SERGIO SAMIR ARAP

**Paratireoidectomia subtotal no tratamento
do hiperparatireoidismo secundário
à doença renal crônica**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Professor Livre-
Docente junto ao Departamento de Cirurgia
(Disciplina de Cirurgia de Cabeça e
Pescoço)

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Samir Arap, Sérgio

Paratireoidectomia subtotal no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à
doença renal crônica / Sérgio Samir Arap. -- São Paulo, 2015.

Tese(livre-docência)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia. Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Descritores: 1.Glândulas paratireoides/cirurgia 2.Glândulas
paratireoides/fisiopatologia 3.Hiperparatireoidismo secundário/cirurgia
4.Paratireoidectomia/efeitos adversos 5.Recidiva/prevenção & controle
6.Fósforo/efeitos adversos 7.Fósforo/metabolismo]

USP/FM/DBD-103/15

Ao meu sempre presente pai, Dr. Samir Alexandre Arap, pelo exemplo de bom médico e pai, que dedicou boa parte de sua vida para atender aos outros, e a oferecer uma excelente formação ética e educacional aos seus filhos. Pela inspiração em seguir sua profissão:

*“O amor paterno produz
muitos frutos imperecíveis
que os filhos colhem no
jardim da existência, dos
quais o mais saboroso é o da
GRATIDÃO”.*

Ao Professor Dr. Pedro Michaluart Jr., exemplo de integridade e capacidade de liderança. Mesmo com seu sucesso interrompido precocemente, conseguiu semear sua cultura em boa parte dos colegas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e de demais faculdades e hospitais que frequentava. Por todas as oportunidades profissionais que me ofereceu, sempre com seus ouvidos prontos para escutar e aconselhar.

Ao Prof. Dr. Alberto R. Ferraz, Mestre que me introduziu à especialidade e me orientou a sempre pensar, em primeiro lugar, no bem público e a fazer melhor com menos recursos. Pela consolidação da especialidade, sempre defendendo os princípios da nossa especialidade, por meio da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, sem interesses pessoais.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Roberta, e meus filhos, Guilherme e Gabriella, por me completarem e compreenderem algumas ausências minhas, e entenderem a importância da disponibilidade de um profissional médico.

Aos meus familiares, representados pela minha mãe, Emili, e meus irmão Luciane e Ricardo, todos exemplos de dedicação, honestidade e perseverança, que conseguiram se unir e atravessar, juntos, um período cheio de obstáculos e adversidades, pela ausência repentina e precoce da base familiar, do marido e pai.

Ao Prof. Dr. Lenine Garcia Brandão, pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional, desde a formação na graduação, durante a residência médica, atividades assistenciais no Instituto Brasileiro de Controle ao Câncer, ao abrir as portas da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro para o retorno de um ex-aluno ao Corpo Docente, e, finalmente, à permanência na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade de São Paulo como médico assistente; pelo apoio a me candidatar a esse título.

Ao recente Prof. Dr. Fábio Luiz de Menezes Montenegro (porém, com antigo espírito de Professor), cuja amizade e cujo exemplo me inspirou a adentrar no mundo das doenças das glândulas paratireoides. Líder nato, pela capacidade de influenciar pelo exemplo, pela iniciativa, pela integridade, disponibilidade de ajudar, pelo controle, pela adaptabilidade e pelo senso de justiça. Além disso, pelo seu conhecimento imensurável sobre a Medicina, Administração, História e Assuntos Gerais. Pela orientação, mesmo que não reconhecida oficialmente, na Tese de Doutorado, e pela análise estatística do atual estudo.

Ao Prof. Dr. Anói Castro Cordeiro, pela orientação na Tese de Doutorado e pelos exemplos durante a formação como especialista, e pelos ensinamentos de técnica cirúrgica e ética

Ao Prof. Dr. Marcos R. Tavares, exemplo de humanismo e ética médica, pelo convívio e pelas oportunidades após o término da formação da residência. Pelas opiniões, pelos conselhos e pelos comentários.

Ao Dr. Paulo Kassab, exemplo de ética médica, conhecimento cultural e de educação, exemplo desde o 2º ano da faculdade, em que iniciamos amizade e convívio familiar, durante várias noites regadas a refrigerantes, no preparo de trabalhos, textos e na revisão da Revista Iatros, da qual era dedicado editor.

Ao Prof. Dr. Sami Arap, pessoa querida por toda minha família, exemplo de profissional dedicado, sempre aberto para discutir e aconselhar em assuntos mais diversos possíveis. Por me estimular a seguir uma carreira profissional e acadêmica sempre embasada em ética, responsabilidade e respeito. Pelo gesto carinhoso que acolheu minha família no momento mais difícil de nossas vidas.

