (amostra basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides), TP (todos os pacientes) HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado); min (minutos)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Medidas Repetidas, BC vs 10 min, p=0,001.

⁽³⁾ Medidas Repetidas, 10 min vs 15 min, p=0,892.

⁽⁴⁾ Medidas Repetidas, BC vs 10 min, p=0,001.

⁽⁵⁾ Medidas Repetidas, 10 min vs 15 min, p=0,887.

⁽⁶⁾ Análise estatística não factível: amostra pequena.

Tabela 20 - Perfil da monitorização do PTH rápido intra-operatório, sobre o decaimento percentual (%) para cada amostra basal, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr⁽¹⁾

A (n)	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 10 min do PTH PRE	Queda em 15 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH PRE
TP (16)	⁽²⁾ 77 (56-86)	⁽³⁾ 72 (56-77)	⁽²⁾ 78 (60-87)	⁽³⁾ 73 (57-81)
HPTrd (13)	⁽⁴⁾ 78 (57-89)	⁽⁵⁾ 75 (61-78)	⁽⁴⁾ 79 (64-88)	⁽⁵⁾ 76 (63-82)
HPTrt (3)	⁽⁶⁾ 72 (6-43)	⁽⁷⁾ 56 (17-70)	⁽⁶⁾ 71 (1-88)	⁽⁷⁾ 59 (4-69)

NOTA: A (amostra), n (número de pacientes da amostra), PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BC (amostra basal central), PRE (amostra antes da exérese das paratireoides), TP (todos os pacientes) HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado);

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,334.

⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, p=0,334.

⁽⁴⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,182$.

⁽⁵⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,209$.

⁽⁶⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,593$.

⁽⁷⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,593$.

Ainda na Tabela 20, foi possível perceber que alguns pacientes apresentaram queda $>80\%$ do PTHr, quando analisamos o intervalo interquartil. Fizemos representação dos pacientes que tiveram mudança da conduta intra-operatória baseada no PTHr, também de acordo com a ocorrência da queda percentual de 80% (Tabela 21 e Gráfico 8). Desses pacientes, 44% (7/16) tiveram queda do PTHr $\geq 80\%$.

Nos pacientes com queda $\geq 80\%$, as comparações das medianas das quedas percentuais entre 10 e 15 minutos, da amostra BC, não mostram diferenças estatísticas significativas das reduções percentuais (Tabela 21). Esse foi o mesmo padrão evidenciado no subgrupo desses pacientes com queda $< 80\%$ e na casuística geral deste trabalho quando falha cirúrgica (Tabela 11).

Tabela 21 - Características do decaimento percentual (%) para a amostra basal central, em 10 e 15 minutos após paratireoidectomia, nos pacientes que tiveram mudança da conduta cirúrgica influenciada pela PTHr⁽¹⁾

A (n)	Queda em 10 min do PTH BC	Queda em 15 min do PTH BC
Queda $\geq 80\%$ (7)	⁽²⁾ 87 (79-96)	⁽²⁾ 89 (80-94)
Queda $< 80\%$ (9)	⁽³⁾ 58 (37-74)	⁽³⁾ 70 (44-76)

NOTA: A (amostra), n (número de pacientes da amostra), PTH (paratormônio rápido intra-operatório), BC (amostra basal central)

⁽¹⁾ Mediana (Q1-Q3).

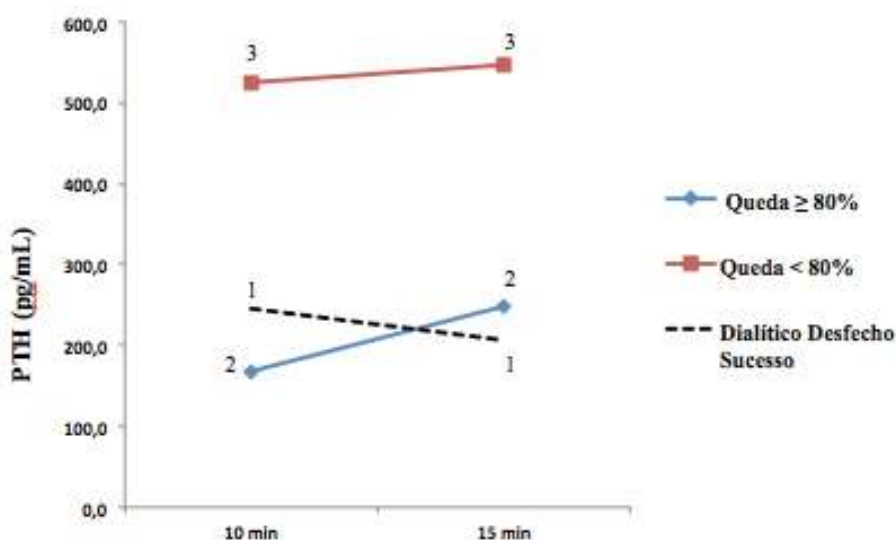
⁽²⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,345$.

⁽³⁾ Teste de Wilcoxon, $p=0,441$.

A análise do perfil da curva do PTHr, com os níveis séricos em valor absoluto, notamos perda da tendência de decaimento do PTHr de 10 para 15 min que caracterizou os pacientes da casuística geral diante do desfecho sucesso: pacientes do

subgrupo queda < 80% tiveram achatamento (estagnação) da curva, enquanto que o subgrupo queda \geq 80% demonstram tendência de aumento dos valores séricos do PTHr entre 10 e 15 min (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Estudo da curva do PTHr intra-operatório nos pacientes que tiveram conduta cirúrgica influenciada pela análise do PTHr, e de acordo com queda de 80%



NOTA: Queda \geq 80% (pacientes que tiveram conduta cirúrgica influenciada pela análise do PTHr e que iriam evoluir com persistência do HPT, e resultado falso positivo da queda porcentual), Queda < 80% (pacientes que tiveram conduta cirúrgica influenciada pela análise do PTHr e que iriam evoluir com persistência do HPT, com resultado verdadeiro negativo da queda porcentual), PTH (paratormônio), min (minutos)

(1) Medidas Repetidas, $p=0,003$.

(2) Medidas Repetidas, $p=1,0$.

(3) Medidas Repetidas, $p=0,817$.

4.6 RESULTADOS DESCRITIVOS E ANÁLISE DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS PÓS-OPERATÓRIO

Tabela 22 - Comparação do Grupo Dialítico com Transplantado referente ao perfil laboratorial pós-operatório, quando sucesso da paratireoidectomia⁽¹⁾

	HPTrd	HPTrt	Valor p ⁽²⁾	VR	U
PTH Sist 15 ^a PO	20 (6-59)	34 (20-66)	⁽²⁾ p=0,043		
PTH Impl 15 ^a PO	177 (24-596)	111 (43-1066)	p=0,946		
PTH Sist 3 ^a mês	73 (35-122)	68,5 (38,5-110)	p=0,578		
PTH Impl 3 ^a mês	445 (104-1582)	247 (86-1396)	p=0,391	15-65	pg/mL
PTH Sist 6 ^a mês	75 (32-161)	53 (34-97)	p=0,246		
PTH Impl 6 ^a mês	541 (173-1370)	224 (94-1241)	p=0,189		
PTH Sist 12 ^a mês	78 (40-159)	65 (36-105)	p=0,103		
PTH Impl 12 ^a mês	494 (162-1567)	482 (232-2974)	p=0,642		
CaT 15 ^a PO	9,2 (8,2-10,6)	9,3 (8,6-9,7)	p=0,733		
CaT 3 ^a mês	8,5 ± 1,5	9,4 ± 1	⁽²⁾ p<0,001	8,4-10,2	mg/dL
CaT 6 ^a mês	8,5 ± 1,3	9,2 ± 0,8	⁽²⁾ p<0,001		
CaT 12 ^a mês	8,5 ± 1,2	9 ± 0,9	⁽²⁾ p=0,013		
Cai 15 ^a PO	4,8 (4,3-5,4)	4,9 (4,7-5,2)	p=0,596		
Cai 3 ^a mês	4,3 ± 0,8	5 ± 0,5	⁽²⁾ p<0,001	4,6-5,3	mg/dL
Cai 6 ^a mês	4,3 ± 0,8	4,9 ± 0,4	⁽²⁾ p<0,001		
Cai 12 ^a mês	4,4 ± 0,6	4,8 ± 0,5	⁽²⁾ p<0,001		
P 15 ^a PO	2,5 (2-3,3)	3,3 (2,8-3,8)	⁽²⁾ p<0,001		
P 3 ^a mês	4,1 ± 1,5	3,3 ± 0,8	⁽²⁾ p<0,001	2,7-4,5	mg/dL
P 6 ^a mês	4,2 (3,5-5,6)	3,3 (2,6-3,8)	⁽²⁾ p<0,001		
P 12 ^a mês	4,5 (3,6-5,7)	3,4 (2,9-4,0)	⁽²⁾ p<0,001		
FA 15 ^a PO	524 (285-1042)	93 (70-126)	⁽²⁾ p<0,001		
FA 3 ^a mês	127 (87-186)	72 (60-97)	⁽²⁾ p<0,001	40-129	U/L
FA 6 ^a mês	95 (68-152)	70 (57-90)	⁽²⁾ p<0,001		
FA 12 ^a mês	83 (63-111)	67 (54-85)	⁽²⁾ p=0,08		
Vit-D 15 ^a PO	25 ± 9	24 ± 7	p=0,580		
Vit-D 3 ^a mês	29 (24-37)	30 (25-38)	p=0,795	30-100	ng/mL
Vit-D 6 ^a mês	32 ± 12	27 ± 8	⁽²⁾ p=0,06		
Vit-D 12 ^a mês	29 (23-37)	27 (24-36)	p=0,533		

NOTA: HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), VR (valor de referência mínimo-máximo), PTH Sist (paratormônio sérico sistêmico), PTH Impl (paratormônio sérico implante), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérico), Vit-D (25 hidroxivitamina-D sérica), PO (pós-operatório), U (unidade)

⁽¹⁾ Teste-*t* Amostras Independentes quando distribuição normal (média ± dp) e Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Tabela 23 - Comparação do Sucesso com Falha referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes dialítico⁽¹⁾

	Sucesso	Falha	Valor p ⁽²⁾	VR	U
PTH Sist 15 ^a PO	20 (6-59)	199 (55-630)	⁽²⁾ p<0,001		
PTH Impl 15 ^a PO	177 (24-596)	629 (142-1897)	⁽²⁾ p<0,042		
PTH Sist 3 ^a mês	73 (35-122)	871 (516-1110)	⁽²⁾ p<0,001		
PTH Impl 3 ^a mês	445 (104-1582)	1693 (861-3386)	⁽²⁾ p=0,015	15-65	pg/mL
PTH Sist 6 ^a mês	75 (32-161)	879 (629-1146)	⁽²⁾ p<0,001		
PTH Impl 6 ^a mês	541 (173-1370)	1933 (949-5000)	⁽²⁾ p=0,006		
PTH Sist 12 ^a mês	78 (40-159)	794 (518-1184)	⁽²⁾ p<0,001		
PTH Impl 12 ^a mês	494 (162-1567)	1238 (629-2347)	p=0,054		
CaT 15 ^a PO	9,2 (8,2-10,6)	9,2 (8,4-10,1)	p=0,832		
CaT 3 ^a mês	8,5 ± 1,5	8,6 ± 0,8	p=0,821	8,4-10,2	mg/dL
CaT 6 ^a mês	8,5 ± 1,3	8,7 ± 1	p=0,657		
CaT 12 ^a mês	8,5 ± 1,2	8,9 ± 1	p=0,134		
Cai 15 ^a PO	4,9 ± 1,1	4,9 ± 0,5	p=0,974		
Cai 3 ^a mês	4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,4	p=0,977	4,6-5,3	mg/dL
Cai 6 ^a mês	4,3 ± 0,8	4,4 ± 0,5	p=0,664		
Cai 12 ^a mês	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,5	p=0,236		
P 15 ^a PO	2,5 (2-3,3)	2,3 (2-3,3)	p=0,791		
P 3 ^a mês	4,1 ± 1,5	5,2 ± 1,4	⁽²⁾ p=0,014	2,7-4,5	mg/dL
P 6 ^a mês	4,2 (3,5-5,6)	4,7 (3,3-5,6)	p=0,690		
P 12 ^a mês	4,6 ± 1,5	4,8 ± 1	p=0,474		
FA 15 ^a PO	524 (285-1042)	571 (379-1063)	p=0,542		
FA 3 ^a mês	127 (87-186)	202 (148-575)	⁽²⁾ p=0,001	40-129	U/L
FA 6 ^a mês	95 (68-152)	157 (125-473)	⁽²⁾ p=0,001		
FA 12 ^a mês	83 (63-111)	135 (102-250)	⁽²⁾ p<0,001		
Vit-D 15 ^a PO	25 ± 9	24 ± 10	p=0,458		
Vit-D 3 ^a mês	31 ± 11	32 ± 10	p=0,815	30-100	ng/mL
Vit-D 6 ^a mês	32 ± 12	38 ± 13	p=0,116		
Vit-D 12 ^a mês	32 ± 13	36 ± 13	p=0,284		

NOTA: VR (valor de referência mínimo-máximo), PTH Sist (paratormônio sérico sistêmico), PTH Impl (paratormônio sérico implante), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérico), Vit-D (25 hidroxivitamina-D sérica), PO (pós-operatório), U (unidade)

⁽¹⁾ Teste-t Amostras Independentes quando distribuição normal (média ± dp) e Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Tabela 24 - Comparação do Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes dialíticos, quando sucesso da paratireoidectomia⁽¹⁾

	PTxT AE	PTxS	Valor p ⁽²⁾	VR	U
PTH Sist 15 ^a PO	16 (5-47)	29 (14-106)	⁽²⁾ p=0,037		
PTH Sist 3 ^a Mês	70 (33-113)	96 (44-235)	p=0,078	15-65	pg/mL
PTH Sist 6 ^a Mês	69 (26-149)	94 (46-256)	⁽²⁾ p=0,039		
PTH Sist 12 ^a Mês	73 (39-142)	139 (50-186)	⁽²⁾ p=0,038		
CaT 15 ^a PO	9,3 (8,2-10,7)	9 (8,2-10,1)	p=0,482		
CaT 3 ^a mês	8,5 ± 1,6	8,3 ± 1,3	p=0,383	8,4-10,2	mg/dL
CaT 6 ^a mês	8,6 ± 1,3	8,3 ± 1,4	p=0,253		
CaT 12 ^a mês	8,5 ± 1,1	8,4 ± 0,9	p=0,780		
Cai 15 ^a PO	4,9 ± 1,1	4,9 ± 0,8	p=0,684		
Cai 3 ^a mês	4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,6	p=0,965	4,6-5,3	mg/dL
Cai 6 ^a mês	4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,7	p=0,954		
Cai 12 ^a mês	4,3 ± 0,7	4,4 ± 0,5	p=0,619		
P 15 ^a PO	2,5 (2-3,1)	2,5 (2,2-3,6)	p=0,194		
P 3 ^a mês	4,1 ± 1,5	4,6 ± 1,4	p=0,102	2,7-4,5	mg/dL
P 6 ^a mês	4 (3,4-5,5)	5,1 (4,3-5,7)	⁽²⁾ p=0,003		
P 12 ^a mês	4,5 ± 1,4	5,3 ± 1,8	⁽²⁾ p=0,016		
FA 15 ^a PO	508 (284-1044)	623 (308-935)	p=0,771		
FA 3 ^a mês	128 (86-188)	118 (96-186)	p=0,906	40-129	U/L
FA 6 ^a mês	92 (68-153)	101 (77-153)	p=0,754		
FA 12 ^a mês	82 (62-109)	89 (66-118)	p=0,246		
Vit-D 15 ^a PO	24 ± 9	26 ± 8	p=0,589		
Vit-D 3 ^a mês	32 ± 11	31 ± 9	p=0,796	30-100	ng/mL
Vit-D 6 ^a mês	32 ± 12	31 ± 13	p=0,569		
Vit-D 12 ^a mês	29 (24-39)	28 (21-36)	p=0,248		

NOTA: PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), VR (valor de referência mínimo-máximo), PTH Sist (paratormônio sérico sistêmico), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérico), Vit-D (25 hidroxivitamina-D sérica), PO (pós-operatório), U (unidade)

⁽¹⁾ Teste-*t* Amostras Independentes quando distribuição normal (média ± dp) e Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Tabela 25 - Comparação da Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente ao perfil laboratorial pós-operatório dos pacientes transplantados, quando sucesso da paratireoidectomia⁽¹⁾