À Profa. Dra. Vanda Jorgetti, Profa. Dra. Rosa Maria Affonso Moysés, Dra. Melani Ribeiro Custódio, à bióloga Luciene Machado dos Reis, pelas oportunidades de convívio e pelos auxílios no cuidar dos fragilizados doentes portadores de doença renal crônica que sofrem semanalmente para manterem-se vivos, com expectativa de um possível transplante renal.

Aos Colegas, Prof. Dr. Gilberto de Brito e Silva Filho, Prof. Dr. Cláudio R. Cernea, Prof. Dr. Vergilius José F. Araújo Filho, Prof. Dr. Luiz R. Medina dos Santos, Prof. Dr. Marco Aurélio V. Kulcsar, Dra. Sunao Nishio, Dr. Roberto P. de Magalhães, Dr. Marcelo D. Durazzo, e Dr. Erivelto M. Volpi, pela minha formação na especialidade.

Aos Colegas, Dra. Maria Teresa Machado Sodré, Dr. Rodney B. Smith, Dr. Régis Turcano, Dra. Raquel Ajub Moyses, Dr. Milton Inoue, Dr. Caio Caliseo, Dr. Jorge Dub Kim, Dr. André Fernandes D'Alessandro, pelo convívio durante estes anos.

Aos companheiros do Grupo de Doenças das Paratireoides, Congênitas e Tumores de Partes Moles do Pescoço, Dra. Marília Guimarães D'Elboux Brescia, Dr. Climério Pereira do Nascimento Jr. e Dr. Ledo Mazzei Massoni Neto, pelo esforço e pela presença em todos os momentos assistenciais e de ensino ou pesquisa, principalmente daqueles que são voluntários. À Dra. Marília, por me ajudar a cuidar dos meus pacientes e, conseqüentemente, aumentar meu convívio com minha família

Aos Colegas e Amigos, Prof. Dr. Rubens V. Brito Neto, Dr. Rodrigo R. Schultz, Dr. Sérgio V. Burnier, Dr. Douglas A. Simões, Dr. Djalma R. Pinto Neto, Dra. Edna Russo e Dra. Adriana Salgado, e todos os demais colegas que compartilharam comigo a formação durante a graduação da Faculdade de Medicina de Santo Amaro.

Ao Dr. Bruce W. Pearson, que acolheu não só a mim, mas a vários residentes da especialidade durante o estágio na *Mayo Clinic* de Jacksonville, Florida.

Ao Prof. Dr. Daher E. Cutait, Dr. Maurício Ceschin e Dr. Gonzalo Vecina Neto, pelas oportunidades oferecidas durante minha atuação no Hospital Sírio-Libanês, que engrandeceram minha formação profissional e me possibilitaram dedicar parte de meu tempo para a vida acadêmica; pelas honrosas funções que me confiaram.

Ao Prof. Dr. Anuar I. Mitre, pelos convites e pelas oportunidades para auxiliá-lo, e pelo exemplo de ética e perseverança, capacitação técnica e profissional.

Aos Médicos Residentes da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e ex-residentes, agora colegas de especialidade, pelo estímulo em exercer a atividade de ensino e formação de especialistas.

À Fonoaudióloga Lica A. Sugueno e à Psicóloga Kariane F. Peixoto, pelo agradável trabalho em equipe multidisciplinar, visão biopsicossocial, e pela ajuda, sempre que necessária.

À Sra. Ana Aparecida e Cathia Oliveira, pelo convívio na secretaria da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

À Sra. Eliane Monico Gazeto, pela sua atuação na Secretaria de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia.

Aos colegas Dr. Rodrigo de Oliveira Santos, Dra. Monique Nakayama Ohe, Dr. Marcello Rosano, Dr. Murilo Neves e Dra. Ana Amélia Fialho Hoff, pelas oportunidades de aprendizado durante as Reuniões de Casos Clínicos de Doenças da Paratireoide da Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, cuja semente foi plantada há quase uma década pelo Prof. Anói e que esses colegas continuam irrigando, podando os galhos e colhendo os frutos.

À Sra. Valquíria Cristina dos Santos Dias, pela assessoria científica na elaboração do Memorial e deste volume.

Às Bibliotecárias Rita Ortega e Adriana Fonseca do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio Libanês, pelo apoio e ajuda no levantamento e pela revisão das referências bibliográficas.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Sra. Valéria Vilhena, pela ajuda na confecção da Ficha Catalográfica.

Aos Funcionários do Centro Cirúrgico e de Enfermarias do Hospital das Clínicas, do Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e do Setor de Arquivo Médico, pela inestimável ajuda. Em especial, ao enfermeiro Maurício, pelo exemplo de dedicação aos nossos pacientes e pela resolução de boa parte dos conflitos durante a assistência ambulatorial.

À Voluntária Vera, pelo carinho, pelos lanches e pelos bolos que adoçaram os mais pesados dias de atendimento ambulatorial.

A todos que contribuíram para este trabalho, que, por falha exclusivamente minha, não estiveram aqui relacionados, os meus agradecimentos e as minhas desculpas.

Aos doentes, responsáveis pela existência da nossa profissão.

A ARTE DE CURAR

*“Ouvir... de verdade, ouvir... a melodia do ser...
Perceber o tema, a essência do humano viver...
Discernir a dissonância do doentio padecer...
Sintonizar o poder do seu sadio querer...
Entender, compreender, bem querer,
Empatizar, identificar, bem afinar,
Para então... e só então...”*

*Falar, dialogar, diagnosticar,
Sugerir, intervir, agir,
Tratar, medicar, operar,*

*Com clara firmeza e... suave delicadeza;
Com profunda certeza e... harmônica beleza;
Reavivando a verdade: científica, fria, dura,
Com estética, artística... com bondade, com ternura”.*

*Wilhelm Kenzler (IM)
Ex-Professor Titular da Disciplina de Psicologia Médica
e Psiquiatria da Faculdade de Medicina da
Universidade de Santo Amaro*

Texto entregue na Colação de Grau.
XIX turma da Faculdade de Medicina de Santo Amaro,
25 de novembro de 1993

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODO	9
3.1 Análise estatística	11
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO.....	31
6 CONCLUSÃO	44
7 REFERÊNCIAS	46

LISTA DE ABREVIATURAS

Cai	Cálcio ionizado
CaT	Cálcio total
Ca X P	Produto de números absolutos: cálcio multiplicado por fósforo
DP	Desvio padrão
e cols.	e outros
EPM	Erro padrão da média
FA	Fosfatase alcalina
HPT	Hiperparatireoidismo
HPT2	Hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica
HPT3	Hiperparatireoidismo terciário
m	Média
Med	Mediana
p	nível descritivo do teste
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
PTX+AE	Paratireoidectomia total com autoenxerto heterotópico imediato
SPTX	Paratireoidectomia subtotal
TPTX	Paratireoidectomia total sem autoenxerto

LISTA DE SÍMBOLOS

d	dia
dL	decilitro
g	grama
L	litro
mcg	micrograma
mg	miligramo
mL	mililitro
pg	picograma
U	Unidade
<	menor que
=	igual a

LISTA DE SIGLAS

DRC	Doença renal crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (National Kidney Foundation)</i>
SCCP	Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
SUS	Sistema Unificado de Saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de Cálcio e Fósforo no pré-operatório	14
Tabela 2	Valores de Fosfatase Alcalina e Hormônio da Paratireoide no pré-operatório	15
Tabela 3	Evolução laboratorial no GRUPO SUBTOTAL	15
Tabela 4	Mediana e Intervalo Interquartil dos Valores de PTH e FA do GRUPO SUBTOTAL em diferentes períodos.	16
Tabela 5	Evolução laboratorial no GRUPO 45 FRAGMENTOS	16
Tabela 6	Mediana e Intervalo Interquartil dos Valores de PTH e FA do GRUPO 45 FRAGMENTOS em diferentes períodos.	17
Tabela 7	Mediana e Intervalo Interquartil das doses prescritas de cálcio elemento nos pacientes em uso de medicação	26
Tabela 8	Mediana e Intervalo Interquartil das doses prescritas de calcitriol em mcg por dia nos pacientes em uso de medicação	27
Tabela 9	Média e EPM das doses prescritas de sevelamer em mg por dia nos pacientes em uso de medicação	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição etária dos pacientes, com mediana e intervalo interquartil.	14
Figura 2	Médias e EPM dos valores de CaT em diferentes períodos nos dois grupos.....	18
Figura 3	Médias e EPM dos valores de Cai em diferentes períodos nos dois grupos	19
Figura 4	Média e EPM dos valores de P em diferentes períodos nos dois grupos	19
Figura 5	Mediana e Intervalo Interquartil das medidas de FA nos diferentes períodos nos dois grupos.....	20
Figura 6	Mediana e Intervalo Interquartil dos valores de PTH nos diferentes grupos em diversos períodos.....	21
Figura 7	Número de pacientes em uso de cálcio, nos diversos períodos.....	22
Figura 8	Número de pacientes em uso de cálcio, nos diversos períodos.....	22
Figura 9	Número de pacientes em uso de calcitriol, nos diversos períodos.....	23
Figura 10	Número de pacientes em uso de sevelamer nos diversos períodos.....	23
Figura 11	Quantidades mínima, máxima e Mediana, de cálcio elemento por dia, em diferentes períodos.....	24
Figura 12	Quantidades mínima, máxima e Mediana, de calcitriol por dia, em diferentes períodos.	25
Figura 13	Quantidades mínima, máxima e Mediana, de sevelamer por dia, em diferentes períodos.	26
Figura 14	Média e EPM dos valores do fósforo em diferentes períodos excluindo os pacientes com recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo de acordo com o KDIGO	28