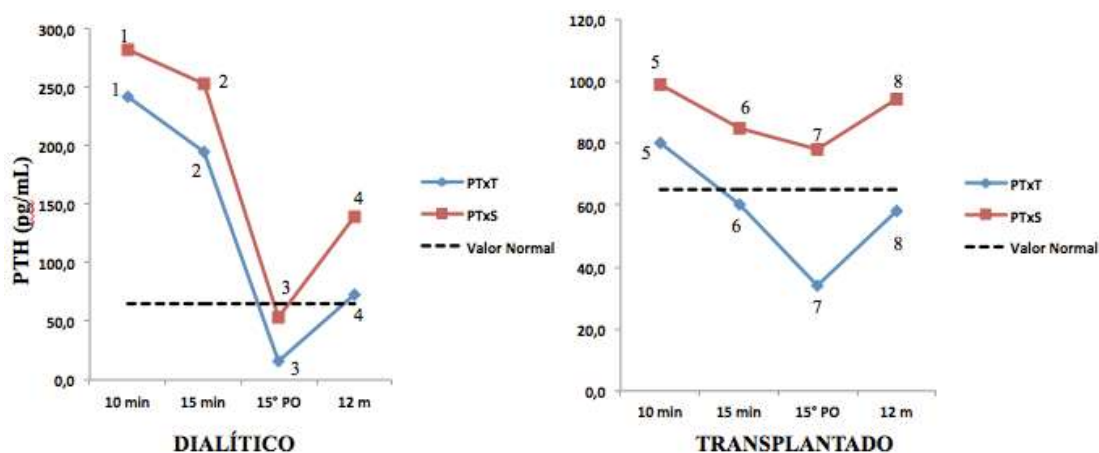
	PTxT AE	PTxS	Valor p ⁽²⁾	VR	Unidade
PTH Sist 15 ^a PO	34 ± 40	78 ± 72	⁽²⁾ p=0,024		
PTH Sist 3 ^a Mês	64 ± 45	100 ± 66	p=0,53	15-65	pg/mL
PTH Sist 6 ^a Mês	60 ± 46	88 ± 56	p=0,121		
PTH Sist 12 ^a Mês	58 ± 36	94 ± 50	⁽²⁾ p=0,020		
CaT 15 ^a PO	4,8 (4,4-5,1)	9,4 (9,3-9,9)	p=0,061		
CaT 3 ^a mês	9,3 ± 1,1	9,6 ± 0,5	p=0,497	8,4-10,2	mg/dL
CaT 6 ^a mês	9 ± 0,9	9,5 ± 0,5	p=0,111		
CaT 12 ^a mês	8,8 ± 1,1	9,4 ± 0,5	p=0,072		
Cai 15 ^a PO	4,7 ± 0,6	5,1 ± 0,2	⁽²⁾ p=0,019		
Cai 3 ^a mês	4,9 ± 0,6	5 ± 0,3	p=0,726	4,6-5,3	mg/dL
Cai 6 ^a mês	4,8 ± 0,5	5 ± 0,2	p=0,067		
Cai 12 ^a mês	4,6 ± 0,5	5 ± 0,3	⁽²⁾ p=0,024		
P 15 ^a PO	3,5 ± 0,9	3,2 ± 0,7	p=0,148		
P 3 ^a mês	3,5 ± 0,9	3 ± 0,5	p=0,068	2,7-4,5	mg/dL
P 6 ^a mês	3,3 ± 0,7	3,2 ± 0,6	p=0,384		
P 12 ^a mês	3,6 ± 0,9	3,2 ± 0,7	p=0,175		
FA 15 ^a PO	95 (74-121)	88 (67-141)	p=0,815		
FA 3 ^a mês	73 (62-95)	71 (55-109)	p=0,911	40-129	U/L
FA 6 ^a mês	74 ± 33	78 ± 23	p=0,665		
FA 12 ^a mês	68 ± 25	84 ± 30	p=0,085		
Vit-D 15 ^a PO	23 ± 7	26 ± 5	p=0,450		
Vit-D 3 ^a mês	30 (24-39)	30 (23-37)	p=0,843	30-100	ng/mL
Vit-D 6 ^a mês	26 ± 8	30 ± 6	p=0,265		
Vit-D 12 ^a mês	30 (23-39)	26 (25-29)	p=0,415		
Cr 15 ^a PO	1,3 (1-1,9)	1,3 (1,1-2,1)	p=0,903		
Cr 3 ^a mês	1,8 ± 1,5	1,5 ± 0,6	p=0,550	0,7-1,2	mg/dL
Cr 6 ^a mês	1,6 ± 1,1	1,5 ± 0,6	p=0,696		
Cr 12 ^a mês	1,8 ± 1,3	1,6 ± 0,8	p=0,461		
Clcr 15 ^a PO	54 ± 25	52 ± 25	p=0,786	≥ 90:	
Clcr 3 ^a mês	54 ± 25	51 ± 22	p=0,817	normal	ml/min/1,73 m ²
Clcr 6 ^a mês	56 ± 27	51 ± 23	p=0,583	< 60:	
Clcr 12 ^a mês	54 ± 30	53 ± 41	p=0,966	diminuído	

NOTA: PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal), HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), VR (valor de referência mínimo-máximo), PTH Sist (paratormônio sérico sistêmico), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérico), Vit-D (25 hidroxivitamina-D sérica), PO (pós-operatório), Cr (creatinina sérica), Clcr (clearance de creatinina)

⁽¹⁾ Teste-*t* Amostras Independentes quando distribuição normal (média ± dp) e Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Gráfico 9 - Comparação do Tipo de Operação PTxT AE com PTxS referente aos níveis sérico de PTH intra- e pós-operatório, quando desfecho sucesso, em valor absoluto (pg/mL)



NOTA: PTxT AE (paratireoidectomia total com autoenxerto), PTxS (paratireoidectomia subtotal)

- (1) Teste Mann-Whitney, $p=0,112$.
- (2) Teste Mann-Whitney, $p=0,055$.
- (3) Teste Mann-Whitney, $p=0,037$.
- (4) Teste Mann-Whitney, $p=0,038$.
- (5) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,401$.
- (6) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,140$.
- (7) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,024$.
- (8) Teste-t Amostras Independentes, $p=0,002$.

Tabela 26 - Comparação dos níveis pós-operatório de PTH de acordo com o número de fragmentos enxertados, nos pacientes dialíticos, quando sucesso da paratireoidectomia⁽¹⁾

	30 e 45 Fragmentos	90 Fragmentos	Valor $p^{(2)}$	VR	U
PTH Sist 15 ^a PO	15 (5-41)	24 (10-67)	$p=0,133$	15-65 pg/mL	
PTH Sist 3 ^a Mês	69 (29-99)	73 (42-241)	$p=0,100$		
PTH Sist 6 ^a Mês	56 (22-107)	142 (73-184)	$p=0,001$		
PTH Sist 12 ^a Mês	62 (33-111)	125 (58-204)	$p=0,007$		

NOTA: HPTrd (hiperparatireoidismo renal dialítico), VR (valor de referência mínimo-máximo), PTH Sist (paratormônio sérico sistêmico), PO (pós-operatório), U (unidade)

⁽¹⁾ Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, $p<0,05$.

Tabela 27 - Comparação do enxerto de paratireoide com 30 ou 45 fragmentos com 90, referente ao perfil laboratorial no pós-operatório, dos pacientes grupo HPTrd, quando sucesso da paratireoidectomia⁽¹⁾

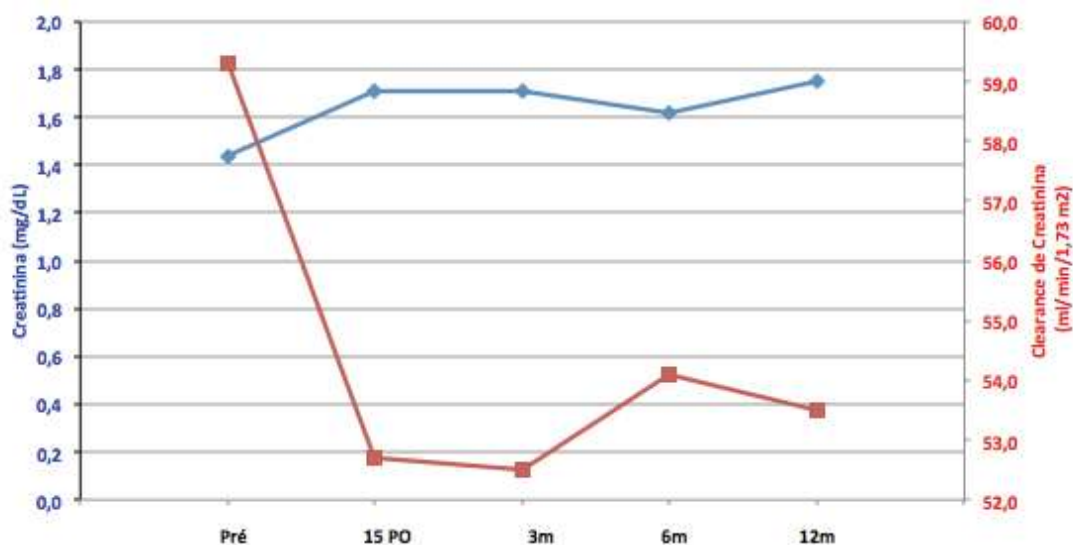
	30 e 45	90 Fragmentos	Valor p(2)	VR	U
CaT 15 ^a PO	9,6 ± 2,2	9,3 ± 1,8	p=0,508		
CaT 3 ^a mês	8,5 ± 1,7	8,8 ± 1,2	p=0,310	8,4-	mg/dL
CaT 6 ^a mês	8,7 ± 1,3	8,4 ± 1,3	p=0,437	10,2	
CaT 12 ^a mês	8,4 ± 1,1	8,8 ± 1,2	p=0,084		
Cai 15 ^a PO	4,9 ± 1,2	5 ± 0,9	p=0,940		
Cai 3 ^a mês	4,2 ± 0,9	4,5 ± 0,6	p=0,192	4,6-	mg/dL
Cai 6 ^a mês	4,3 ± 0,9	4,3 ± 0,6	p=0,960	5,3	
Cai 12 ^a mês	4,3 ± 0,7	4,5 ± 0,6	p=0,103		
P 15 ^a PO	2,5 (4,3-5,5)	2,4 (2-3,3)	p=0,917		
P 3 ^a mês	4,1 ± 1,5	4 ± 1,7	p=0,842	2,7-	mg/dL
P 6 ^a mês	4,1 (3,4-5,6)	3,9 (3,4-4,9)	p=0,555	4,5	
P 12 ^a mês	4,6 ± 1,4	4 ± 1,3	⁽²⁾ p=0,031		
FA 15 ^a PO	510 (284-1054)	564 (268-960)	p=0,852		
FA 3 ^a mês	129 (86-186)	130 (86-194)	p=0,823	40-	U/L
FA 6 ^a mês	89 (68-149)	100 (67-160)	p=0,616	129	
FA 12 ^a mês	81 (62-107)	87 (59-129)	p=0,649		
Vit-D 15 ^a PO	23,5 ± 8,7	30 ± 12	⁽²⁾ p=0,034		
Vit-D 3 ^a mês	31 ± 11	34 ± 13	p=0,148	30-	ng/mL
Vit-D 6 ^a mês	31 ± 11	35 ± 16	p=0,184	100	
Vit-D 12 ^a mês	29 (23-39)	32 (25-45)	p=0,212		

NOTA: VR (valor de referência mínimo-máximo), CaT (cálcio total sérico), Cai (cálcio iônico sérico), P (fósforo sérico), FA (fosfatase alcalina sérico), Vit-D (25 hidroxivitamina-D sérica), PO (pós-operatório), U (unidade)

⁽¹⁾ Teste-*t* Amostras Independentes quando distribuição normal (média ± dp) e Teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos [mediana (Q1-Q3)].

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

Gráfico 10 - Evolução da função renal após controle cirúrgico do hiperparatireoidismo



NOTA: Pré (pré-operatório), PO (pós-operatório), m (mês)

Tabela 28 - Comparação da função renal pré- com a pós-operatória, após controle cirúrgico do hiperparatireoidismo, grupo HPTrt⁽¹⁾

	mg/dL	VR	ml/min/1.73 m ²	VR	
Cr Pre-op	⁽³⁾ 1,44 ± 0,80		Clcr Pre-op	⁽⁴⁾ 58,7 ± 24,1	
Cr 15 ^a PO	⁽⁵⁾ 1,71 ± 1,30		Clcr 15 ^a PO	⁽⁴⁾ 52,7 ± 24,7	
Cr 3 ^a mês	⁽⁵⁾ 1,71 ± 1,29	0,7-	Clcr 3 ^a mês	⁽⁶⁾ 52,5 ± 23,9	≥ 90: N
Cr 6 ^a mês	⁽³⁾ 1,62 ± 0,96	1,2	Clcr 6 ^a mês	⁽⁶⁾ 54,1 ± 25,6	< 60: D
Cr 12 ^a mês	⁽⁵⁾ 1,75 ± 1,20		Clcr 12 ^a mês	⁽⁶⁾ 53,5 ± 27,7	
Valor de p ⁽²⁾	⁽³⁾ p=0,046		Valor de p ⁽²⁾	⁽⁴⁾ p=0,009	

NOTA: HPTrt (hiperparatireoidismo renal transplantado), VR (valor de referência mínimo-máximo), Cr (creatinina sérica), Clcr (clearance de creatinina), N (normal), D (diminuído)

⁽¹⁾ Medidas repetidas (média ± dp).

⁽²⁾ Valor estatisticamente significativo, p<0,05.

⁽³⁾ Cr pre-op vs Cr 6m.

⁽⁴⁾ Clcr pre-op vs Clcr 15^o po.

⁽⁵⁾ Estatisticamente não significativo, p>0,05.

⁽⁶⁾ Estatisticamente não significativo, p>0,05.

O tratamento cirúrgico bem sucedido nos pacientes transplantados não apresentou efeitos estatisticamente significativos na função do enxerto renal, ao término do décimo segundo mês após PTx. O Clcr apresentou queda significativa no 15^a PO, com posterior recuperação no primeiro ano após PTx.

4.7 ACURÁRIA DA MONITORIZAÇÃO DO PTH RÁPIDO INTRA-OPERATÓRIO

A qualidade da monitorização do PTHrio em predizer desfecho cirúrgico foi testada para dois grupos de indivíduos, baseado no *status* seguimento (sucesso vs falha). A variável dicotômica estudada foi a queda percentual de 80% do PTHrio, sendo o teste considerado positivo quando queda maior ou igual a 80% e negativo quando menor que 80%. A tabela de contingência foi registrada conforme demonstrado:

Tabela 29 - Tabela de Contingência

Diagnóstico	Valor Verdadeiro do <i>Status</i> Seguimento (confirmado pela seguimento ao término de 12 meses)	
	SUCESSO	FALHA
Amostra Basal Considerada		
Valor Previsto (predito pela dosagem do PTH)		
Queda \geq 80% (POSITIVO)	Verdadeiro Positivo (VP)	Falso Positivo (FP)
Queda $<$ 80% (NEGATIVO)	Falso Negativo (FN)	Verdadeiro Negativo (VN)

Caracterizamos da seguinte maneira o teste para o cálculo da acurácia, especificidade e sensibilidade: verdadeiro positivo (VP) foi definido como a predição correta de exérese das paratireoides e verdadeiro negativo (VN) a previsão correta de excisão incompleta; falso positivo (FP) foi a predição incorreta de ressecção completa da massa de tecido paratireóideo doente e falso negativo (FN) foi previsão incorreta de excisão incompleta.

Testamos para três grupos de indivíduos, de acordo com o diagnóstico (toda casuística, pacientes dialíticos e transplantados), os percentuais de queda das amostras basais BC e PRE em 10 e 15 minutos. Também testamos para o maior valor entre as amostra BC e PRE, sendo denominado como Maior Basal (MB) em 10 e 15 min.

Tabela 30 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para todos os pacientes

Toda Casuística		
BC em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	157	6
Queda $<$ 80%	47	13
Sensibilidade BC 10 min (%)	76,96	
Especificidade BC 10 min (%)	68,42	
Acurácia BC 10 min (%)	76,23	
PRE em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	120	5
Queda $<$ 80%	83	14
Sensibilidade PRE 15 min (%)	59,11	
Especificidade PRE 15 min (%)	73,68	
Acurácia PRE 15 min (%)	60,36	
Maior Basal (MB) em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	168	8
Queda $<$ 80%	37	11
Sensibilidade MB 10 min (%)	81,95	
Especificidade MB 10 min (%)	57,89	
Acurácia MB 10 min (%)	79,91	
BC em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	178	6
Queda $<$ 80%	23	12
Sensibilidade BC 15 min (%)	88,56	
Especificidade BC 15 min (%)	66,67	
Acurácia BC 15 min (%)	86,76	
PRE em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	139	6
Queda $<$ 80%	62	12
Sensibilidade PRE 15 min (%)	69,15	
Especificidade PRE 15 min (%)	66,67	
Acurácia PRE 15 min (%)	68,95	
Maior Basal (MB) em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	187	8
Queda $<$ 80%	15	10
Sensibilidade MB 15 min (%)	92,57	
Especificidade MB 15 min (%)	55,56	
Acurácia MB 15 min (%)	89,55	

Tabela 31 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para pacientes dialíticos

Hiperparatireoidismo Renal Dialítico		
BC em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	130	6
Queda $<$ 80%	35	11
Sensibilidade BC 10 min (%)	78,79	
Especificidade BC 10 min (%)	64,71	
Acurácia BC 10 min (%)	77,47	
PRE em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	100	5
Queda $<$ 80%	65	12
Sensibilidade PRE 15 min (%)	60,61	
Especificidade PRE 15 min (%)	70,59	
Acurácia PRE 15 min (%)	61,54	
Maior Basal (MB) em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	140	8
Queda $<$ 80%	26	9
Sensibilidade MB 10 min (%)	84,34	
Especificidade MB 10 min (%)	52,94	
Acurácia MB 10 min (%)	81,42	
BC em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	146	6
Queda $<$ 80%	17	10
Sensibilidade BC 15 min (%)	89,57	
Especificidade BC 15 min (%)	62,50	
Acurácia BC 15 min (%)	87,15	
PRE em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	114	6
Queda $<$ 80%	50	10
Sensibilidade PRE 15 min (%)	69,51	
Especificidade PRE 15 min (%)	62,50	
Acurácia PRE 15 min (%)	68,89	
Maior Basal (MB) em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	153	8
Queda $<$ 80%	11	8
Sensibilidade MB 15 min (%)	93,29	
Especificidade MB 15 min (%)	50,00	
Acurácia MB 15 min (%)	89,44	

Tabela 32 - Cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia para pacientes transplantados

Hiperparatireoidismo Renal Pós-Transplante		
BC em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	27	0
Queda $<$ 80%	12	2
Sensibilidade BC 10 min (%)	69,23	
Especificidade BC 10 min (%)	100,00	
Acurácia BC 10 min (%)	70,73	
PRE em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	20	0
Queda $<$ 80%	18	2
Sensibilidade PRE 15 min (%)	52,63	
Especificidade PRE 15 min (%)	100,00	
Acurácia PRE 15 min (%)	55,00	
Maior Basal (MB) em 10 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	28	0
Queda $<$ 80%	11	2
Sensibilidade MB 10 min (%)	71,79	
Especificidade MB 10 min (%)	100,00	
Acurácia MB 10 min (%)	73,17	
BC em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	32	0
Queda $<$ 80%	6	2
Sensibilidade BC 15 min (%)	84,21	
Especificidade BC 15 min (%)	100,00	
Acurácia BC 15 min (%)	85,00	
PRE em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	25	0
Queda $<$ 80%	12	2
Sensibilidade PRE 15 min (%)	67,57	
Especificidade PRE 15 min (%)	100,00	
Acurácia PRE 15 min (%)	69,23	
Maior Basal (MB) em 15 min	SUCESSO	FALHA
Queda \geq 80%	34	0
Queda $<$ 80%	4	2
Sensibilidade MB 15 min (%)	89,47	
Especificidade MB 15 min (%)	100,00	
Acurácia MB 15 min (%)	90,00	

5 DISCUSSÃO

A discussão é apresentada em seis partes. A primeira refere-se ao uso do PTHr no contexto do HPTr, e seu perfil de acordo com o diagnóstico pré-operatório e modalidade de cirurgia realizada. A segunda delimita a propedêutica do PTHr. Na terceira consideram-se os resultados do estudo da acurácia do método. A quarta pondera sobre o impacto do PTHr nas tomadas de decisões intra-operatórias. A quinta expõe a evolução e o perfil bioquímica dos pacientes no pós-operatório. E a sexta reflexões sobre perspectivas futuras.

5.1 DISCUSSÃO SOBRE O PTHr no HPTr

A monitorização do PTH durante a PTx de pacientes dialíticos e transplantados renais visa assegurar a retirada de todo tecido paratireóideo hiperfuncionante, através da dosagem do hormônio antes e após ressecção das paratireoides e da análise do percentual de queda do PTH, na tentativa de evitar o insucesso cirúrgico, principalmente relacionado a presença de glândula supranumerária ou remanescente em posição ectópica.

O conceito de monitorização intra-operatória é possível a partir do conhecimento do tempo de meia-vida curto deste hormônio (cerca de 3 a 4 minutos)⁽⁶⁴⁾, associado a disponibilidade de métodos laboratoriais que permitem análise rápida, em poucos minutos, do PTH. No início, as dificuldades metodológicas impediam um uso clínico, embora já fosse possível prever a utilidade de dosagem do hormônio após PTx⁽⁹¹⁾. Nussbaum *et al.*⁽⁵³⁾, em 1989, foram os primeiros a descrever o uso de um teste rápido em pacientes submetidos à exploração cervical por hiperparatireoidismo. Melhorias subsequentes no desempenho do teste PTH rápido intra-operatório^(55, 92) permitem sua utilidade clínica no tratamento cirúrgico do HPT.

A despeito da evolução analítica e experiência acumulada com o PTHr, sua utilidade no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário à DRC tem sido controverso devido à cinética de degradação variável do PTH em pacientes com insuficiência renal.

Pontos básicos, apontados por diversos autores, são o tempo de meia-vida prolongado do PTH em pacientes renais crônicos dialíticos^(57, 67), ocorrendo taxa variável de queda do hormônio após a excisão do tecido hiperfuncionante, e acúmulo plasmático de fragmentos de PTH em pacientes com deterioração da função renal⁽⁶⁵⁾, resultando em reatividade cruzada nos ensaios laboratoriais do PTH intacto (segunda geração).

O PTH e suas formas circulantes são tanto agudo como cronicamente regulados. A molécula intacta, PTH(1-84), representa 5 a 30% de todo PTH circulante, enquanto, o C-terminal, 70-90%. O N-terminal corresponde à pequena porcentagem (Anexo E). O C-terminal possui tempo de meia-vida de 5 a 10 vezes maior que a molécula intacta.

Pacientes com DRC apresentam acúmulo dos fragmentos de PTH, como o PTH (7-84)⁽⁴³⁾, também conhecido como PTH Não (1-84), e eliminação lenta do C-terminal⁽⁹³⁾. O PTH (1-84) e uma variedade de fragmentos peptídicos derivados dele estão presentes simultaneamente no sangue periférico. A concentração dessas frações peptídicas é maior que a concentração do hormônio intacto⁽⁴³⁾, sendo essa diferença mais expressiva nos pacientes com agravamento da função renal.

A porcentagem variável de PTH (7-84) e o tempo de meia-vida mais longo em relação ao PTH (1-84), podem contribuir para dificultar a medição rápida do PTH em pacientes com HPT renal⁽⁹⁴⁾, uma vez que o ensaio de segunda geração usado não discrimina PTH (7-84) do PTH (1-84). Essas particularidades metabólicas do HPT renal, seja ele dialítico ou após transplante renal, expõe questionamento sobre a medição intra-operatória do PTH intacto e a confiabilidade do método.

O presente estudo contribuiu de forma significativa para amenizar essas dúvidas. Apesar das diversas particularidades no comportamento do PTH no paciente renal crônico, observou-se queda estatisticamente significativa nos valores do PTH após exérese das paratireoides hiperfuncionantes, quando utilizado ensaio laboratorial para PTHi de segunda geração, tanto na análise dos valores absolutos como no decaimento porcentual, nos pacientes com diagnóstico de HPTrd e HPTrt.

Não obstante depuração mais lenta do PTH, foi notória e expressiva a queda do PTHr que identificamos já no décimo minuto após ressecção das paratireoides, em relação a todas as amostras basais (BP, BC e PRE). Diante do controle cirúrgico do HPT, a mediana da queda porcentual dos pacientes dialíticos variou de 81,7 a 85,6% e, 74 a 81,9% nos transplantados. Comportamento similar, mas de intensidade diferente, também detectamos na falha cirúrgica, com medianas de queda porcentual variando de 65% a 74,4% no décimo minuto e medianas de valores absolutos de PTH menores em relação aos basais, com significância estatística.

Independentemente da modalidade de operação (PTxT ou PTxS), do diagnóstico (dialítico ou transplantado) ou do desfecho terapêutico (sucesso ou falha) todos os valores do PTHr foram menores prontamente no décimo minuto, em relação aos basais, e com diferença estatística significativa. Esses resultados confirmaram que a queda intra-operatória do PTH circulante em pacientes renais é reproduzível, mesmo sendo mais lenta quando comparada aos pacientes de função renal normal⁽⁸⁶⁾ (6,6 minutos vs 2,2 minutos)⁽⁵⁷⁾.

5.1.1 DISCUSSÃO REFERENTE AO COMPORTAMENTO DO PTHr DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

Diferenças e semelhanças entre pacientes com HPTrd e HPTrt foram apontadas quanto ao perfil de queda do PTHr: em relação aos valores absolutos, o grupo dialítico exibiu níveis de PTH expressivamente mais elevados nas diversas amostras de coleta (BP, BC, PR, 10 min e 15 min) e ausência de queda para os valores de referência da normalidade, no intra-operatório, mesmo com sucesso cirúrgico (mediana de 206 pg/mL, em 15 min); pacientes do grupo transplantado comumente normalizaram os níveis de PTH no décimo quinto minuto após PTx (mediana de 53 pg/mL, 15 min). Essa diferença é justificada pelo quadro metabólico díspar das duas situações.

Ao contrário do HPTp, nem todos os níveis do hormônio retornam ao normal durante a cirurgia no HPTr. Isto é provavelmente um resultado de valores basais mais elevados de PTH intacto neste paciente, resultando num tempo mais longo requerido para a eliminação da corrente sanguínea⁽⁷⁸⁾.

No aspecto metabólico, os pacientes transplantados se assemelham àqueles com HPTp, apresentando-se com hipercalcemia, função renal razoável e tendência a normalização dos níveis sérico de PTH ainda no intra-operatório. No entanto, do ponto de vista estrutural, o HPTrt é uma doença multiglandular (contrário à doença típica que é o HPTp uniglandular), necessitando de diferente abordagem cirúrgica e provavelmente interferindo com a análise do perfil PTHr. Isso, juntamente com a dificuldade de assumir função renal completamente normal anos após o transplante renal, deixa o transplantado em posição intermediária com o dialítico do que com o HPTp⁽⁸⁶⁾.

A creatinina plasmática teve correlação positiva e significativa com os níveis séricos do PTH no pré-operatório. Esse não é um resultado inesperado. Sabe-se que com a piora progressiva da função renal, ocorrem ajustes metabólicos e alterações do metabolismo ósseo que exigem níveis mais elevados de PTH. Pacientes transplantados podem eventualmente não alcançar a faixa da normalidade do PTH durante a PTx, por partirem de níveis basais elevados do hormônio⁽⁷⁹⁾ (como por exemplo, o máximo de 859 pg/mL nesta tese).

Pacientes em tratamento por diálise apresentaram quedas percentuais de PTHr equivalentes aos transplantados com enxertos renais funcionantes, para as amostras basais BC e PRE, em 10 e 15 min (estatisticamente sem diferença significativa). Teoricamente esperávamos queda mais lenta nos dialíticos porém, mesmo com função renal restaurada, 54,7% (23/42) dos pacientes transplantados tinham creatinina sérica acima do valor da normalidade (média de $1,4 \pm 0,7$ mg/dL), e 47,6% (20/42) com Clcr baixo de 60 ml/min/1.73 m² (média de 59 ± 24 ml/min/1.73 m²). Para esses níveis de função renal estimada, não identificamos correlação entre Cr e Clcr com os níveis de PTH no intra-operatório, e a função renal dos pacientes transplantados não influenciou a cinética de queda percentual do PTH, pelo menos a partir do décimo minuto após PTx.

Seehorf *et al.*⁽⁷⁵⁾ avaliaram uma população de 153 pacientes com HPTr (129 dialíticos e 24 transplantados). O grupo HPTrt submetido a PTx tinha média de creatinina $2,1 \pm 0,4$ mg/dL. Semelhantes aos nossos dados, pacientes dialíticos e transplantados não diferiram no valor relativo do decaimento do PTHr em 15 min ($80 \pm 3\%$)⁽⁷⁵⁾.

Por sua vez, Pitt *et al.*⁽⁸⁴⁾ relatam redução porcentual maiores dos níveis de PTHr, aos 5 e 10 minutos após-ressecção das paratireoides, no dialítico quando comparado ao paciente transplantado. É provável que esse achado esteja relacionado aos níveis basais de PTH, significativamente mais altos, apresentados pelos indivíduos com HPTrd, mas divergem do nossos resultados apresentados em 10 e 15 minutos, pois percentualmente não houve diferença.

Na casuística estudada por Triponez *et al.*⁽⁷⁹⁾ de HPTrt submetidos a tratamento cirúrgico, 57% (20/35) dos pacientes apresentavam Clcr <60 ml/min/1.73 m², compatível com a observação presente.

Egan *et al.*⁽⁹⁵⁾, em 2018, avaliaram a influência da deterioração da função renal na cinética de queda do PTHr, em coorte de pacientes com HPTp de etiologia uniglandular e submetidos a PTx com sucesso. O autores relatam diferenças significativas apenas quando diminuição severa da função renal, DRC 4 e 5, principalmente aos 5 min após PTx, mas que a cinética passou a se equiparar após 10 min, apesar de persistir mais lento nos pacientes renais. Ressalta-se que para a coorte desta presente tese, de doença multiglandular com etiologia renal, a cinética de decaimento porcentual foi semelhante com 10 minutos (medianas de 85,6 vs 81,9%, HPTrd vs HPTrt) e equivalente aos 15 min (médias de 86,9 vs 84,5%, HPTrd vs HPTrt).

Mesmo não sendo o foco da tese, algumas considerações sobre o efeito da paratireoidectomia na função do rim transplantado podem ser incluídas. A realização do transplante renal é o maior aspiração do paciente que realiza tratamento de substituição renal. Quando se desenvolve o HPT com indicação cirúrgica, a situação ideal é a realização da PTx antes do transplante. Por uma série de razões, nem sempre isso é possível. Com a persistência do HPT após o transplante renal, faz-se necessário identificar e iniciar manejo clínico precoce desses pacientes, e se ocorrer falha no tratamento conservador, oferecer a cirurgia. Sobressai-se a discussão do momento para realização da PTx no transplantado.

Possível efeito deletério da paratireoidectomia na função do transplante renal foi relatado, sendo sugerido realização da PTx na presença de enxerto renal com

função estável⁽⁹⁶⁾. As evidências apontam para piora aguda na função do enxerto após a PTx, porém sem comprometimento significativo em longo prazo⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾.

Avaliamos o impacto da PTx na função do enxerto renal em 41 pacientes com HPTrt que tiveram sucesso cirúrgico. Percebemos deterioração do Clcr nos primeiros 15 dias após cirurgia, porém com tendência para recuperação aos valores pré-operatórios, ao término do primeiro ano após a cirurgia.

A despeito dessas alterações agudas, a PTx, que é uma importante modalidade terapêutica para pacientes transplantados renais, parece ser seguro para a função do enxerto renal, independente da modalidade cirúrgica empregada⁽¹⁰⁰⁾. Porém, mesmo sendo transitório o impacto negativo da PTx na função do enxerto, níveis séricos mais elevado do PTH, no pré-operatório, estão associados a uma diminuição mais profunda do Clcr⁽¹⁰¹⁾. Schlosser *et al.* relataram maior risco de piora da função renal em subgrupo de pacientes com um enxerto já disfuncional⁽¹⁰²⁾. Nossa população tinha média de Clcr de 59 ± 24 ml/min/1.73 m² associada a média de PTH sérico de 283 ± 203 pg/mL, no pré-operatório. Talvez diante de uma associação menos favorável desse parâmetros, como, por exemplo, Clcr < 30 ml/min/1.73 m² e níveis mais elevado de PTH, a PTx possa provocar impacto negativo maior e irreversível na função do enxerto renal.

De qualquer modo, a PTx não deve ser postergada no paciente com HPTrt quando houver indicação. O eventual efeito danoso e quase sempre transitório na função do enxerto renal, desencadeado pela queda abrupta do PTH sérico, é menos prejudicial do que o HPT persistente. O HPTrt é conhecido por estar correlacionado a calcificações túbulo-intersticiais com dano à função do enxerto⁽¹⁰³⁾ e calcificação vascular (altos níveis de PTH e hipercalcemia) que está associada a maior morbidade e mortalidade no período pós-transplante⁽¹⁰⁴⁾.

5.1.2 DISCUSSÃO REFERENTE AO COMPORTAMENTO DO PTHr DE ACORDO COM A MODALIDADE DE OPERAÇÃO

As diferentes modalidades de operação foram igualmente eficazes em proporcionar queda importante do PTHr após ressecção das paratireoides, independente do diagnóstico. Na comparação da PTxT AE com PTxS, sobre valores

absolutos alcançados em 10 e 15 minutos, percebemos níveis de PTH maiores nos pacientes submetido a PTxS porém sem diferença estatisticamente significativa. Essa avaliação constitui contribuição prática, pois mostra que também nas ressecções subtotais deve ser utilizado critério de queda de 80% em 10 ou 15 min após a retirada do tecido e manutenção do coto de paratireoide. A dificuldade reside em interpretar se o coto é excessivo ou se existe uma paratireoide supranumerária. Até o presente, isso depende da interpretação e julgamento da(o) cirurgiã(o). Trata-se de outra área de investigação futura, onde a revisão de casos dessas duas possibilidades poderá trazer informação sobre o que ocorre com o PTHrion nessas duas condições.

Pacientes que evoluíram com controle do HPT no primeiro ano após a cirurgia, apresentaram níveis de PTH progressivamente menores no momentos 10 e 15 min, e com diferença significativa entre si, quando não diferenciamos pela técnica cirúrgica. Identificamos o mesmo comportamento nos pacientes submetidos a PTxT AE, para todos os grupos diagnósticos; a PTxS bem sucedida apresentou níveis de PTH em 15 min menores em comparação com 10 min, porém sem diferença significativa entre si. Esse comportamento da subtotal foi identificado e projetado em gráfico com curva de queda apresentando menor inclinação, na comparação com PTxT AE (Gráfico 9).

El-Husseini *et al.*⁽¹⁰⁵⁾, em 2018, avaliaram 75 pacientes com HPTr, dos quais 56 foram submetidos a PTxT AE e 20 a PTxS. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa entre as duas opções cirúrgicas nos níveis plasmáticos do PTHr, em 10 e 20 min após exéreses das paratireoides. Entretanto, não foram distinguidos os tipos de cirurgias de acordo com o diagnóstico, pacientes dialíticos e transplantados foram avaliados em conjunto, e não foi realizada avaliação da queda porcentual do PTHr.

Na presente tese, pacientes operados por PTxS demonstraram níveis séricos de PTH maiores em 10 e 15 min em relação ao grupo PTxT, porém sem significância estatística. Possivelmente encontraríamos diferença significativa nas concentrações plasmáticas do PTH, se houvesse monitorizações adicionais do PTHr durante a cirurgia, mas sem haver interesse prático nisso. Essa tendência para valores distintos foi evidenciada no 15º PO e no 12º mês, sendo maiores e estatisticamente significativas na PTxS (Gráfico 9).

A queda porcentual não apresentou diferenças entre as modalidades de operação nos pacientes dialíticos, e tanto PTxT AE como PTxS exibiram progressão do decaimento porcentual de 10 para 15 minutos, intensidade de queda maiores em 15 minutos e com diferença significativa. Pacientes transplantados apresentaram cinética de queda porcentual do PTH díspar em relação ao tipo de operação: PTxT AE e PTxS demonstraram serem capazes de gerar queda contínua do hormônio ao longo da monitorização, de 10 para 15min, sendo maiores em 15 min e com diferença estatisticamente significativa; diferente do grupo dialítico, encontramos diferença significativa entre PTxT e PTxS, sendo menores os percentuais de queda no grupo subtotal. O padrão da cinética do PTHr nos pacientes transplantados apresenta particularidades distintas quando modalidades cirúrgicas diferentes.

Qualquer teste intra-operatório deve ser seguro, reprodutível, simples de interpretar e, de preferência, rápido⁽¹⁰⁶⁾. A teoria por trás da utilidade das medições de PTH inclui o fato de que é produzida apenas nas glândulas paratireoides e tem tempo de meia-vida curto. Apesar de com ensaios de segunda geração a meia-vida diferir entre indivíduos com função renal preservada e insuficiente (2,2 minutos vs 6,6 minutos)⁽⁵⁷⁾, as concentrações sanguíneas de PTHi ainda assim devem diminuir rapidamente, dentro de um curto período de tempo, após a remoção de todo tecido paratireóideo hipersecretante⁽⁵⁴⁾, independentemente da função renal.

Dados da presente tese mostraram que a monitorização do PTHr é exequível no HPT renal, apesar das particularidades metabólicas. Apesar de não haver teste em 5 minutos na presente casuística, pode-se supor que diferente do HPTp, essa avaliação deve ser postergada além do quinto minuto após retirada das paratireoides, em decorrência de tempo de queda mais longo e por partir de valores mais elevado de PTH. O presente estudo corrobora a literatura^(75-77, 81, 83, 87): as avaliações com 10 e 15 minutos são confiáveis quanto à cinética do PTHr no HPT renal, para qualquer diagnóstico (HPTrd ou HPTrt) e tipo de operação realizada (PTxT AE ou PTxS).

5.2 DISCUSSÃO A RESPEITO DO RECURSO DIAGNÓSTICO DO PTHr

Uma vez superado o momento da dosagem do PTH, nos deparamos com o impacto significativo de fragmentos 7-84 na monitorização do PTHr intra-operatório, na prática clínica, com o ensaio de segunda geração. A presença do PTH Não (1-84) pode revelar uma janela significativa de incerteza durante a cirurgia dos pacientes em diálise. Assim, embora o PTHr seja válido no HPTrd, mesmo com o ensaio de segunda geração, os resultados não são tão simples para prever uma cirurgia bem-sucedida, como ocorre no HPTp esporádico⁽¹⁰⁷⁾.

Não obstante as peculiaridades do paciente renal, identificamos um padrão constante de comportamento do PTHr para o paciente que falhou e para aquele que obteve sucesso cirúrgico. Essas idiossincrasias se repetiram diante de diagnósticos diferentes (HPTrd vs HPTrt) e cirurgia de escolha (PTxT AE vs PTxS): níveis séricos do PTHr apresentaram valores diferentes entre os basais e aqueles dosados após exérese das paratireoides (10 e 15 min), independente do desfecho; porém, para todas as situações testadas (diagnóstico vs tipo de operação), sempre na falha cirúrgica os valores plasmáticos nos momentos 10 e 15 min foram semelhantes entre si, e sem significância estatística. Esse comportamento da cinética de "estacionamento" (achatamento da curva) ou tendência a subir em 15 min, após experimentar queda importante até o décimo minuto, merece aprofundamento da investigação em casuística maior de desfecho falha, e poderá tornar-se de fato confiável para indicar resseção incompleta.

Conseguimos até então delimitar conceitos sobre o uso do PTHr no HPT renal: (1) PTHr apresenta queda identificável e importante após retirada das paratireoides; (2) é possível fazer interpretações confiáveis sobre a cinética do PTH a partir do décimo minuto; (3) identificamos padrões de curvas de PTH diferentes entre o sucesso e falha, independente do diagnóstico e tipo de operação.