Figura 15	Média e EPM dos valores do fósforo em diferentes períodos excluindo os pacientes com recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo de acordo com o KDOQI	29
------------------	---	----

RESUMO

Arap SS. *Paratireoidectomia subtotal no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à Doença Renal Crônica*[Tese]. São Paulo – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015

A paratireoidectomia continua sendo o tratamento para aqueles doentes renais crônicos com hiperparatireoidismo severo que não conseguem controle clínico adequado desse quadro metabólico. Como resultado após o procedimento, esperam-se níveis adequados de paratormônio e de fósforo, com menor necessidade de uso de cálcio e calcitriol, bem como menor uso de quelantes de fósforo. No Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a operação padronizada é a paratireoidectomia total com autoenxerto autólogo imediato de 45 fragmentos de paratireoide no músculo braquiorradial. Porém, o índice de paratormônio (PTH) satisfatório atingido após esse procedimento é, em alguns casos, limítrofe. Este estudo prospectivo randomizado tem como escopo comparar a operação padronizada no serviço com a paratireoidectomia subtotal, com 25 doentes em cada grupo, durante o primeiro ano pós-operatório. Foram avaliados dados clínicos e laboratoriais (níveis séricos de cálcio total, cálcio iônico, PTH, fósforo e fosfatase alcalina) pré-operatório e um, seis e doze meses após a paratireoidectomia. A utilização de cálcio elemento, calcitriol e quelante de fósforo (sevelamer) foi analisada no pós-operatório. Além disso, foi avaliado o sucesso da técnica em atingir níveis recomendados de PTH conforme consensos internacionais. Ambos os grupos foram considerados comparáveis em relação a idade, sexo, níveis pré-operatórios de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, PTH e fosfatase alcalina. Durante o acompanhamento, um paciente de cada grupo recebeu um novo enxerto de paratireoide criopreservada. Três pacientes foram submetidos a transplante renal, sendo um caso bem sucedido do grupo de paratireoidectomia total com autoenxerto, e dois casos do grupo de paratireoidectomia subtotal, que perderam a função do órgão transplantado. Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores de cálcio total e iônico, e fosfatase alcalina entre os dois grupos, nos respectivos períodos de um, seis e 12 meses após os procedimentos. Em relação ao fósforo, observou-se diferença significativa entre os valores de fósforo aos 12 meses, sendo maior no grupo subtotal ($p=0,04$). Aos seis meses, a análise foi similar, mas com $p=0,05$. Houve diferença significativa entre os níveis de PTH dos grupos, sendo os níveis maiores identificados no grupo subtotal. A análise sugeriu diferença aos seis e aos 12 meses ($p=0,0015$ e $p=0,037$, respectivamente). Ao identificar se houve níveis de PTH satisfatórios, conforme uma recomendação escolhida, foi possível identificar que, dos casos de subtotal, 43% apresentavam níveis satisfatórios e 24% acima do recomendado. Para

o grupo paratireoidectomia total com enxerto, somente 23% dos casos apresentaram níveis recomendados e nenhum com níveis acima da recomendação. A diferença de proporções foi estatisticamente significativa ($p=0,006$). Não houve diferença no consumo de cálcio e calcitriol entre os procedimentos. Houve diferença na proporção de consumo de Sevelamer, maior no grupo subtotal, mas sem alcançar significância estatística. Três pacientes no grupo subtotal necessitaram reoperação e nenhum paciente do grupo de autoenxerto foi reoperado por recidiva/persistência do hiperparatireoidismo. Em conclusão, a paratireoidectomia subtotal, quando comparada com a paratireoidectomia total com autoenxerto, está associada a níveis de PTH pós-operatórios mais elevados após o procedimento, níveis de fósforo sérico mais elevados a partir de seis meses da operação e maior número de reoperações por recidivas. Por outro lado, não houve diferença de prescrição de cálcio e calcitriol entre os dois grupos, mas houve maior tendência ao uso de sevelamer nos doentes submetidos à paratireoidectomia subtotal.