Antes da avaliação dos níveis de corte para prever sucesso, importante estabelecer qual parâmetro utilizar na interpretação da curva do PTHr, valor absoluto ou queda relativa. As medianas dos valores absolutos dos pacientes dialíticos (245 pg/mL em 10 min e 206 pg/mL em 15 min) e as médias dos transplantados submetidos a PTxS (99 ± 83 pg/mL em 10 min e 85 ± 68 pg/mL em 15 min) não

atingiram os limites da normalidade no 15º minuto, mesmo com controle do HPT. Talvez, para alcançar essa meta, seria necessária monitorização tardia do PTHr em 20, 30 ou 60 minutos, porém à custa de aumento do tempo de cirúrgico, perdendo a praticidade, pois seria inadequado manter o paciente anestesiado por longo tempo. Ohe *et al.*⁽¹⁰⁸⁾ não identificaram níveis normais de PTH em 20 min após PTx nos pacientes dialíticos, mas apenas no HPTp e HPTrt⁽⁸¹⁾.

A diminuição da função renal pode explicar os níveis finais anormais de PTH no intra-operatório, em pacientes que eventualmente são considerados curados⁽¹⁰⁸⁾. Somando-se a uma eliminação mais tardia deste hormônio, o paciente com HPTr apresenta valores basais elevados do PTH⁽⁸¹⁾. Na casuística desta tese e tomando como exemplo a amostra basal periférica, encontramos valores de PTHr variando entre 3959 a 117 pg/mL no grupo HPTrd e 822 a 104 pg/mL no HPTrt.

Bieglmayer *et al.* citam a reação cruzada dos ensaios de PTHi (segunda geração) com fragmentos PTH (7-84), o que leva a sobrestimação da concentração de PTH⁽¹⁰⁹⁾, como outro fator de confusão na interpretação dos níveis sérios absolutos, pois, os mesmos tendem a não apresentar normalização quando utilizamos testes de segunda geração.

Weber *et al.* avaliaram 95 pacientes submetidos a PTx por HPT Renal, com 96% de sucesso cirúrgico, porém em apenas 64% dos casos os níveis do PTHr caíram para o valor de referência⁽⁷⁶⁾. Seehofer *et al.* estudaram a dosagem do PTHr em 153 pacientes renais (dialíticos e transplantados) e relatam que a redução do PTH intra-operatório para valores normais, semelhante ao sugerido para pacientes com HPTp e função renal normal, não é útil como critério de sucesso cirúrgico em pacientes com insuficiência renal, pelo fato de apresentar baixa acurácia (36%)⁽⁷⁵⁾. Muller-Stich *et al.* acompanharam 38 pacientes com doença multiglandular de diversas etiologias (HPTr dialítico e transplantado, HPTp por neoplasia endócrina múltipla e HPT associado ao uso de lítio) e descrevem declínio relativo do PTHr sem diferença significativa entre os grupos, apesar dos valores absolutos distintos⁽¹¹⁰⁾.

Nesses casos de doenças multiglandulares, apresenta-se mais confiável a interpretação do decaimento porcentual nos valores intra-operatórios do PTH, quando comparada à avaliação dos níveis sérios em valor absolutos⁽¹⁰⁸⁾. Ohe *et al.*⁽⁸¹⁾,

Nascimento *et al.*⁽¹⁰⁷⁾, Bieglmayer *et al.*⁽¹⁰⁹⁾, consideram a análise da queda relativa do PTHrío como o melhor indicador de sucesso cirúrgico ou persistência do HPT, nos pacientes com déficit de função renal.

Uma vez que se a análise da queda porcentual se apresenta como métrica mais fidedigna quanto à cinética do PTHr no HPT, novos questionamentos foram necessários sobre a interpretação do decaimento do hormônio: (1) qual a amostra basal e qual o melhor local da sua coleta, devem-se utilizar como parâmetros de referência antes da ressecção das paratireoides hiperfuncinantes? (2) quanto tempo é necessário esperar para obtenção de queda suficiente do PTH que tenha representação sobre o resultado terapêutico, no pós-operatório? (3) qual o porcentual de queda que melhor irá predizer o desfecho precoce do tratamento cirúrgico?

Os primeiros critérios estabelecidos sobre decaimento do PTHr foram para o tratamento cirúrgico do HPT, sendo a queda porcentual calculada a partir do valor mais alto antes da exérese da paratireoide, pré-incisão ou pré-excisão⁽⁶⁴⁾. O pré-incisão é coletado em acesso venoso periférico, imediatamente antes ou após a indução anestésica, e o pré-excisão imediatamente antes da ressecção da paratireoide, podendo ser em acesso venoso periférico ou central. Beyer *et al.*⁽¹¹¹⁾ avaliaram prospectivamente 45 pacientes submetidos a PTx por HPT que tiveram sucesso cirúrgico e compararam amostras de PTHr coletadas em acesso venoso periférico com central. Os valores séricos foram significativamente mais altos no central e esses apresentaram mais variabilidade, possivelmente em decorrência da proximidade com o campo cirúrgico e das flutuações provocadas pela dissecação. Mesmo com essa diferença (central *vs* periférico), o local de coleta das amostras não afetou significativamente o decaimento do PTH⁽¹¹¹⁾, apresentando cinética semelhantes. Woodrum *et al.* descrevem que a cinética do PTHrío é basicamente a mesma para amostras periférica e central⁽¹¹²⁾.

A experiência inicial na monitorização do PTHr, durante PTx para HPT, demonstrou que a manipulação da paratireoide pode provocar dois fenômenos distintos com os níveis séricos do PTH: (1) liberação abrupta de hormônio pela glândula que esta sendo manipulada, com aumento artificial do PTH (fenômeno conhecido como PTH-*spike*)⁽¹¹³⁾; (2) queda precoce do PTH antes da retirada do tecido hiperfuncionante, secundário a desvascularização da paratireoide no decorrer da

dissecção⁽⁷⁷⁾. As duas possibilidades podem representar fator de confusão na interpretação do PTHrIO.

Realizamos coletas de três amostras basais (BP, BC e PRE). Percebemos que a mediana do valor absoluto do PTHrIO nos pacientes em diálise foi maior no BC e com significância estatística em relação ao BP e PRE, e sem distinção entre BP e PRE. No HPTrt, a mediana do valor absoluto do PTHrIO foi maior no BC porém sem diferença significativa em relação ao BP e PRE, e sem distinção entre BP e PRE.

Poucas publicações abordam o impacto da dissecação cirúrgica das paratireoides nos níveis do PTHr, durante tratamento cirúrgico do HPT renal. Clary *et al.*⁽³¹⁾ relatam efeito variável da manipulação cirúrgica na linha de base do PTHrIO nos pacientes renais (desde mudanças mínimas, até aumento ou decréscimo). Chou *et al.*⁽⁷¹⁾ estudaram 24 pacientes com HPTrd submetidos a PTx e descrevem queda do PTHr após identificação das paratireoides (médias caíram de 988 ± 107 pg/mL para 478 ± 92 , $p < 0,001$). Barczyński *et al.*⁽⁷⁷⁾ observaram em 51 pacientes dialíticos que, no decorrer da exposição à paratireoide, o nível de PTHr pode aumentar ou diminuir. Essa variância é menor do que a relatada na cirurgia para HPTp, e isso está possivelmente relacionada aos valores maiores de PTH do paciente renal no pré-operatório.

Na nossa casuística, percebemos tendência de prejuízo do suprimento sanguíneo das paratireoides no curso de manipulação cirúrgica, sendo esse evento mais importante e significativo nos pacientes dialíticos.

O momento da coleta amostra BC, por punção direta da veia jugular⁽¹¹⁴⁾, antes de se iniciar dissecação do compartimento central do pescoço, apresentou-se teoricamente como a mais promissora como valor basal: (1) representa o real maior valor basal; (2) não sofre influência relacionada ao manuseio das paratireoides; (3) é conveniente e de fácil acesso por ser realizada na mesma topografia da cirurgia, e elimina necessidade de cateter arterial periférico. Na prática, o posicionamento do paciente, com os braços ao longo do corpo, e uso de equipamentos para minimizar risco de trombose, nos membros inferiores, podem dificultar muito uma coleta adequada de amostras em veia periférica durante a operação.

Os grupos que se propuseram ao uso do PTHr na PTx do HPT renal, inicialmente arbitraram tempos prolongados entre a ressecção das paratireoides e dosagem do PTH. Isso foi necessário alegando-se as particularidades metabólicas desses pacientes, que possuem tempo de meia-vida prolongado do PTH e acúmulo de fragmentos PTH Não (1-84), os quais apresentam reação cruzada na maioria dos ensaios laboratoriais utilizados na prática clínica (segunda geração) e sobrestimam os níveis séricos do hormônio. A presente casuística não suporta essa fundamentação. Pode-se especular se a coleta mais tardia não seria útil para minimizar o efeito dos picos pré-retirada (PTH-*spike*). Esse assunto receberá investigação adicional, em momento oportuno.

Lokey *et al.*⁽⁶⁷⁾, em 2000, apresentaram a primeira grande série de HPT renal tratado cirurgicamente e com monitorização do PTHr (88 pacientes). Os autores relatam queda mais lenta do PTH, em relação ao HPTp, porém que a sua interpretação aos 20 minutos é preditiva do resultado terapêutico. Ohe *et al.*⁽⁸⁶⁾ escolheram medida do PTHr a 20 minutos, atrasada em comparação com os 10 minutos de medição no HPTp, e descreveram médias de queda de 86% no dialítico e 87,3% no transplantado.

Temos na literatura autores que estudaram medidas seriadas, precoces e tardias, do PTHr no HPT renal, tentando estabelecer padrões. Barczyński *et al.*⁽⁷⁷⁾ avaliaram a cinética do PTHr em 51 pacientes com HPTrd e mostraram que a depuração do PTH apresenta tempo de meia-vida de 3,7 min (até 5 min), 6,3 min (de 0 a 10 min) e 15,7 min a 29,0 min (aos 10 a 20 min e 20 a 60 min). A velocidade de queda tem tendência a diminuir após o décimo minuto no paciente renal. Esses dados sugerem que talvez não seja necessário esperar grande intervalo de tempo, para se ter avaliação fidedigna do decaimento do PTHr após ressecção das paratireoides. Matsuoka *et al.*⁽⁸²⁾ relatam, em pacientes dialíticos, queda do PTHr de 82,9% em 5 min, 90,7% em 10 min, 94,2% em 15 min e 95,9% em 30 min, e estabelecem critérios preditores de desfecho pós-operatório, com alta sensibilidade e especificidade, ao momento 10 min. A mesma opinião sobre definir critério de sucesso cirúrgico em 10 min é compartilhada por Chou *et al.*⁽⁷¹⁾, após identificarem queda percentual importante do PTHr já em 10 min (75,1%±6,2%).

Para populações transplantadas renais, Triponez *et al.*⁽⁷⁹⁾ analisaram 35 pacientes e descrevem queda mediana do PTH de 69% em 5 min, 75% em 10 min,

79% em 20min e 83% em 30 minutos. Haustein *et al.*⁽⁷⁸⁾ analisaram medidas precoces do PTHr em 32 pacientes com HPTrt; as quedas médias foram de 69%±3,5% aos 5 minutos, 77%±2,3% aos 10 minutos e 83%±4% aos 15 minutos, com definição de critérios compatíveis com sucesso cirúrgico em 10 min.

As maiores casuísticas da literatura também demonstram dados semelhantes. Hiramitsu *et al.*⁽⁸⁷⁾ avaliaram a eficácia do monitoramento de PTHr em uma população 226 pacientes e estabeleceram critérios acurados em 10 minutos. Zhang *et al.*⁽⁸⁸⁾ descreveram queda média de 86,8% aos 10 min em 501 pacientes quando sucesso cirúrgico (média de 69,8% na falha, $p < 0,001$).

Freriks *et al.*⁽³⁴⁾ pesquisaram mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) o declínio porcentual do PTHr em pacientes dialíticos. Os autores descrevem que definição de parâmetros de sucesso em 5 min são significativamente menos precisas do que 10 min, e apenas discretamente mais acurado em 20 min, porém sem significância estatística (10 min, sensibilidade de 94% e especificidade de 27% vs 20 min, sensibilidade de 94% e especificidade de 45%).

Corroboramos os relatos da literatura. Percebemos mesmo padrão de queda do PTHr prontamente no décimo minuto, independente do diagnóstico e técnica cirúrgica realizada, e com diferença significativa entre sucesso e falha: (1) paciente dialítico apresentou queda mediana de 85,6% em 10 min (74,4% na falha). Quando efetuado PTxT AE, queda de 85,6% (74,2% na falha) e de 84,9% na PTxS (77% na falha); (2) paciente transplantado, queda mediana geral de 81,9%; quando submetidos a PTxT queda de 86% e 80,7% na subtotal. Nossos dados confirmaram que a partir de 10 min consegue-se flagrar queda importante do PTHr no paciente renal e que os dados são confiáveis para distinguir sucesso da falha.

O prolongamento das medições para 20 minutos após a excisão melhora modestamente a precisão do teste, mas não de forma significativa, o que não parece justificar aumento de 10 minutos do tempo cirúrgico⁽³⁴⁾. Porém, lembramos que os diversos ensaios de PTHr exibem curvas de decaimento diferentes⁽⁷⁶⁾ e existem diferenças de queda interpessoal para o mesmo ensaio⁽⁵⁷⁾. Julgamos importante dosagem de uma segunda amostra de PTHr após exérese das paratireoides, com a intenção de avaliar curva de decaimento, e não apenas um ponto isolado. Essa

propedêutica intenciona confirmar se a tendência da cinética de queda do hormônio se mantém, e melhorar a qualidade da avaliação do PTHr. Resultados falsos negativos podem ser causados pelo atraso no metabolismo de algumas das moléculas de PTH, uma condição que é explicada em parte pela presença de PTH (7-84), com uma meia-vida mais longa que a PTH (1-84)⁽⁹⁴⁾. Isso mostra a importância de analisar toda a curva e não interromper as medidas de PTH tão logo o alvo de queda seja alcançado.

Notamos nos nossos dados um padrão constante de evolução da queda do PTHr entre as dosagens de 10 e 15 min, para pacientes com controle cirúrgico do HPT e as falhas: (1) no sucesso, demonstramos continuação do decaimento de 10 para 15 min e com diferença significativa nos pacientes dialíticos e transplantados (mediana de 85,6% para 88% no HPTrd, e de 81,9% para 84,6%, no HPTrt), nos dialíticos operados por PTxT AE (mediana de 85,6% para 88,1%) e PTxS (mediana de 84,9% para 87,3%), transplantados submetidos a PTxT AE (mediana de 86% para 88,4%) e PTxS (mediana de 80,7% para 83,3%); (2) na falha, tivemos também continuação do decaimento entre as amostras porém sem significância estatística nos pacientes dialíticos (mediana de 74,4% para 74,7%), dialíticos submetidos a PTxT AE (mediana de 74,2% para 73,4%) e a PTxS (mediana de 77% para 77%). Essas diferenças entre sucesso e falha podem indicar a presença de glândulas hiperfuncionantes, levando o cirurgião a fazer mais explorações.

5.3 DISCUSSÃO RELATIVA À ACURÁCIA DO MÉTODO

A principal finalidade da monitorização do PTHr é tentar correlacioná-lo ao resultado pós-operatório⁽¹¹⁵⁾. Sua capacidade de orientar a estratégia cirúrgica e prever controle do HPT está vinculada a um alvo de queda do PTH a ser alcançado, após ressecção do tecido paratireóideo hiperfuncionante. A projeção desse escopo tem sido objeto de investigação.

O primeiro método para monitorar o PTHr foi descrito por Irvin *et al.*⁽⁶⁴⁾, em 1991, com o propósito em reduzir a taxa de falha que acompanha a excisão incompleta do tecido paratireóideo hipersecretante nos pacientes com HPTp⁽⁶⁴⁾. Um teste bioquímico que mede a secreção excessiva de hormônios pode sinalizar a necessidade de continuação da operação e prevenir persistência do HPT⁽¹¹⁶⁾. Recomendação de diminuição nos níveis de PTHr de mais de 50% na amostra de 5

minutos pós-excisão foi o parâmetro estabelecido em 1994⁽⁵⁵⁾ para o HPTp. Esse critério foi posteriormente refinado para uma queda de 50% ou mais do nível mais alto de paratormônio de pré-incisão ou pré-excisão, medido 10 minutos após a excisão da glândula suspeita (critério de Miami)⁽¹¹⁷⁾. A precisão do PTHr no sistema de Miami é consagrado com a constatação da alta predição de resultados pós-operatórios (sensibilidade de 96-98%, especificidade de 96% e acurácia de 94-98%)^(117, 118).

Lokey *et al.*⁽⁶⁷⁾ espelharam o critério de Miami de queda de 50% para o paciente com HPTrd. Descrevem que esse modelo é preditor de cura, com sensibilidade de 96%, quando interpretado em 20 min. Pitt *et al.*⁽⁸⁴⁾ detalham que a aplicação do critério de Miami parece prever com segurança controle do HPT renal, dialítico ou transplantado, porém condicionado a monitorização adicional dos níveis do PTHr por até 25 minutos.

Freriks *et al.* notaram falha em 38% dos pacientes quando guiados pelo critério de Miami. Apesar de sensibilidade alta (95%) apresentou uma baixa especificidade (8%) para controle do HPTr (34). Ohe⁽¹⁰⁸⁾ *et al.* em 2003, Moor⁽⁷²⁾ *et al.* em 2011 e Kim *et al.*⁽⁸⁵⁾ em 2012 também consideraram a queda de 50% como irrelevante no tratamento cirúrgico do paciente renal, por não demonstrar valor preditivo de sucesso.

Para os testes intra-operatórios com PTHi (segunda geração), a relação sensibilidade *vs* especificidade para predizer controle bioquímico e clínico é claramente melhorada pelo aumento da porcentagem de declínio intra-operatório^(34, 85).

Seehofer *et al.*⁽⁷⁵⁾ avaliaram o PTHr em 15 minutos de 153 pacientes com diagnóstico de HPTrd (n=129) e HPTrt (n=24). Compararam diferentes critérios de redução do PTH no período intra-operatório e perceberam melhora da acurácia geral do método quando confrontada queda $\geq 50\%$ com $\geq 70\%$ (89.9% *vs* 92,2%), principalmente relacionado a uma especificidade mais refinada. Diante de uma população que evoluiu de valores médios de PTHr na amostra basal central de 862 pg/mL para 167 pg/mL em 15 min (queda média de 78,4%) nos dialíticos, e de 505 pg/mL para 85 pg/mL (queda média de 79%) nos transplantados, os autores

concluíram que queda do PTHr $\geq 70\%$ em 15 min é preditor de resultado no pós-operatório.

Na casuística da presente tese para pacientes que alcançaram sucesso cirúrgico, os valores médios do PTHr decaíram de 2066 pg/mL para 238 pg/mL (queda média de 87%) no HPTrd e de 620 pg/mL para 68 pg/mL no HPTrt (queda média de 87%), em 15 min. Se aplicássemos o critério proposto por Seehofer *et al*, provavelmente teríamos piora na acurácia dos valores preditores, por termos pacientes com HPT renal mais grave e com níveis séricos mais elevado do PTH. Seehofer *et al* alertaram a ocorrência de maior risco de resultados falso negativo quando PTHr basal >2000 pg/mL vs <2000 pg/mL (30% vs 4%)⁽⁷⁵⁾.

Weber *et al.*⁽⁷⁶⁾ descreveram queda média do PTHr de 86% em 15 min em 95 pacientes (75 dialíticos e 20 transplantados) e citam que 97% dos que tiveram queda $\geq 90\%$ controlaram o HPT (os autores não testaram a acurácia, sensibilidade ou especificidade). A imposição de um alvo alto como esse na nossa população, provavelmente diminuiria a sensibilidade do método e aumentaria o números de disseções desnecessárias.

Kara *et al.* descreveram em 36 pacientes dialíticos, com controle do HPT após PTx, queda média de 91% do PTHr em 15 min. Os autores concluem que taxa de decaimento $\geq 90\%$ em 15 min é condizente em predizer a integralidade da ressecção (não testaram a acurácia, sensibilidade ou especificidade)⁽⁸³⁾. Os autores utilizaram ensaio de PTH de terceira geração, o que permite percepção de queda mais rápida do PTHr. Utilizamos nos nossos casos o ensaio de segunda geração e constatamos queda média do PTHr em 15 min de 87%; se tivéssemos aplicado parâmetro sugerido por Kara *et al.*, experimentaríamos prolongamento da disseção e morbidade relacionada à cirurgia.

Tomamos como referência os critérios de queda do PTHr em 15 min descritos na literatura (de 70% a 90%) e com base na particularidade da nossa casuística (HPTr mais grave e uso de ensaio de segunda geração), arbitramos como critério de sucesso cirúrgico queda $\geq 80\%$, proposto por Ohe *et al.*⁽⁸⁶⁾, apenas com a diferença de usar o dado em 10 min e não em 20 min.

Testamos a predição da queda 80% do PTHr para a casuística geral e distinguirmos de acordo com o diagnóstico, HPTrd e HPTrt. Para cada grupo, analisamos qual valor basal (BC ou PRE) teve melhor prenúncio de resultado pós-operatório e em qual momento após a PTx teria maior previsibilidade (10 ou 15 min).

Para todos os grupos, a sensibilidade (88%, 89% e 84%, geral, dialítico e transplantado, respectivamente) e acurácia (87%, 87% e 85%, geral, dialítico e transplantado, respectivamente) do teste foram melhores em 15 minutos e avaliando-se a amostra BC. O teste foi mais específico quando analisamos a amostra PRE no décimo minuto para o grupo geral (73%) e dialíticos (70%). A especificidade do método foi sempre maior nas avaliações em 10 min, no grupo geral (BC 10 min vs BC 15min, 68% vs 66%, e PRE 10 min vs PRE 15 min, 73% vs 66%) e dialítico (BC 10 min vs BC 15min, 64% vs 62%, e PRE 10 min vs PRE 15 min, 70% vs 62%). A utilização de medidas de 10 e 15 min permite uma melhor interpretação pela equipe cirúrgica. Nessa condição não é preciso haver rigidez de um nível de corte em 10 min. Mesmo que a queda não seja de 80% em 10 min, haverá um resultado cerca de 5 min após que pode sugerir a queda efetiva.

Quando testamos o método para o maior valor entre as amostra BC e PRE, percebemos melhora da acurácia e sensibilidade, porém à custa de perda importante na especificidade, principalmente no HPTrd.

É questionável se existe um critério ótimo para todos os pacientes do grupo com hiperparatireoidismo renal. É possível que pacientes dependentes de diálise tenham outro critério ideal do que pacientes com transplante renal com graus leves a moderados de insuficiência renal⁽³⁴⁾.

Após analisar a nossa população, sugerimos que o critério de queda porcentual de 80% do PTHr possa ser aplicado para dialíticos submetidos a PTxT ou PTxS e transplantados operados por PTxT, uma vez que constatamos que pacientes em tratamento por diálise apresentaram quedas porcentuais de PTHrrio equivalentes aos transplantados com enxertos renais funcionantes, para as amostras basais BC e PRE, em 10 e 15 min (estatisticamente sem diferença significativa), além de apresentarem acurácia e sensibilidade equivalentes para este parâmetro.

Pacientes transplantados operados por PTxS apresentação cinética de decaimento do PTHr com característica peculiar. A aplicabilidade do mesmo critério para este grupo de pacientes pode gerar imprecisão.

O valor preditivo da monitorização PTHr em pacientes com HPTr foi quase tão alto quanto em pacientes com HPTp⁽⁷⁵⁾.

A avaliação preditiva da monitorização do PTHr confirmou os dados que hipotetizamos teoricamente na discussão: que a avaliação da amostra basal BC seria mais fidedigna, que no décimo minuto após exérese já conseguimos avaliar a especificidade do método e que uma segunda amostra não muito tardia, em 15 min, seria suficiente para qualificar a cirurgia.

Diferentes perguntas devem ser feitas quando analisamos este tipo de evidência⁽⁸⁶⁾: (1) o método é acurado? (2) o método é preciso? (3) Em sendo acurado e preciso, o método é útil clinicamente? (4) Qual a capacidade da monitorização do PTHr em influenciar corretamente o pensamento a respeito da presença ou ausência de glândula hiperfuncinante remanescente?

5.4 DISCUSSÃO RELATIVA AO IMPACTO DO PTHr NAS TOMADAS DE DECISÕES INTRA-OPERATÓRIAS

Alguns autores descrevem como incerta a importância da monitorização do PTHr na PTx do HPT renal⁽⁸⁴⁾, por eventualmente não conseguir prever ressecção completa das paratireoides hiperfuncionantes⁽¹¹⁹⁾, por não prever com confiabilidade os níveis sérico de PTH no pós-operatório precoce⁽¹¹⁰⁾ ou previsão de cura a longo prazo⁽⁷²⁾.

Morr *et al.*, em 2011, ponderaram sobre o tema da falta de consenso cirúrgico e estabelecimento do papel da dosagem do PTHr no HPTr, e atribuíram isso à escassez de grandes casuísticas publicadas⁽⁷²⁾. Na ocasião, a literatura tinha uma experiência em torno de 20 anos sobre a dosagem do PTH na paratireoidectomia do paciente renal, desde os primeiros relatos de Proye *et al.*⁽⁷³⁾, em 1991, a cerca de sua viabilidade para este fim. A contar de 2011, tivemos contribuições relevantes de diversos grupo, os quais tentaram melhorar a interpretação do perfil de queda do

PTHr, com o objetivo de requintar seu uso, e valeram-se de grandes casuísticas: Kim *et al.*⁽⁸⁵⁾ em 2012 (80 pacientes), Ohe *et al.*⁽⁸⁶⁾ em 2013 (86 pacientes), Hiramitsu *et al.*⁽⁸⁷⁾ em 2015 (226 pacientes), Zhang *et al.*⁽⁸⁸⁾ em 2016 (501 pacientes) e a presente tese (228 pacientes).

O que notamos foi que a experiência acumulada tem mudado o paradigma do uso do PTHr no pacientes renais, seja ele dialítico ou não. O estabelecimento de sua importância como ferramenta benéfica tem como argumentos a capacidade de confirmar remoção completa de tecido hiperfuncionante ou identificar pacientes com glândulas supranumerária e ectópica residual, hiperfuncionantes^(75, 77, 81, 83, 85, 88, 120, 121). O ensaio PTHr permite, teoricamente, o diagnóstico de menos de quatro glândulas paratireoides hiperfuncionantes e limita uma iminente exploração cervical desnecessária⁽⁷⁷⁾. Kara *et al.* também relatam mudança da tática cirúrgica, convertendo uma PTxS em PTxT AE, se os valores do PTHr não caírem plenamente e esse evento não poder ser atribuído à glândula paratireoide supranumerária⁽⁸³⁾.

Em estudo prospectivo randomizado de 102 pacientes, Barczynskin *et al.* descreveram impacto do PTHr nas tomadas de decisões cirúrgicas em 14,7 % dos casos, para dissecação de paratireoide supranumerária hiperfuncionante ou quando menos de 4 foram identificadas⁽⁷⁷⁾.

Hiramitsu *et al.* relataram benefício em 13,1% (26/198) dos pacientes com HPTrd submetidos a PTxT AE, seja por uma queda < 70% que estimulou continuar a cirurgia ou queda > 70 % que evitou prolongamento da dissecação⁽⁸⁷⁾.

Haustein *et al.* analisaram 32 pacientes submetidos a PTxS por HPTrt. O teste intra-operatório com PTH alterou manejo cirúrgico em 16% dos pacientes⁽⁷⁸⁾.

Em nosso meio, Ohe *et al.* atribuíram ao PTHr o impedimento da falha cirúrgica em 3 pacientes, de 86 (2 casos de supranumerária e 1 de ectópica), os quais apresentaram quedas de 58,5%, 51,8% e 62%, respectivamente, do PTHr em 20 min após dissecação inicial⁽⁸⁶⁾.

Pitt *et al.*, em 2010, descreveram experiência na PTx de 72 pacientes transplantados. Apenas as paratireoides aumentadas (uma ou duas) eram retiradas, após exploração cervical bilateral e identificação das quatro glândulas. Tecido paratireóideo adicional não foi removido se o nível do PTHr caísse $\geq 50\%$ em 10 min após a excisão. Monitorização do PTHr teve influência na tomada de decisão cirúrgica em 25% (18/72) dos pacientes. Em 15 casos para confirmar apropriada retirada de tecido hiperfuncionante com a tática da ressecção limitada, e 3 casos de identificação de paratireoide supranumerária⁽⁸⁴⁾.

Na nossa casuística, a dosagem e avaliação do decaimento do PTHr impactaram a conduta cirúrgica em 7% dos pacientes (16/228). Isso representou 6,9% dos pacientes dialíticos (13/186) e 7,1% dos pacientes transplantados (3/42). O principal motivo da mudança da tática cirúrgica, com prolongamento da dissecação, foi a ocorrência de localização ectópica de umas das quatro paratireoides, responsável por 75% (12/16) dos casos. O outro motivo foi a existência de glândula supranumerária hiperfuncionante, 25% (4/16) dos eventos.

Os pacientes que tiveram mudança da tática cirúrgica demonstraram queda discreta do PTH entre 10 e 15 min, sem significância estatística entre as medições. Esse foi o mesmo padrão apresentado pelos pacientes que falharam com o tratamento cirúrgico. Com a dosagem do PTHr foi possível identificação de padrão de decaimento não satisfatório entre 10 e 15 min, o que alertou a(o) cirurgiã(o) a prosseguir com a dissecação (Tabela 19).

A análise do decaimento porcentual destes pacientes apresentou o mesmo perfil do valor absoluto, com níveis semelhantes de queda nos momentos 10 e 15 min e sem diferença estatística significativa entre si. Os valores da queda porcentual são semelhantes aos pacientes que falharam na PTx.

Neste grupo específico de pacientes, ou seja, os que tiveram mudança da dinâmica cirúrgica instigada pela interpretação do PTHr, identificamos alguns indivíduos que apresentaram queda do PTHr $\geq 80\%$. Esse fato também deve levar em conta que utiliza-se o exame anatomopatológico intra-operatório pelo método da congelação. Em situações em que não foi demonstrada uma quarta glândula nesse exame, a equipe a buscou, apesar da queda efetiva do PTHr. Ressalta-se que na

prática, o resultado do exame patológico é liberado antes dos resultados do PTHr. Esse comentário explica o motivo de os exames não serem excludentes no serviço onde foi desenvolvida esta Tese.

Conforme previamente arguido, os valores da queda porcentual da amostra BC em 15 min foram os melhores em prever resultado clínico pós-operatório. Analisamos esse referencial, e identificamos que em 43,8% (7/16) dos casos com extensão do ato operatório, o PTHr caiu $\geq 80\%$. Se o cirurgião tivesse analisado apenas momento único após ressecção das paratireoides, esses pacientes teriam experimentado persistência do HPT, com resultado falso positivo na interpretação do decaimento do PTH.

Ohe *et al.*, no momento que identificaram que a queda percentual do PTHr $\geq 80\%$ foi preditiva de cura em todos seus casos e que queda $< 70\%$ teve força preditiva de falha cirúrgica em 66% dos pacientes, preocuparam-se com os eventos de queda marginal do hormônio, entre 70% a 79%⁽⁸⁶⁾.

A tentativa de definir algum valor cabal para a queda % do PTHr parece ser atrativa. Valorizar-se a busca por método que prometa métrica infalível, principalmente se estiver sob o realce do "cientificamente comprovado". A busca pelo infalível na monitorização do PTHr no HPT, pode levar a eventuais erros na sua interpretação ou impossibilitar seu uso.

Perante a constatação que pacientes que falharam apresentaram comportamento distintos do sucesso, tentamos estabelecer um modelo matemático (queda porcentual do PTHr) que descrevesse e decodificasse a evolução pós-operatória do paciente. A acurácia de 87% da queda percentual $\geq 80\%$ em 15min foi favorável, mas aparentemente não deve ser considerada de maneira isolada como verdade absoluta ou definitiva sobre o desempenho do método. Na jornada pela edificação do conhecimento sobre o uso do PTHr no HPT, deve-se evitar o problema da indução, onde aspectos particulares levam a conclusões universais que podem estar erradas (Popper, K.)⁽¹²²⁾.

Com a metodologia que propomos, tentamos contribuir para a resolução do paradigma se o PTHr era viável no HPT. Achamos que sim, por conseguirmos

explicar e acomodar o comportamento do PTHr ao paciente renal. Porém, vencendo esse paradigma, nos deparamos com outros: Por quê o paciente que teve queda satisfatória do PTHr, >80%, iria persistir se a dissecação não fosse protelada? Por quê alguns pacientes com níveis semelhantes de redução do PTHr, e evidência histológica de uma PTx bem sucedida, em última análise, encaixam-se em diferentes grupos de resultado?⁽⁸⁵⁾

De maneira alguma esses questionamentos foram motivos de desânimo, pois romper um paradigma propondo outro melhor é a função das revoluções (Kuhn, 1962)⁽¹²³⁾. Paul Feyerabend, filósofo da ciência, dizia que teorias devem sempre ser vistas como aproximações e jamais como definições, pois não se pode atingir a verdade, apenas se aproximar dela⁽¹²⁴⁾.

À luz do conhecimento vigente, Seehofer *et al.*⁽⁷⁵⁾, em 2005, propuseram de maneira inovadora condicionar à avaliação da queda percentual do PTHr o estudo do valor absoluto. Descreveram aprimoramento da acurácia quando associado um alvo de PTHr em valor absoluto, ≤ 150 mg/dL, à queda relativa de 70%. Os autores também enfatizaram que a avaliação isolada do valor absoluto tem baixa acurácia (36%). Consideramos essas informações pertinentes, porém sugerimos aprimoramento do raciocínio: ao invés de um escopo para o valor absoluto do hormônio, realizar sua avaliação em dois momentos após a presumida ressecção das paratireoides, para estudar a tendência da curva do valor absoluto, se descendente, ascendente ou estagnada, bem como utilizar as informações advindas da patologia

O entendimento e melhor interpretação do PTHr no DRC permitiram evitar persistência do HPT em 7% dos nossos pacientes. O principal motivo da continuação da cirurgia foi localização ectópica da glândula paratireoide, conforme mencionado anteriormente. Porém, seria o PTHr capaz de possibilitar ressecção de pelo menos 4 paratireoides, em todas as PTx(s), para prevenir persistência ou recorrência?

Grandes séries de estudos anatômicos demonstram ocorrência de 3%-6,3% de menos de quatro paratireoides. Gilmou⁽¹²⁵⁾, em 1938, observou ocorrência deste evento em 27 de 428 disseções (6,3%). Akerström *et al.*⁽²⁸⁾, por sua vez, em 18 de 503 disseções (3%). Interessante perceber que ambos notaram característica comum nestes grupos. Gilmour e Martin⁽¹²⁵⁾ citam, textualmente, "*when only 2 or 3 glands*

were found in this series their relatively small weight suggested that all the glands had not been found", enquanto Akerström *et al.* descrevem "*In these cases the lower combined weight suggested that a fourth gland had been missed*"⁽²⁸⁾. Os autores levantam uma hipótese não embrionária para ocorrência de menos de 4 paratireoides: o indivíduo provavelmente tem a quarta glândula, porém ela possuía tamanho tão diminuto que limitou sua detecção.

Hibi *et al.*⁽¹²⁶⁾ revisaram 822 pacientes com HPTrd submetidos a PTxT AE. Os autores observaram que menos de 4 paratireoides foram identificadas em 1,9% (16/822) dos casos. Apenas 25% dos eventos (4/16) precisaram ser re-operados, o que correspondeu a 0,4% da sua população (4/822).

Tivemos 5,7% (13/228) da nossa casuística com menos de 4 paratireoides identificadas na cirurgia inicial, dos quais 23% (3/13) tiveram persistência do HPT e isso representou 1,3% (3/228) da nossa população.

Nos pacientes transplantados (6 de 13 dos eventos), as quedas percentuais foram expressivas, exceto em um caso (84,6%, 88,9%, 80,7%, 88,1% e 70,5%), curvas do valor absoluto do PTHr conservaram-se em queda de 10 para 15 min, e em todos os casos (exceto naquele com queda de 70,5%) os valores absolutos lograram faixa da normalidade, no intra-operatório (49 pg/mL, 61 pg/mL, 31 pg/mL, 40 pg/mL, 30 pg/mL e 115 pg/mL). Nenhum deles apresentou persistência ou recidiva após 12 meses de seguimento. A análise crítica do PTHr (queda percentual e valor absoluto) facultou ao cirurgião não perfazer dissecação prolongada numa busca obstinada pela quarta paratireoide, poupando o paciente de aumento da morbidade cirúrgica em 14,2% (6/42) da nossa casuística de HPTrt e função renal preservada.

Os pacientes dialíticos (7/13 dos episódios) apresentaram 42,8% (3/7) de falhas quando não identificamos pelo menos 4 paratireoides; as quedas percentuais diante da persistência foram de 52,1%, 2% e 31% em 15 min, associado a aumento nos valores absolutos do PTH de 10 para 15 min. No grupo sucesso, os decaimentos foram de 84%, 94%, 86,8% e 68,3% com manutenção da curva de queda do PTHr entre os momentos 10 e 15 min, em valor absoluto. Foi intrigante observar que o indivíduo com interpretação preditiva de "falso negativo" referente a queda percentual $\geq 80\%$, foi aquele que apresentou maior tendência de queda do valor absoluto do

hormônio entre 10 e 15 min. Este caso é a concretização de mais um exemplo da importância em verificar a queda percentual do PTHr, condicionada à avaliação da curva do valo absoluto, em pelo menos dois momentos após a ressecção das paratireoides.