Palavras-chave: Glândulas paratireoides/cirurgia; Glândulas paratireoides/fisiopatologia; Hiperparatireoidismo secundário/cirurgia; Paratireoidectomia/efeitos adversos; Recidiva/prevenção & controle.

ABSTRACT

Arap SS. *Subtotal parathyroidectomy in the threatment of secondary renal hyperparathyroidism* [Thesis] – São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2015

Parathyroidectomy is still the treatment of choice for severe secondary hyperparathyroidism of chronic renal disease patients who cannot clinically control this metabolic condition. As a result after the procedure, we expected adequate levels of parathyroid hormone, without recurrence, with less need of medications such as calcium and calcitriol. Phosphorus levels near normal and less use of phosphate binders are also desired. At the Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, the standard surgery is total parathyroidectomy with immediate autologous autograft of 45 parathyroid fragments in the brachioradialis muscle. However, satisfactory parathormone (PTH) level observed after this procedure is, sometimes, borderline. The objective is compare the total parathyroidectomy with autograft of 45 parathyroid fragments to subtotal parathyroidectomy, in a randomized prospective study with 25 patients in each group, during the first year of follow-up. We evaluated clinical and laboratory data (serum levels of total and ionized calcium, PTH, phosphorus and alkaline phosphatase) preoperative and after one, six and twelve months after the parathyroidectomy. The medication prescribed (elemental calcium, calcitriol and sevelamer) after the operation was analyzed. In addition, we identified incidence of recurrence in each group, and levels of PTH according to international recommendations. Both groups were comparable regarding age, sex, preoperative levels of total calcium, ionized calcium, phosphorus, PTH and alkaline phosphatase. One patient in each group received a graft of cryopreserved parathyroid. A patient of autograft group underwent successful kidney transplant, but two cases of renal transplant in subtotal group lost the function of the transplanted organ. There was no statistically significant difference of total calcium, ionized calcium and alkaline phosphatase levels between the two groups in their respective periods of one, six and 12 months after the procedure. However, there was a significant difference between the phosphorus levels at 12 months, higher in the subtotal group ($p = 0.04$). At six months, the analysis was similar, but with $p = 0.05$. There was a significant difference between PTH levels of the groups, with the highest levels identified in the subtotal group. The analysis suggests a difference at six and 12 months ($p = 0.0015$ and $p = 0.037$, respectively). When we compared by PTH target levels recommendations, we identify that 43% of subtotal cases had satisfactory levels and 24% higher than recommended. For the total parathyroidectomy with autograft group, only 23% of cases have recommended levels, and none with levels above recommendations. The

difference in proportions was statistically significant ($p = 0.006$). Three patients of subtotal group underwent re-operation and none of the autograft were reoperated on for recurrence/persistence. There was no difference in the consumption of calcium and calcitriol. There was a higher proportion of patients in use of sevelamer six and 12 months after subtotal parathyroidectomy, but without statistical difference between the groups. We conclude that subtotal parathyroidectomy compared to total parathyroidectomy with autograft, is associated with higher postoperative PTH and phosphorus levels by 12 months after the procedure. Phosphorus serum levels were higher starting at six months of surgery. There were more reoperations for recurrence on subtotal cases. There was no difference in calcium and calcitriol prescription between the two groups, but there was a tendency to use more sevelamer in patient that underwent subtotal parathyroidectomy.

Keywords: Parathyroid glands/surgery; Parathyroid glands/physiopathology; Secondary hyperparathyroidism/surgery; Parathyroidectomy/adverse effects; Recurrence/prevention & control.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário (HPT2) está relacionado à hiperfunção de várias glândulas paratireoides, com o aumento do número de suas células¹, consequente a um distúrbio metabólico, que causa estímulo dessas glândulas. Dentre as várias causas de hiperparatireoidismo secundário, a doença renal crônica (DRC) é a mais frequente, e tema deste trabalho. A hiperplasia das células das glândulas paratireoides em consequência da doença renal foi descrita por Albright e cols., em 1934².

Em dados publicados em 1997, Mazzuchi e cols. apresentam dados que, em 1993, haviam 20.200 doentes (162 por 100.000 habitantes) submetidos à diálise no Brasil³. Noronha e cols. (1997), em dados do Ministério da Saúde, após 3 anos do artigo anterior, relatam aumento para 29984 doentes em diálise no Brasil em 1996 (179 por 100.000 habitantes)⁴.

Conforme dados oficiais brasileiros de 1999 a 2002, a taxa de prevalência de doentes em diálise no Sistema Unificado de Saúde (SUS) era de 45,33 por 100.000 na região Sudeste e 36,14 por 100.000 habitantes no Brasil⁵.

Com relação ao número de pacientes em diálise no Brasil, por ano, identifica-se um aumento de 54.841 para 70.047 doentes, ao comparar o ano de 1999 com o de 2002⁵.

Já em 2012, conforme dados da Rede Interagencial de Informações para a Saúde publicados pelo DATASUS, a prevalência nacional de doentes em diálise aumentou para 55,47 por 100.000 habitantes e, na região Sudeste, houve aumento para 64,61 por 100.000 habitantes. A prevalência varia de 25,38 por 100.000 no Estado do Pará até 70,31 por 100.000 no Estado do Rio de Janeiro. No mesmo ano, estimou-se que havia 107.607 doentes em terapia de substituição renal e, somente no Estado de São Paulo, concentram-se 23,7% dos doentes⁶.

É importante acrescentar a esses dados aqueles doentes com transplante renal funcionante que podem evoluir com hiperparatireoidismo terciário, mesmo após regularização de sua função renal⁷.

Após tentativa de controle clínico, pode haver necessidade de tratamento cirúrgico^{8,9}.

Como 50% dos doentes com DRC em diálise evoluem com HPT2, e em 3 a 12% dos casos o tratamento clínico é ineficaz¹⁰, pode-se estimar que seriam submetidos à paratireoidectomia cerca de 10 a 20% dos 125.000 dialíticos em 2015, ou seja, 12.500 a 25.000 paratireoidectomias^{11,12}. De fato, a escassez de centros com cirurgiões preparados resultará em número muito inferior de procedimentos.

Em 1980, há quase 35 anos, Dubost e cols. consideram um valor menor, cerca de somente 6,6% dos doentes com HPT2 necessitariam tratamento cirúrgico¹³.

Existe um órgão mundial, KDIGO (“Kidney Disease: Improving Global Outcomes”), que tem como missão “melhorar os cuidados e desfechos dos doentes com doença renal pelo mundo, promovendo coordenação, colaboração e integração das iniciativas para desenvolver e implementar diretrizes de práticas clínicas”¹⁴. Atualmente, as indicações para paratireoidectomia em doentes com elevação de elevação do paratormônio (PTH) e HPT2 diagnosticado são mais padronizadas e incluem: hipercalcemia severa, doença óssea debilitante e progressiva, prurido refratário, calcifilaxia ou calcificação extraesquelética progressiva e miopatias sem outras causas¹⁵.

Stanbury, Lumb e Nicholson foram os primeiros a descrever o tratamento planejado do HPT2 com a paratireoidectomia subtotal (SPTX), publicado em 1960¹⁶. Em função das recidivas e persistências observadas nessa modalidade de tratamento, houve novas propostas de abordagem cirúrgica. Em 1967, Ogg descreveu a paratireoidectomia total (TPTX), uma operação em que o paciente ficaria, teoricamente, sem paratireoide, pois não havia enxerto nem preservação de coto da glândula no pescoço¹⁷. A preocupação com hipoparatiroidismo definitivo motivou diversos estudos

experimentais e, por fim, em 1975, Wells e cols. descreveram a sistematização da paratireoidectomia total com autoenxerto imediato heterotópico de paratireoide (PTX + AE) na assistência desses doentes¹⁸. Essa última técnica não determina hipoparatiroidismo obrigatoriamente, apresentaria menor risco de recidiva e, no caso dessa ocorrência, proporcionaria uma reoperação de menor risco, pois o tecido não estaria mais na região do pescoço¹⁸.

No momento de se indicar o tratamento cirúrgico do HPT2, contemplamos ainda essas três técnicas possíveis, descritas anteriormente. Porém, a paratireoidectomia total com autoenxerto nas fibras do músculo braquiorradial do membro superior não dominante é a técnica de escolha no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (SCCP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)^{8,9}.

Cada técnica apresenta vantagens e desvantagens, com citações identificadas na literatura nacional e internacional. O ponto de maior discussão é, por um lado, hipoparatiroidismo definitivo, por falta de um enxerto como na TPTX, hipofunção do enxerto, como na PTX + AE ou hipofunção do coto remanescente na SPTX; por outro, a hiperfunção exclusivamente na PTX + AE e SPTX.

Para qualquer técnica, é possível comentar vantagens e desvantagens, pelo menos, do ponto de vista teórico. A comparação principal existente é entre a SPTX e a PTX + AE.