Oferecer ao paciente dialítico a mesma tática cirúrgica delimitada ao transplantado foi menos óbvia diante de 3 ou 2 paratireoides identificadas. A maior possibilidade foi que um remanescente muito pequeno de tecido paratireóideo permaneceu no pescoço ou mediastino. No primeiro ano após PTx, essas glândulas residuais não demonstraram relevância clínica. Porém, diante da continuação do estímulo deletério da DRC, pode ocorrer desenvolvimento hiperplásico deles e estes pacientes necessitarem de re-operação no futuro, caracterizando recidiva do HPT.

A despeito destas particularidades, a análise crítica do PTHr permitiu diferenciar o paciente que falhou por "perda" de uma 4^o paratireoide ectópica, hiperplásica e hiperfuncionante (variação da queda percentual do PTH de 2% a 52%, associada a curva ascendente do valor absoluto), do paciente que obteve controle do HPT, mesmo com a exérese de menos de 4 glândulas (variação da queda percentual de 68% a 94%, associada a curva descendente do valor absoluto).

A hipótese da causa de cirurgia bem sucedida apesar da exérese de 2 ou 3 glândulas se sustenta por três ideias: a primeira é que a quarta glândula estava localizada no tecido que foi removido na operação inicial, mas não pôde ser identificada microscopicamente; a segunda é que um remanescente muito pequeno de tecido paratireóideo permaneceu no pescoço ou no mediastino; a terceira, e mais rara, é que o paciente realmente tinham apenas três glândulas⁽¹²⁶⁾.

O ensaio de PTHr se destina a fornecer orientação e deve complementar, e não substituir, o julgamento e a experiência da(o) cirurgiã(o) para determinar o sucesso da cirurgia. Porém, quando utilizamos a monitorização do PTHr, aspiramos melhorar o desempenho da nossa estratégia terapêutica e cobizamos minimizar a possibilidade de persistência ou recidiva do HPT.

Dotzenrath *et al.* avaliaram seus resultados cirúrgicos em 290 pacientes submetidos à PTxS ou PTxT AE. A falha no controle do HPT ocorreu em 7,2%

(21/290) dos pacientes, principalmente pela presença de remanescente hiperfuncinante (coto da subtotal ou ectópica não localizada na primeira abordagem) em 57,1% (12/21) dos casos, seguida por um auto-enxerto hiperplásico em 23,8% (5/21) e glândulas supranumerárias em 19% (4/21)⁽¹²⁷⁾.

Encontramos na literatura taxas variáveis de falha cirúrgica nos grupos que estudaram o PTHrIO para HPTr, variando de 4% a 28,7%^(34, 67, 75-77, 83, 85-88). Seehofer *et al.* tiveram 13% de falhas em 153 pacientes o que foi considerado alto pelos autores⁽⁷⁵⁾. Isso pode estar relacionado ao uso de critérios mais restritos para controle do HPTr, durante o seguimento pós-operatório (PTH na faixa de normalidade), ao invés, por exemplo, do recomendado pela K/DOQI (níveis séricos entre 150 a 300 pg/mL)⁽¹⁸⁾ ou KDIGO (entre 2 a 9 vezes o limite superior normal para o método de ensaio)⁽¹⁰⁾ de faixa tolerável de PTH para o estágio 5 da DRC.

É questionável se a normalização do PTH deve ser o objetivo da PTx⁽³⁴⁾. Baixos níveis do hormônio têm sido associados à doença óssea adinâmica, uma vez que concentrações elevadas de PTH são necessárias para manter a remodelação óssea normal no ambiente urêmico. Conseqüentemente, pode não ser necessário atingir níveis séricos normais de PTHi para controlar as manifestações ósseas em indivíduos urêmicos⁽¹²⁸⁾.

Na nossa casuística geral e baseados nas recomendações do KDIGO, tivemos 7,9% de falhas (18 dos 228 pacientes). A ocorrência de glândula supranumerária foi responsável por 61,1% dos casos (11 das 18 persistências), sendo a principal causa de falha no controle do HPT após PTx. Outros motivos, em ordem decrescente, foram: coto remanescente inadequado e glândula ectópica (quando menos de 4 paratireoides foram retiradas), cada uma responsável por 16,6% dos casos, e hiperplasia dos fragmentos de paratireoide enxertados, em 5,5% dos eventos.

Os estudos anatômicos detêm o pioneirismo no reconhecimento das glândulas paratireoides supranumerárias. Gilmour⁽¹²⁵⁾, em 1938, observou ocorrência delas em 6,3% das disseções (27 de 428). Akerström *et al.*⁽²⁸⁾ em 1984, por sua vez, em 13% das autópsias (64 de 503), sendo a quinta glândula localizada de preferência no timo.

Tominaga *et al.* estudaram uma grande série japonesa, com 1655 pacientes submetidos a PTx AE, e descreveram ressecção de glândulas supranumerárias em 13% das operações iniciais^(25, 129). Em outra série nipônica, de 570 pacientes submetidos a PTx, Numano *et al.* detectaram frequência de 14% de glândulas supranumerárias na PTx inicial e elevação dessa taxa para 16% após re-operações, por persistência ou recidiva do HPT⁽⁶⁵⁾.

Na presente tese, a coorte geral estudada apresentou frequência de 11,4% de paratireoide supranumerária (26 de 228 pacientes). Em 57% (15/26) dos eventos, a glândula supranumerária foi identificada no peri-operatório, e, nos demais 42,3% (11/26), foi diagnosticada após constatação da persistência do HPT, no seguimento pós-operatório.

Foi curioso perceber que nos casos de diagnóstico peri-operatório, em 66,7% (10/15) das oportunidades a destreza da equipe cirúrgica foi responsável pela exérese da glândula supranumerária. A monitorização do PTHr influenciou a dinâmica cirúrgica em busca de uma quinta ou sexta paratireoide em 26,7% (4/15) dos casos. Dessa constatação corrobora a importância de pensar na ferramenta do PTHr como adjuvante à perícia da(o) cirurgiã(o). O terceiro método de identificação da glândula supranumerária foi a cintilografia das paratireoides, representando 6,7% (1/15).

O cobiçável era que o PTHr evitasse todas as falhas por glândulas supranumerárias hiperplásicas. Em 73% (8/11) das falhas por paratireoide supranumerária, a queda do hormônio foi $< 80\%$ em 15 min, o que correspondeu à predição confiável de persistência do HPT. Questões técnicas não permitiram localização precisa dessas glândulas. Noutros 27% (3/11), a queda do PTH foi $> 80\%$ em 15 min para a amostra BC; em dois desses casos, identificamos propensão para estagnação da curva de queda do PTHr entre os momentos 10 e 15 min, em valor absoluto, e níveis sérico do PTH > 500 pg/mL no 15° min. Em apenas um caso, o PTH falhou em todas as interpretações propostas (resultado falso positivo): ocorreu queda $> 80\%$ em relação à amostra basal, apresentou curva em declínio entre 10 e 15 min e tinha nível sérico de PTH de 223 pg/mL (valor basal foi de 2693 pg/mL); esse caso específico, só foi apresentar valores de PTH não compatíveis com o recomendado pelo critério KDIGO a partir do 6° mês após PTx (PTH = 988 pg/mL).

Devemos dar ao PTHr o devido peso e importância na PTx para o HPTr. Os resultados não são tão simples como no HPTp esporádico para prever claramente uma cirurgia bem-sucedida, especialmente na PTxS. As causas das armadilhas na cirurgia de HPTr são múltiplas: remoção de apenas três ou menos glândulas, hiperplasia do enxerto implantado, glândula supranumerária hiperfuncionante, hipertrofia do coto da subtotal ou coto desarmoniosamente grande⁽¹²⁷⁾ e, persistindo o ambiente urêmico, hiperplasia gradual de remanescentes embriológicos de tecido paratireóideo⁽¹³⁰⁾.

O tempo de evolução para hiperplasia de um resquício supranumerário remanescente de paratireoide, pode ser de 3 anos (intervalo 2-4 anos), enquanto que, em um tempo média de 3,4 anos, pode ocorrer hipertrofia e hiperplasia não fisiológicas do enxerto implantado⁽¹²⁷⁾. O acompanhamento tardio de pacientes com HPTrd submetidos a PTx, nos quais o ambiente urêmico perdura, pode revelar frequência de recidiva de 21,4%, em 10 anos, principalmente em decorrência do desenvolvimento patológico do enxerto de paratireoide implantado⁽²⁵⁾.

A dosagem do PTHr não visa evitar a recidiva do HPT nos casos citados anteriormente, e sim, tentar prevenir a persistência da doença relacionada a uma glândula ectópica ou supranumerária hiperplásicas, as quais possuem relevância clínica imediatas para o paciente. A persistência do HPT tem efeito deletérios agudos para o indivíduo. Não podemos incorrer no equívoco de tentar interpretar o PTHr como ferramenta que projeta cura do HPTr a longo prazo⁽⁸⁵⁾.

O que tentamos edificar nesta tese foi a fundamentação do uso do PTHr no HPTr como ferramenta de antecipação de resultado precoce, a respeito do controle do HPT. Distinguiu-se do senso comum da prevenção tardia de recidiva, descritas nas primeiras observações referente ao uso do PTHr no paciente renal.

A equipe cirúrgica não deve ficar decepcionada se, diante da persistência de níveis elevados de PTHr, não for identificado a causa desse fenômeno no intra-operatório. Essa informação será valiosa se os cirurgiões e os clínicos estiverem cientes de uma possível glândula paratireoide hiperplásica ou supranumerária^(88, 107). A decisão de repetir exames de imagem e realizar uma re-operação pode ser tomada sem demora. Uma re-operação realizada antes da fibrose e da inflamação pós-cirúrgica, pode minimizar os riscos do procedimento⁽¹⁰⁷⁾.

5.5 DISCUSSÃO RELATIVA À EVOLUÇÃO BIOQUÍMICA APÓS PTx

5.5.1 EVOLUÇÃO BIOQUÍMICA APÓS PTx DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO

O objetivo do tratamento cirúrgico é oferecer controle clínico e metabólico ao HPTr. Diante disso, qual foi o impacto da PTx nos parâmetros laboratoriais analisados (PTH, CaT, Cai, P, FA e Vit-D) nos desfechos sucesso e falha, quando ainda se mantém o ambiente urêmico, ou seja, no HPTrd?

No nosso estudo, 169 pacientes dialíticos tiveram sucesso cirúrgico e 17 falharam, no primeiro ano após PTx. Interessante perceber que os níveis de CaT, Cai, P e Vit-D foram semelhantes entre os grupos no pós-operatório (com valor de p não significativo). Porém, a cirurgia aparentemente teve impacto no produto Ca x P: o Cai e P tinham valores médios de 4,9 mg/dL e 5,3 mg/dL no pré-operatório, respectivamente, para todos os pacientes dialíticos; entre o terceiro e décimo segundo meses após PTx, tivemos valores médios de Cai e P variando entre 4,3 a 4,4 mg/dL e 4,1 a 4,6 mg/dL, na devida ordem, para o grupo sucesso, e níveis médios de Cai e P entre 4,3 e 4,6 mg/dL e 5,2 a 4,8 mg/dL, respectivamente, no grupo falha. Mesmo na persistência do HPT, a diminuição importante da massa de tecido paratireóideo hiperfuncinante ajudou na homeostasia ou manejo clínico do P e Ca nestes pacientes.

A PTx tem repercussão benéfica sobre a mortalidade geral e cardiovascular^(32, 33, 131) nos pacientes dialíticos, além da melhora na qualidade de vida⁽¹³²⁾. Porém, Komaba *et al.* alertaram para a perda do impacto protetor sobre a mortalidade geral e cardiovascular no ocorrência da persistência/recidiva do HPT⁽³³⁾. Se os níveis de Ca e P não divergiram entre os desfechos sucesso e falha, qual parâmetro laboratorial foi mais fidedigno em expor as diferenças metabólicas entre os grupos?

Níveis plasmáticos de PTH e FA foram maiores na falha cirúrgica, e com significância estatística, no decorrer do seguimento de um ano após PTx. Tem-se identificado correlação forte e positiva entre dor óssea e níveis altos de PTH e FA óssea⁽¹³³⁾.

A observação crítica isolada dos níveis séricos de PTH, como parâmetro das condições metabólica na DMO-DRC, pode ser inconsistente. Os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo constituem um fator de risco de mortalidade modificável em pacientes em hemodiálise⁽¹³⁴⁾. A relação entre o PTH e as alterações ósseas subjacentes parece ser fortemente influenciada pela raça^(135, 136), índice de massa corporal⁽¹³⁷⁾, estado nutricional/inflamatório⁽¹³⁸⁾ e afetada pela resistência esquelética à ação do PTH no ambiente urêmico⁽¹³⁹⁾. Para alguns, o aumento da concentração de PTH aparentemente não prediz mortalidade⁽¹⁴⁰⁾, a menos que a atividade da FA também esteja aumentada⁽¹⁴¹⁾.

A FA total não reflete necessariamente a atividade da FA óssea. Em estudos que relatam uma relação entre FA e mortalidade em pacientes em hemodiálise, tem-se sugerido que a relação é impulsionada pela calcificação vascular mediada pela fração óssea da FA⁽¹⁴¹⁾. Drechsler *et al.* mostraram que altas atividades de FA óssea estavam fortemente associadas à mortalidade cardiovascular de curta duração (6 meses) e de longo prazo (4 anos) em pacientes em diálise⁽¹⁴²⁾.

Mesmo não sendo tão específica como sua fração óssea, os níveis séricos elevados de FA também estão associado à mortalidade por todas as causas no paciente dialítico⁽¹⁴³⁾.

Baseados nos dados expostos, a FA apresentou-se como marcador fiável e sugerimos sua dosagem no seguimento pós-operatório dos pacientes dialíticos submetidos a PTx. Os níveis séricos de PTH devem ser avaliados criticamente: na presente tese, os valores acima de 500 pg/mL associados à persistência ou retorno das dores ósseas representaram parâmetros fidedignos para o diagnóstico da falha terapêutica.

O panorama bioquímico do pós-operatório, nos paciente que lograram êxito cirúrgico, expuseram realizadas metabólicas distintas entre dialíticos e transplantados. Os níveis de PTH foram o ponto em comum entre os grupos, e apresentaram-se equivalentes a partir do terceiro mês após PTx (valores de p sem significância). Esse dado é compatível com o que já foi descrito na literatura⁽¹⁰⁵⁾.

Os pacientes transplantados apresentaram níveis de CaT e Cai maiores no 12º mês (valores de p com significância estatística) enquanto os dialíticos demonstraram níveis de P e FA maiores no primeiro ano de seguimento (valores de p com significância estatística). Esse perfil laboratorial díspar já foi relatado na literatura, e no mesmo cenário (acompanhamento de pacientes com HPTrt e HPTd submetidos a PTx)⁽¹⁰⁵⁾.

Chamamos a atenção para um evento interessante: pacientes dialíticos e transplantados com sucesso cirúrgico, apresentaram aumento da FA até o 15º dia após PTx, quando comparados aos níveis pré-operatório (medianas dos níveis plasmáticos de 362 U/L para 524 U/L no HPTrd e de 86 U/L para 93 U/L no HPTrt). Doravante o 3º mês pós-operatório, evoluíram para valores menores, em relação ao pré-operatório (medianas dos níveis plasmáticos de 127 U/L no HPTrd e de 72 U/L no HPTrt). A observação pode ser explicada pelo renovação óssea após PTx exitosa, em virtude do aumento da reatividade osteoblástica para permitir a remodelação óssea⁽¹³³⁾.

Schneider *et al.* não identificaram diferenças significantes ($p > 0,05$) entre os níveis de FA no pré- e terceiro dia pós-operatório⁽¹³³⁾. Sua população apresentava níveis de PTH e FA menores que a da presente tese (PTH de 1809 pg/mL vs 805 ng/mL e FA de 362 U/L vs 131 U/L), e seus pacientes faziam uso de calciomiméticos no pré-operatório. Contudo, verificaram aumento da FA óssea no mesmo período ($p = 0,03$).

Esse mesmo fenômeno não foi observado nos casos de falha cirúrgica. Talvez, a FA possa ser utilizada como marcador bioquímico de insucesso cirúrgico, se não apresentar valores menores ao do pré-operatório, a partir do 3 mês pós PTx.

5.5.2. EVOLUÇÃO BIOQUÍMICA APÓS PTx DE ACORDO COM A MODALIDADE DE OPERAÇÃO

A análise da melhor técnica cirúrgica a ser oferecida ao doente com HPTr, não representa intento desta tese. Contudo, perante os dados laboratoriais produzidos durante o período de seguimento da casuística (de 1 ano), um questionamento foi proposto pelo nosso grupo de pesquisa: especificamente para os pacientes que

alcançaram controle cirúrgico do HPT, se ocorreu diferença na evolução do perfil bioquímico dos dialíticos e transplantados, quando submetidos a cirurgias distintas?

Conjectura-se que a quantidade de tecido paratireóideo usado na PTxT AE (referente ao número de fragmentos enxertados) ou mantida como coto remanescente na PTxS, possa exercer efeitos diferentes nos níveis séricos de PTH⁽¹⁴⁴⁾.

Rothmund *et al.*⁽¹⁴⁵⁾, em 1991, publicaram o primeiro estudo prospectivo randomizado comparando PTxT AE com PTxS. Os autores dizem que PTxT AE deve ser considerada como o método de escolha no tratamento cirúrgico do HPTrd, por apresentar melhor controle dos sintomas e menor recidiva. Além disso, o cálcio e fosfatase alcalina sérica se normalizaram mais frequentemente na PTxT, quando comparada com PTxS ($p < 0,03$). Entretanto, o estudo não avaliou os níveis séricos de PTH após cirurgia⁽¹⁴⁶⁾.

Chen *et al.*⁽¹⁴⁷⁾ em metanálise envolvendo 691 pacientes, de 5 estudos que compararam PTxT AE com PTxS, indicam que ambos procedimentos são igualmente bem-sucedidos na prevenção da recorrência e no controle clínico do HPT, sendo a escolha da cirurgia facultada a(o) cirurgiã(o)^(144, 147). Os autores apontam que ambos os procedimentos são efetivos na redução dos níveis séricos de PTH, Cai, FA e fosfato. Porém, não conseguiram julgar definitivamente a eficácia das cirurgias em decorrência da heterogeneidade da amostra⁽¹⁴⁴⁾.

Em nosso meio, Albuquerque *et al.*⁽¹⁴⁴⁾ do HC-FMUSP, publicaram análise retrospectiva de 49 pacientes com HPTrd submetidos a procedimentos cirúrgicos diferentes [PTxT AE 45 (n=27) ou 90 (n=11) e PTxS (n=10)], e descrevem que todas as 3 operações foram eficazes no controle do HPT, tanto em termos clínicos como laboratoriais, porém com níveis séricos de PTH ($p=0,024$) e P ($p=0,002$) maiores no grupo PTxS.