Na SPTX, comenta-se que há maior taxa de recidiva e recorrência, risco maior de lesões em casos de reexploração cervical, reabordagem cervical em boa parte sob anestesia geral e intercorrências relacionadas ao coto. Como vantagens, ressaltam-se a facilidade de identificar o local da recidiva (quando atribuída ao coto), baixa morbimortalidade e menores índices de hipoparatiroidismo¹⁹.

Já com relação à PTX + AE, podem ser elencadas desvantagens como risco de hipoparatiroidismo persistente, maior dificuldade de localização da recidiva (pois ela pode estar relacionada ao enxerto ou a uma glândula supranumerária no pescoço ou mediastino), dificuldade de ressecção do

enxerto, ou necessidade de estrutura para criopreservação, outra incisão e maior tempo cirúrgico. Por outro lado, descrevem-se vantagens, como a possibilidade de enxerto precoce ou tardio, baixa taxa de recorrência, facilidade de localização da recidiva (por mensuração do nível do PTH em veia de drenagem do enxerto em comparação a uma medida de via sistêmica) e exploração do enxerto sob anestesia local¹⁹.

Vale ressaltar que contribui para o risco aumentado de recidiva a manutenção do agente causal (DRC), que continua a atuar no tecido remanescente do enxerto ou coto, já que boa parte dos doentes permanece no aguardo de um transplante renal, em diálise.

Por outro lado, diretrizes mais recentes de órgãos internacionais, como o KDIGO, recomendam que os níveis de PTH sistêmico após paratireoidectomias devem ser superiores aos recomendados no passado, que eram bem inferiores ao intervalo entre duas a nove vezes o limite superior da normalidade, da recomendação atual. Se for utilizada essa classificação, determina-se um aumento do número de doentes operados que desenvolvem hipoparatiroidismo e uma possível doença óssea adinâmica^{14,20-22}.

Existiram vários estudos retrospectivos que compararam resultados da SPTX com a PTX + AE^{10,13,23-26}. O único trabalho prospectivo randomizado que comparou as duas técnicas no tratamento do HPT2 em DRC foi publicado em 1991²⁷. Nesse estudo, conclui-se que a PTX + AE era superior à SPTX, pois houve mais recidivas nesse grupo e a necessidade de prescrever cálcio no pós-operatório foi semelhante entre os dois grupos. Entretanto, esse estudo não avaliou níveis de PTH após a operação. Desse modo, esse estudo não atende as necessidades e preocupações correntes no tratamento do HPT2. Há necessidade de comparar prospectivamente as duas técnicas, com dados atuais no cuidado do paciente com HPT2.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Analisar prospectivamente os resultados metabólicos e clínicos, após, a SPTX, e compará-los com os resultados da PTX + AE de 45 fragmentos.

3 MÉTODO

3 MÉTODO

O presente estudo constitui análise parcial do projeto de pesquisa denominado: “Ensaio clínico randomizado da paratireoidectomia total com autotransplante heterotópico imediato ou paratireoidectomia subtotal em doentes renais crônicos dialíticos”, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com registro na Plataforma Brasil sob o número CAAE 00828412.8.0000.0068. Todos os pacientes incluídos nesse protocolo de estudo foram esclarecidos e incluídos com participantes do estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esse estudo analisa os resultados clínicos e laboratoriais de três opções de paratireoidectomia: SPTX, PTX + AE de 45 fragmentos ou PTX + AE de 90 fragmentos. A modalidade da operação só é definida após a indução anestésica, com a abertura de um envelope lacrado em que o tipo de operação está declarado. Os envelopes foram preparados previamente e a sequência foi determinada por meio de geração randomizada em programa Excel®, Microsoft®. Os nefrologistas e os cirurgiões não têm conhecimento prévio dessa sequência.

Os pacientes que não desejaram participar do estudo proposto foram submetidos ao tratamento cirúrgico padrão da instituição. A paratireoidectomia total com autoenxerto imediato de 45 fragmentos é a técnica operatória considerada padrão, até o momento, na instituição.

Desse estudo, extraiu-se a série de pacientes submetidos à paratireoidectomia subtotal desde julho de 2012 até abril de 2014. (GRUPO SUBTOTAL). A paratireoide selecionada para confecção do coto era a que fosse menos doente ou a que possibilitasse uma reoperação de menor risco para o nervo recorrente em caso de reoperação por recidiva. O tamanho do coto da paratireoide foi padronizado em quantidade semelhante

macroscopicamente a duas paratireoides normais. O coto era marcado com fio inabsorvível de náilon para facilitar identificação em caso de reoperação.