Na presente tese, as opções cirúrgicas foram semelhantes quanto ao controle do HPT. Tivemos 169 pacientes dialíticos submetidos com sucesso à PTxT AE (n=138) ou PTxS (n=37). Os valores médios de CaT, Cai, FA e Vit-D foram semelhantes entre os dois grupos. Percebemos que os níveis séricos de P e PTH foram maiores nos indivíduos submetidos a PTxS, a partir do sexto mês pós-

operatório. Os níveis de P foram intrigantes no grupo PTxS: apresentaram-se com médias de 5,1 mg/dL no 6º mês e 5,3 mg/dL no 12º mês, ou seja, acima do limite superior da normalidade e violando a recomendação do KDIGO.

Nos pacientes transplantados com desfecho sucesso, 26 foram operados por PTxT AE e 15 por PTxS. Os valores médios de CaT, P, FA, Vit-D, Cr e Clcr foram semelhantes entre os dois grupos ao longo do primeiro ano de acompanhamento. Os valores médios do PTH e Cai foram maiores no grupo PTxS no 15º dia (pós-operatório precoce) e 12º mês (pós-operatório tardio). Porém, ambos respeitando os critérios de KDIGO para alvo terapêutico.

Esses níveis de PTH mais elevados da PTxS não demonstraram relevância clínica no primeiro ano após cirurgia. A interpretação isolada do PTH como marcador bioquímico de gravidade do DMO-DRC tem sido questionada. O PTH como fator de risco independente parece acrescentar pouco em termos de previsão de mortalidade cardiovascular⁽¹⁴¹⁾ ou renovação óssea subjacente, sendo pobre em discriminar entre desordens ósseas de baixa e alta rotatividade⁽¹⁴⁸⁾.

Ainda não é possível oferecer justificativa para os níveis de P diferentes a partir dos seis meses da PTxS. Apesar disso, dois questionamentos são razoáveis: (1) por quê esse evento não ocorreu no grupo transplantado, uma vez que este também apresentou níveis de PTH aumentados e com força estatística até maior que o grupo dialítico ($p=0,02$ vs $p=0,038$, no 12º mês), quando comparação entre PTxT e PTxS? (2) por quê este evento igualmente não aconteceu no PTxT?

A variável que distingue o paciente dialítico do transplantado é a persistência do ambiente urêmico. Talvez a elevação do PTH, mesmo que discreta, tenha quebrado um equilíbrio metabólico tênue. Acreditamos que algo tão refinado assim, provavelmente só possa ser explicado com a evolução do conhecimento a nível molecular. Albuquerque *et al.*, no mesmo artigo citado anteriormente, descreveram correlação negativa entre os níveis séricos de fosfato e expressão de Klotho, e teorizaram que pode ser uma consequência dos efeitos modulatórios diretos do fosfato na glândula paratireoide ou desenvolvimento de hiperplasia⁽¹⁴⁴⁾.

Sobre a segunda provocação, Arap em tese para livre docência apresentada em 2015, argumentou que o coto de tecido paratireóideo remanescente na PTxS tende a melhor exequibilidade funcional, justificada por suprimento sanguíneo mais favorável quando comparado ao enxerto de fragmentos de paratireoide da PTxT. Com maior viabilidade de tecido, maior o risco de recidiva e de elevação dos níveis de fósforo⁽¹⁴⁶⁾. Outra explicação poderia ser que a quantidade de tecido paratireóideo remanescente é mais difícil estimar na PTxS.

Uma análise de seguimento a longo prazo dos pacientes ajudará a esclarecer estas questões.

5.6 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Limitações deste estudo:

Uma importante limitação desse estudo foi o caráter observacional, não interferente na rotina assistencial. Caso houvesse um número maior de coletas como 5min, 20 min e 30 min, além das medidas estudadas, talvez fosse possível estabelecer melhor o perfil do comportamento do PTH em caso de persistência.

Outro aspecto que limita a interpretação é o critério de níveis adequados de PTH em longo prazo, para definir sucesso ou insucesso. Esses critérios podem ser muito variáveis, dependendo do tempo de um estudo e de qual grupo define o nível adequado de PTH⁽¹⁴⁹⁾. Curiosamente, mesmo alguns pacientes com PTH acima desses níveis de PTH estipulados, apresentam significativa melhora da qualidade de vida⁽¹³²⁾.

Perspectiva de investigação:

Como mencionado, o comportamento de maior frequência de picos pré-retirada em transplantados renais merece um aprofundamento na investigação. Por outro lado, uma extensão do presente estudo pode verificar a real necessidade de coleta de uma amostra pré-retirada em doentes dialíticos, uma vez que raramente tem significativa elevação do PTH nessa medida.

Estudar o efeito deletério da persistência do HPT_r no transplantado, comparando com o grupo dos nossos pacientes operados.

Análise complementar poderá ser útil para verificar se a intensidade de variação intra-operatório do PTH poderá ser correlacionada a grau de alteração da função do rim em transplantados renais, de forma aguda e crônica. Alguns estudos questionaram se a PTxT AE não determinaria maior prejuízo à função renal^(102, 150). Na experiência do HC-FMUSP, mais do que o tipo de operação, a função do enxerto renal no pré-operatório foi o principal fator para evolução com a perda do rim em longo prazo^(151, 152).

Sugestão de padronização da dosagem do PTHrIO na PTx do HPTr:

Se apenas uma amostra basal for coletada, optar por fazê-la em acesso venoso central, por punção sob visão direta, imediatamente após acesso ao compartimento central do pescoço e antes de iniciar a manipulação cirúrgica do nível VI. Realizar duas coletas após exérese da paratireoide, nos momentos 10 e 15 minutos, no mesmo local no qual feita a retirada da amostra basal.

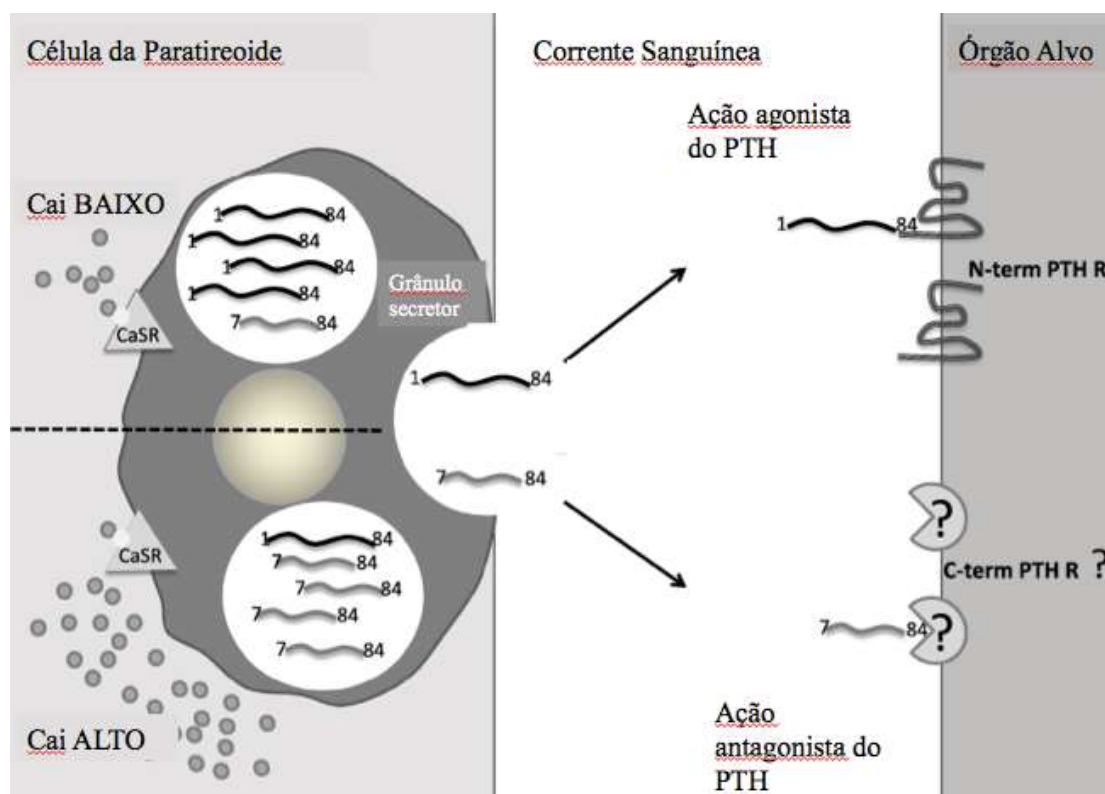
Utilizar o critério de queda $\geq 80\%$ em 15 min, associado a curva de queda descendente dos níveis séricos absolutos do PTHr entre 10 e 15 min e valores plasmáticos <500 pg/mL em 15 min, como preditor de sucesso cirúrgico.

6 CONCLUSÃO

Em pacientes com DRC e HPT em diálise ou transplantados renais submetidos a paratireoidectomia, o uso de medidas intra-operatórias do PTH apresenta alta sensibilidade para indicar o sucesso da operação quando há redução de 80% dos valores iniciais. Apesar de valores absolutos diferentes, as taxas de redução desse hormônio após uma paratireoidectomia bem sucedida não são significativamente diferentes em pacientes dialíticos e transplantados, em operação total com auto-enxerto ou subtotal, com efetiva queda em 10 minutos de amostragem. A utilização de uma medida adicional 15 minutos após a retirada das glândulas aumenta a acurácia do método. A medida intra-operatória do PTH pode auxiliar na tomada de decisões durante a operação desses pacientes.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A - Esquema da regulação da secreção de PTH pelo Cai e possível papel confundidor da PTH (7-84)



FONTE: Adaptado de Mazzaferro *et al.*, 2014⁽¹⁵³⁾

Figura A₁ - Regulação da secreção de PTH pelo Cai e possível papel confundidor da PTH (7-84). Os grânulos de secreção das células principais da paratireoide também produzem quantidades significativas do peptídeo PTH (7-84), a partir da clivagem da molécula intacta. Além disso, atividade do CaSR regula a produção de PTH (1-84) e PTH (7-84) nestes grânulos de secreção. Quando o cálcio ionizado é alto, mais PTH (7-84) é produzido^(43, 153)

7.2 ANEXO B - Rosalyn Yalow



FONTE: Arquivo da Fundação Nobel

Figura A₂ - Rosalyn Yalow

Rosalyn Yalow era uma física nuclear. Ela desenvolveu o radioimunoensaio (RIA) juntamente com o doutor Solomon Berson. A RIA é usada para medir pequenas concentrações de substâncias no corpo, como hormônios no sangue. Rosalyn Yalow e Solomon Berson rastrearam insulina injetando iodo radioativo no sangue dos pacientes. O método se mostrou tão preciso, que eles foram capazes de provar que o diabetes tipo 2 é causado pelo uso ineficiente de insulina pelo corpo. Anteriormente pensava-se que a doença era causada por uma falta de insulina⁽⁴⁹⁾.

7.3 ANEXO C - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: ANÁLISE CRÍTICA DO DECAIMENTO NO NÍVEL DO PARATORMÔNIO INTRA-OPERATÓRIO PARA PROGNÓSTICO DE SUCESSO DA PARATIREOIDECTOMIA NO CONTROLE PRECOCE DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E	
Pesquisador: Fábio Luiz de Menezes Montenegro	
Área Temática:	
Versão:	
CAAE: 30959314.0.0000.0068	
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 657.052	
Data da Relatoria: 21/05/2014	
Apresentação do Projeto: Este é um projeto sobre queda do paratormônio durante paratireoidectomia	
Objetivo da Pesquisa: Análise o decaimento em casos de hiperparatireoidismo renal, secundário e terciário	
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não há riscos (estudo retrospectivo)	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto é bem estruturado e poderá trazer contribuições importantes	
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Não se aplica	
Recomendações: Não há recomendações	
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não há pendências	

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 667.062

1

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 22 de Maio de 2014

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

7.4 ANEXO D - Cadastro do protocolo de pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 DA
 FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 DIRETORIA CLÍNICA
 COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
 CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)

Nº do Protocolo: _____ Tipo: Humanos

Instituto: ICHC

Registro on-line nº: 12120 Data de Entrada: 31/03/2014

Este projeto envolve:

Pacientes HC Sim

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) Não

Documentos HC(Prontuários e Outros) Sim

Materiais estocados no HC Não

Peças anatômicas de cadáveres Não

Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídia Não

1. Título do Protocolo de Pesquisa

ANÁLISE CRÍTICA DO DECAIMENTO NO NÍVEL DO PARATORMÔNIO
INTRA-OPERATÓRIO PARA PROGNÓSTICO DE SUCESSO DA
PARATIREOIDECTOMIA NO CONTROLE PRECOCE DO
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E TERCIÁRIO

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

hiperparatireoidismo, paratireoidectomia, hormônio da paratireoide

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

No hiperparatireoidismo (HPT) secundário e terciário pode ser necessária a paratireoidectomia em caso de insucesso do tratamento clínico. A eficácia do tratamento cirúrgico relaciona-se à identificação de todo tecido hipersecretor e retirada de parte considerável desse tecido. A possibilidade de glândulas paratireoide supranumerárias não garante que a identificação e retirada de quatro paratireoides sejam suficientes para o sucesso do tratamento. O mesmo problema aplica-se para ressecção subtotal das paratireoides, pois a retirada insuficiente do tecido determinará persistência da doença. A dosagem intra-operatória do hormônio da paratireoide (PTH) é utilizada com frequência no HPT primário. Nessa situação, diminui-se o trauma cirúrgico evitando-se uma maior exploração cervical. No entanto, a aplicação do PTH rápido intra-operatório no HPT secundário e terciário ainda carece de melhores critérios de sucesso para operação. O presente estudo objetiva determinar critérios de sucesso imediato do PTH rápido na paratireoidectomia por HPT secundário e terciário através da análise retrospectiva de pacientes operados

18. Valor do financiamento

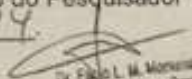
0,00

19. Cronograma de execução da pesquisa

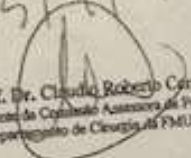
Prazo: 21 meses

20. Assinaturas

Assinatura e carimbo do Pesquisador

31/03/2014

Dr. Filipe L. M. Montenegro
Cargo de Cabeça e Pesquisa
CSII 9512

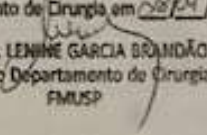
Aprovado em

25/4/14

Prof. Dr. Claudio Roberto Carmo
Presidente do Conselho Assessor de Pesquisa
Departamento de Cirurgia FMUSP

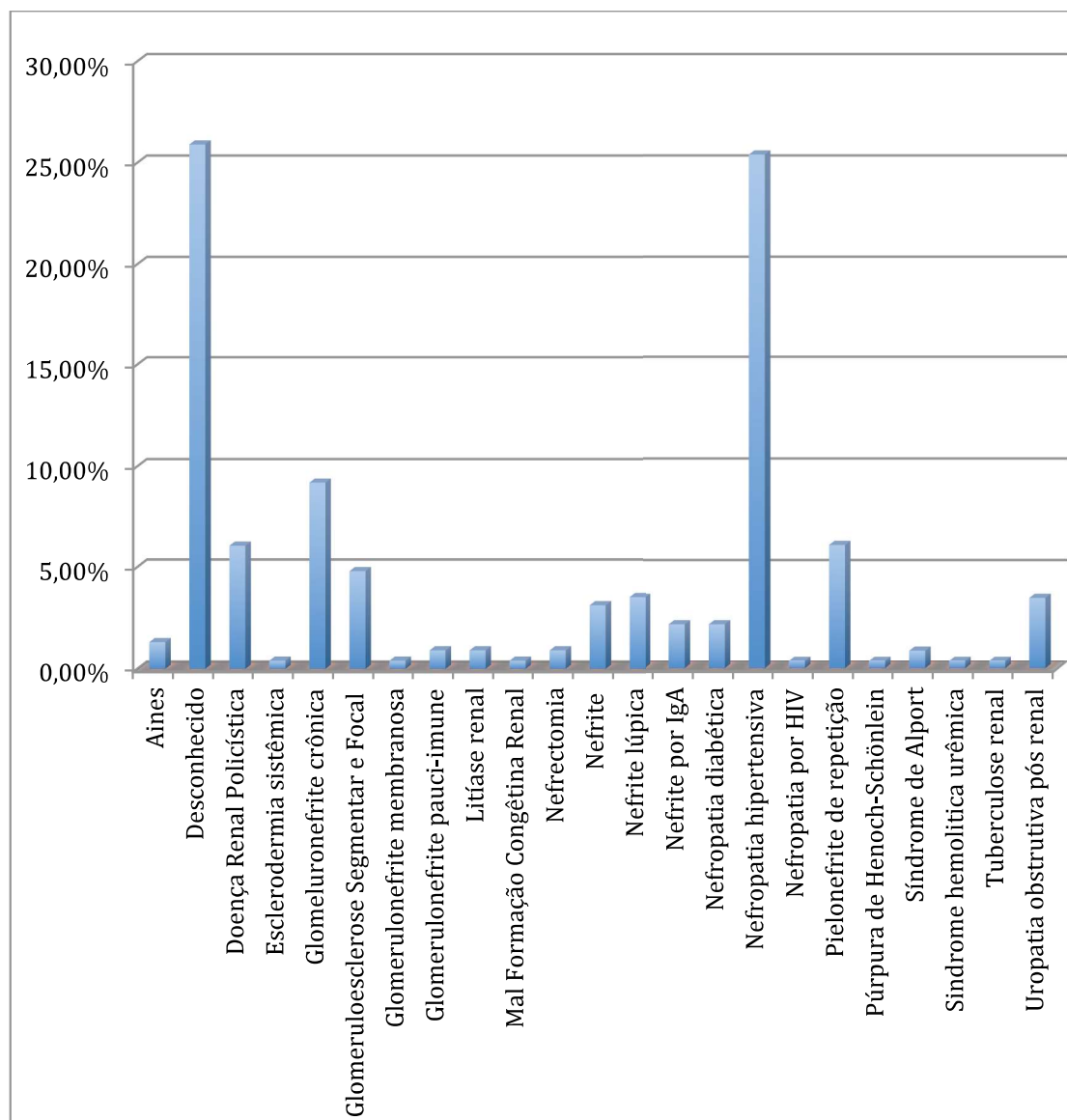
Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento

 / /

Aprovado em

Aprovado "ad referendum" do Conselho do
Departamento de Cirurgia em 25/4/14

Prof. Dr. LENINE GARCIA BRANDÃO
Chefe do Departamento de Cirurgia
FMUSP

7.5 ANEXO E - Etiologia da doença renal crônica da presente casuística



7.6 ANEXO E - Formas circulantes séricas do paratormônio



FONTE: Adaptado de Henrich *et al.*, 2006⁽³⁷⁾

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kdigo. *Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
3. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004;66(4):1310-4.
4. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(6):797-809.
5. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
6. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120-3.
7. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92(1):131-55.
8. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429-35.
9. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1637-47.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. 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.

11. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997;13(2):78-86.
12. Drueke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(6):1141-52.
13. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2006(102):S3-7.
14. Naveh-Many T, Nechama M. Regulation of parathyroid hormone mRNA stability by calcium, phosphate and uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(4):305-10.
15. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1227-39.
16. Trombetti A, Stoermann C, Robert JH, Herrmann FR, Pennisi P, Martin PY, et al. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007;31(5):1014-21.
17. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
18. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
19. Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 1:2-21.
20. 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(4):457-62.

21. Mosca LdM, Filho WA, Fonseca AKN, Neto LMM, Junior CrPN, Filho GdBeS, et al. Bone pain in secondary hyperparathyroidism: initial impact of the parathyroidectomy. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2013;42(4):190-3.
22. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66(5):2010-6.
23. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142(5):699-703.
24. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic Hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(8):2401-7.
25. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2005;9(1):44-7.
26. Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci*. 2006;111(3):277-92.
27. Riss P, Asari R, Scheuba C, Niederle B. Current trends in surgery for renal hyperparathyroidism (RHPT)-an international survey. *Langenbeck Arch Surg*. 2013;398(1):121-30.
28. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95(1):14-21.
29. d'Alessandro AF, Montenegro FLD, Brandao LG, Lourenco DM, Toledo SD, Cordeiro AC. Supernumerary parathyroid glands in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(3):323-7.

30. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000;24(11):1330-4.
31. Clary BM, Garner SC, Leight GS, Jr. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997;122(6):1034-8; discussion 8-9.
32. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhaes LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One*. 2013;8(8):e68870.
33. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015;88(2):350-9.
34. Freriks K, Hermus AR, de Sevaux RG, Bonenkamp HJ, Biert J, den Heijer M, et al. Usefulness of intraoperative parathyroid hormone measurements in patients with renal hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2010;32(10):1328-35.
35. Tregear GW, Van Rietschoten J, Greene E, Keutmann HT, Niall HD, Reit B, et al. Bovine parathyroid hormone: minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity. *Endocrinology*. 1973;93(6):1349-53.
36. Pines M, Adams AE, Stueckle S, Bessalle R, Rashti-Behar V, Chorev M, et al. Generation and characterization of human kidney cell lines stably expressing recombinant human PTH/PTHrP receptor: lack of interaction with a C-terminal human PTH peptide. *Endocrinology*. 1994;135(4):1713-6.
37. Henrich LM, Rogol AD, D'Amour P, Levine MA, Hanks JB, Bruns DE. Persistent hypercalcemia after parathyroidectomy in an adolescent and effect of treatment with cinacalcet HCl. *Clin Chem*. 2006;52(12):2286-93.
38. Hruska KA, Korkor A, Martin K, Slatopolsky E. Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone. Role of liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J Clin Invest*. 1981;67(3):885-92.

39. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78-113.
40. MacGregor RR, Jilka RL, Hamilton JW. Formation and secretion of fragments of parathormone. Identification of cleavage sites. *J Biol Chem.* 1986;261(4):1929-34.
41. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Nguyen-Yamamoto L, Nassif E, Lazure C, et al. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68(3):998-1007.
42. D'Amour P, Brossard JH. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(4):330-6.
43. Friedman PA, Goodman WG. PTH(1-84)/PTH(7-84): a balance of power. *Am J Physiol-Renal.* 2006;290(5):F975-F84.
44. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.* 2000;58(2):753-61.
45. Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C. Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta.* 2006;366(1-2):81-9.
46. Cole DE, Webb S, Chan PC. Update on parathyroid hormone: new tests and new challenges for external quality assessment. *Clin Biochem.* 2007;40(9-10):585-90.
47. Segre GV, Habener JF, Powell D, Tregear GW, Potts JT. Parathyroid Hormone in Human Plasma: IMMUNOCHEMICAL CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL IMPLICATIONS. *J Clin Invest.* 1972;51(12):3163-72.
48. Berson SA, Yalow RS. Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968;28(7):1037-47.
49. Rosalyn Yalow –Biographical [Internet]. 2018 [cited www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/yalow/auto-biography].

50. Vieira JG, Kunii I, Nishida S. Evolution of PTH assays. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):621-7.
51. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1987;33(8):1364-7.
52. Proctor MD, Sofferman RA. Intraoperative parathyroid hormone testing: what have we learned? *Laryngoscope.* 2003;113(4):706-14.
53. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988;104(6):1121-7.
54. Sokoll LJ, Wians FH, Jr., Remaley AT. Rapid intraoperative immunoassay of parathyroid hormone and other hormones: a new paradigm for point-of-care testing. *Clin Chem.* 2004;50(7):1126-35.
55. Irvin GL, 3rd, Deriso GT, 3rd. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg.* 1994;168(5):466-8.
56. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem.* 1998;44(4):805-9.
57. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3923-9.
58. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: What we know and what we don't. *Kidney International.* 2006;70:S29-S33.
59. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: significance in health and in disease. *Clin Biochem.* 2012;45(12):964-9.

60. Bonansea TC, Ohe MN, Brandao C, Ferrer CF, Santos LM, Lazaretti-Castro M, et al. Experience with a third-generation parathyroid hormone assay (BIO-PTH) in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(5):420-5.
61. Vieira JG. PTH Assays: Understanding What We Have and Forecasting What We Will Have. *J Osteoporos.* 2012;2012:523246.
62. Yamashita H, Gao P, Cantor T, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, et al. Comparison of parathyroid hormone levels from the intact and whole parathyroid hormone assays after parathyroidectomy for primary and secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;135(2):149-56.
63. Ikeda Y, Kurihara H, Morita N, Miyabe R, Takami H. The role of quick bio-intact PTH(1-84) assay during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2007;141(2):306-10.
64. Irvin GL, 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg.* 1991;162(4):299-302.
65. Numano M, Tominaga Y, Uchida K, Orihara A, Tanaka Y, Takagi H. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998;22(10):1098-102; discussion 103.
66. Vieira JG, Kunii IS, Ohe MN, Carvalho AB. Heterogeneity of carboxyl-terminal parathyroid hormone circulating forms in patients with hyperparathyroidism due to end stage renal disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1074-8.
67. Lokey J, Pattou F, Mondragon-Sanchez A, Minuto M, Mullineris B, Wambergue F, et al. Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism--a consecutive series of 80 patients. *Surgery.* 2000;128(6):1029-34.
68. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernandez ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial

- parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg.* 2011;35(6):1260-5.
69. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL, 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery.* 2003;134(6):973-9; discussion 9-81.
70. Yamashita H, Cantor T, Uchino S, Watanabe S, Ogawa T, Moriyama T, et al. Sequential changes in plasma intact and whole parathyroid hormone levels during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2005;29(2):169-73.
71. Chou FF, Lee CH, Chen JB, Hsu KT, Sheen-Chen SM. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2002;137(3):341-4.
72. Moor JW, Roberts S, Atkin SL, England RJ. Intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine long-term success of total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2011;33(3):293-6.
73. Proye CA, Goropoulos A, Franz C, Carnaille B, Vix M, Quievreux JL, et al. Usefulness and limits of quick intraoperative measurements of intact (1-84) parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism: sequential measurements in patients with multiglandular disease. *Surgery.* 1991;110(6):1035-42.
74. Koeberle-Wuehrer R, Haid A, Sprenger-Maehr H, Koeberle D, Meusburger E, Neyer U. [Intraoperative blood sampling for parathyroid hormone measurement during total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism]. *Wien Klin Wochenschr.* 1999;111(6):246-50.
75. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Steinmuller T, Ulrich F, Muller C, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(3):222-9.

76. Weber T, Zeier M, Hinz U, Schilling T, Buchler MW. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2005;29(9):1176-9.
77. Barczynski M, Cichon S, Konturek A, Cichon W. A randomised study on a new cost-effective algorithm of quick intraoperative intact parathyroid hormone assay in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(2):121-7.
78. Haustein SV, Mack E, Starling JR, Chen H. The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery.* 2005;138(6):1066-71; discussion 71.
79. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Soudan B, Lokey J, et al. Accuracy of intra-operative PTH measurement during subtotal parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(6):561-5.
80. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, Luna E, Calderone F, Di Bona A, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for hyperparathyroidism in waiting list and kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2006;38(4):1003-5.
81. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Abrahao M, Cervantes O, Carvalho AB, et al. [Usefulness of intraoperative PTH measurement in primary and secondary hyperparathyroidism: experience with 109 patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(5):869-75.
82. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. QuiCk-IntraOperative Bio-Intact PTH assay at parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2007;31(4):824-31.
83. Kara M, Tellioglu G, Bugan U, Krand O, Berber I, Seymen P, et al. Evaluation of intraoperative parathormone measurement for predicting successful surgery in patients undergoing subtotal/total parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism. *Laryngoscope.* 2010;120(8):1538-44.

84. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg.* 2010;34(6):1343-9.
85. Kim WY, Lee JB, Kim HY. Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Korean Surg Soc.* 2012;83(1):1-6.
86. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahao M, Neves MC, et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(4):494-9.
87. Hiramitsu T, Tominaga Y, Okada M, Yamamoto T, Kobayashi T. A Retrospective Study of the Impact of Intraoperative Intact Parathyroid Hormone Monitoring During Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism: STARD Study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29):e1213.
88. Zhang L, Xing C, Shen C, Zeng M, Yang G, Mao H, et al. Diagnostic Accuracy Study of Intraoperative and Perioperative Serum Intact PTH Level for Successful Parathyroidectomy in 501 Secondary Hyperparathyroidism Patients. *Sci Rep.* 2016;6:26841.
89. Lucca LJ, Conti de Freitas LC. Parathyroidectomy – Up-to-date to the Nephrologist. *Braz J Nephrol.* 2008;30(Suppl 1):51-6.
90. Caliseo CT, Santos SR, Nascimento CP, Jr., Arap SS, Brandao LG, Montenegro FL. [Functional results of parathyroid autotransplantation in one single pocket for treatment of secondary hyperparathyroidism]. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(2):85-9.
91. Berson SA, Yalow RS. Radioimmunoassays of peptide hormones in plasma. *N Engl J Med.* 1967;277(12):640-7.
92. Kao PC, van Heerden JA, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid procedures by a 15-minute parathyroid hormone immunochemiluminometric assay. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(6):532-7.

93. Brossard JH, Lepage R, Cardinal H, Roy L, Rousseau L, Dorais C, et al. Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. *Clin Chem*. 2000;46(5):697-703.
94. Yamashita H, Gao P, Noguchi S, Cantor T, Uchino S, Watanabe S, et al. Role of cyclase activating parathyroid hormone (1-84 PTH) measurements during parathyroid surgery: potential improvement of intraoperative PTH assay. *Ann Surg*. 2002;236(1):105-11.
95. Egan RJ, Iliff H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM. Intraoperative Parathyroid Hormone Assay Remains Predictive of Cure in Renal Impairment in Patients with Single Parathyroid Adenomas. *World J Surg*. 2018;42(9):2835-9.
96. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(3):191-6.
97. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1730-7.
98. Chudzinski W, Wyrzykowska M, Nazarewski S, Durlik M, Galazka Z. Does the Parathyroidectomy Endanger the Transplanted Kidney? *Transplant Proc*. 2016;48(5):1633-6.
99. Meng C, Martins P, Frazao J, Pestana M. Parathyroidectomy in Persistent Post-transplantation Hyperparathyroidism - Single-center Experience. *Transplant Proc*. 2017;49(4):795-8.
100. Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ, Ianhez LE, Nahas WC, David-Neto E. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short-and long-term impact on renal function. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):431-5.
101. Parikh S, Nagaraja H, Agarwal A, Samavedi S, Von Visger J, Nori U, et al. Impact of post-kidney transplant parathyroidectomy on allograft function. *Clin Transplant*. 2013;27(3):397-402.

102. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernandez ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2007;31(10):1947-53.
103. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005;5(8):1934-41.
104. Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, Gonzalez-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(5):2015-20.
105. El-Husseini A, Wang K, Edon A, Saxon D, Lima F, Sloan D, et al. Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Assay during Parathyroidectomy in Dialysis and Renal Transplant Patients with Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Nephron.* 2018;138(2):119-28.
106. Burkitt DS. Intraoperative testing for completeness of vagotomy. *Surg Annu.* 1989;21:135-55.
107. Nascimento CPDJ, Brescia MDG, Custodio MR, Massoni LMN, Silveira AA, Goldenstein PT, et al. Early postoperative parathormone sampling and prognosis after total parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol.* 2017;39(2):135-40.
108. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahao M, Cervantes O, et al. Usefulness of a rapid immunometric assay for intraoperative parathyroid hormone measurements. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(6):715-21.
109. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, Niederle B. Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. *Clin Chem.* 2006;52(6):1112-9.
110. Muller-Stich BP, Brandle M, Binet I, Warschkow R, Lange J, Clerici T. To autotransplant simultaneously or not -- can intraoperative parathyroid hormone

- monitoring reliably predict early postoperative parathyroid hormone levels after total parathyroidectomy for hyperplasia? *Surgery*. 2007;142(1):47-56.
111. Beyer TD, Chen E, Ata A, DeCresce R, Prinz RA, Solorzano CC. A prospective evaluation of the effect of sample collection site on intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy. *Surgery*. 2008;144(4):504-9; discussion 9-10.
112. Woodrum DT, Saunders BD, England BG, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. The influence of sample site on intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy. *Surgery*. 2004;136(6):1169-75.
113. Riss P, Kaczirek K, Bieglmayer C, Niederle B. PTH spikes during parathyroid exploration--a possible pitfall during PTH monitoring? *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392(4):427-30.
114. Edwards CM, Folek J, Dayawansa S, Govednik CM, Quinn CE, Sigmond BR, et al. Central venous parathyroid hormone monitoring using a novel, specific anatomic method accurately predicts cure during minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2016;212(6):1154-61.
115. Lorenz K, Dralle H. Will intra-operative measurement of parathyroid hormone alter the surgical concept of renal hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390(4):277-9.
116. Irvin GL, 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery*. 1993;114(6):1019-22; discussion 22-3.
117. Irvin GL, 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2004;28(12):1287-92.
118. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg*. 2011;146(3):280-5.

119. Walgenbach S, Junginger T. [Intraoperative parathyroid hormone monitoring in neck exploration for renal hyperparathyroidism?]. *Chirurg*. 2002;73(3):211-6.
120. Echenique Elizondo M, Diaz-Aguirregoitia FJ, Amondarain JA, Vidaur F. Intraoperative monitoring of intact PTH in surgery for renal hyperparathyroidism as an indicator of complete parathyroid removal. *World J Surg*. 2005;29(11):1504-9.
121. Conzo G, Perna A, Avenia N, De Santo RM, Della Pietra C, Palazzo A, et al. Evaluation of the 'putative' role of intraoperative intact parathyroid hormone assay during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. A retrospective study on 35 consecutive patients: intraoperative iPTH assay during parathyroidectomy. *Endocrine*. 2012;42(3):606-11.
122. Popper KR. *Conjectures and Refutations : The Growth of Scientific Knowledge*. Nwe York: Routledge & K. Paul,; 1963.
123. Kuhn TS. *The Structure of Scientific Revolutions*. University of Chicago Press; 1962.
124. Feyerabend P. *Against method : outline of an anarchistic theory of knowledge*. London: 7 Carlisle St., W.1; 1978. 339 p.
125. Gilmour JR. The gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol*. 1938;46(1):133-49.
126. Hibi Y, Tominaga Y, Uchida K, Takagi H, Imai T, Funahashi H, et al. Cases with fewer than four parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism at initial parathyroidectomy. *World J Surg*. 2002;26(3):314-7.
127. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, Mondry A, Vossough A, Grabensee B, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;387(9-10):348-54.

128. 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.
129. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4 Suppl 1):S168-71.
130. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2001;233(1):65-9.
131. Elias RM, Goldenstein PT, Moyses RM. Parathyroidectomy: better late than never. *Kidney Int.* 2015;88(3):638.
132. Filho WA, van der Plas WY, Brescia MDG, Nascimento CP, Jr., Goldenstein PT, Neto LMM, et al. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. *Surgery.* 2018.
133. Schneider R, Steinmetz C, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Influence of Parathyroidectomy on Bone Metabolism and Bone Pain in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Eur Surg Res.* 2018;59(1-2):35-47.
134. Barreto DV, Barreto Fde C, Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(6):1139-50.
135. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1368-76.
136. Moore C, Yee J, Malluche H, Rao DS, Monier-Faugere MC, Adams E, et al. Relationship between bone histology and markers of bone and mineral metabolism

- in African-American hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1484-93.
137. Drechsler C, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Krediet RT, Wanner C, Dekker FW, et al. Changes in parathyroid hormone, body mass index and the association with mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1340-6.
138. Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, Ritz E, Winkler K, Marz W, et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3151-7.
139. Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial*. 2009;22(4):363-8.
140. Kobayashi I, Shidara K, Okuno S, Yamada S, Imanishi Y, Mori K, et al. Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients. *Life Sci*. 2012;90(5-6):212-8.
141. Lamb EJ, Delaney MP. Does PTH offer additive value to ALP measurement in assessing CKD-MBD? *Perit Dial Int*. 2014;34(7):687-91.
142. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Krediet RT, Dekker FW, Wanner C, et al. Bone alkaline phosphatase and mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1752-9.
143. Owaki A, Inaguma D, Tanaka A, Shinjo H, Inaba S, Kurata K. Evaluation of the Relationship between the Serum Alkaline Phosphatase Level at Dialysis Initiation and All-Cause Mortality: A Multicenter, Prospective Study. *Nephron Extra*. 2017;7(3):78-88.
144. Albuquerque RFC, Carbonara CEM, Martin RCT, Dos Reis LM, do Nascimento CPJ, Arap SS, et al. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2018;163(2):381-7.

145. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991;15(6):745-50.
146. Arap SS. *Subtotal parathyroidectomy in the threatment of secondary renal hyperparathyroidism.* São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.
147. Chen J, Zhou QY, Wang JD. Comparison Between Subtotal Parathyroidectomy and Total Parathyroidectomy with Autotransplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res.* 2015;47(9):643-51.
148. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73(6):771-7.
149. Montenegro FL, Brescia MD, Nascimento CPJ, Massoni LMN, Arap SS, Santos SR, et al. The deceptive concept of hypoparathyroidism and recurrence after parathyroidectomy in dialysis patients: are we offering a Procrustean bed to some patients? *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(5):327-33.
150. Jager MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Luck R, Beckmann JH, Guner Z, et al. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. *Arch Surg.* 2011;146(6):704-10.
151. Montenegro F, Ferreira G, Ianhez L. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2008;32(8):1892-3; author reply 5-6.
152. F. M. *Paratireoidectomia total com autotransplante no tratamento do hiperparatireoidismo após transplante renal.* São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
153. Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover J, Goldsmith D, Pasquali M. News on biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol.* 2014;34(6):598-611.