Utilizou-se como grupo controle os pacientes que apresentaram a mesma indicação para a operação e que foram submetidos à paratireoidectomia total com autoenxerto heterotópico imediato de 45 fragmentos nesse mesmo período. (GRUPO 45 FRAGMENTOS), participantes ou não do projeto de pesquisa supracitado.

A análise incluiu dados demográficos de idade e sexo, dados laboratoriais pré-operatórios, e pós-operatórios. Os dados disponíveis próximos a um mês, seis meses e 12 meses após a operação foram registrados. Foram analisadas também as quantidades prescritas de carbonato de cálcio, (em gramas de cálcio elemento por dia, expressos em g/d) calcitriol (em microgramas por dia, expressos em mcg/d) e sevelamer (em miligramas por dia, expressos em mg/d) nos períodos pós-operatórios de um mês, seis meses e cerca de 12 meses. A prescrição dos medicamentos nesses períodos foi realizada pelos médicos nefrologistas, sem interferência dos cirurgiões. O consumo de medicamentos também foi analisado pelo número de pacientes em uso ou não da medicação para verificar a proporção em cada grupo.

Os exames foram coletados na Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e disponibilizados nos sistema de prontuário eletrônico da instituição. Os dados laboratoriais analisados com as faixas de normalidade do método foram as dosagens de Cálcio Total (CaT) (8,6 a 10,2 mg/dL), Cálcio Ionizado (Cai) (4,6 a 5,2 mg/dL), Fósforo (P) (2,7-4,5 mg/dL), Hormônio da Paratireoide (PTH) (15 a 65 pg/mL) e Fosfatase Alcalina (FA) (45-122 U/L para homens e 32-104 para mulheres).

Os pacientes que foram submetidos a transplante renal bem-sucedido tiveram a exclusão de seus dados laboratoriais e de consumo de medicação a partir desse evento, pela mudança de seu perfil metabólico nessa nova condição. Pacientes que receberam transplante renal sem sucesso foram mantidos na análise.

As complicações de reoperação por hematoma ou por persistência/recidiva do hiperparatireoidismo foram contabilizadas nos dois grupos.

3.1 Análise estatística

As variáveis categóricas nominais ou dicotômicas são apresentadas em contagens absolutas. A inferência estatística foi por meio de tabelas de contingência 2x2 e Teste Exato de Fisher.

Os dados coletados em variáveis contínuas foram testados quanto à normalidade de sua distribuição pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição paramétrica são apresentadas com média (m) e Erro Padrão da Média (EPM). Em caso de distribuição não paramétrica, optou-se pela apresentação da mediana (Med) e intervalo interquartis (Q1-Q3). Para esses dados, empregou-se o Teste t não pareado (com a ou sem a Correção de Welch, a depender da variância das amostras) ou pareado, a ANOVA e ANOVA de medidas repetidas com o Teste de Tukey, o Teste de Mann Whitney ou os Testes de Kruskal-Wallis com o Teste de Dunn para comparações múltiplas ou Teste de Friedman, quando pertinente ao tipo de análise e forma de distribuição.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

No período estabelecido, ocorreram 26 paratireoidectomias subtotais. Um paciente foi excluído pois, em reexploração cervical por hematoma no pós-operatório imediato, o coto da paratireoide foi avulsionado inadvertidamente. Todo coto avulsionado foi autoenxertado. Nos 25 casos restantes, registraram-se mais dois hematomas cervicais que demandaram revisão cirúrgica. Em nenhum deles, houve relação do coto da paratireoide. Em um caso, havia tireoidectomia total associada.

No mesmo intervalo de tempo, houve 25 casos submetidos à paratireoidectomia total com autoenxerto imediato heterotópico de 45 fragmentos. Nesse grupo, ocorreu uma reoperação cervical por hematoma.

Desse modo, houve 25 pacientes no GRUPO SUBTOTAL e 25 pacientes no GRUPO 45 FRAGMENTOS.

No GRUPO SUBTOTAL, a idade variou entre 25 e 64 anos com mediana de 49 anos e Q1-Q3 de 36,5 a 56,5 anos. No GRUPO TOTAL 45 FRAGMENTOS, ela variou entre 22 e 66 anos, com mediana de 49 e Q1-Q3 de 35,5 a 56,0 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,95$, Teste de Mann-Whitney) (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição etária dos pacientes, com mediana e intervalo interquartil.

O número de indivíduos do sexo masculino e feminino nos grupos foi igual. Houve 12 homens e 13 mulheres em cada grupo.

Não houve nenhum óbito por complicações decorrentes da operação ou clínicas logo após a operação. Um paciente do GRUPO SUBTOTAL faleceu no 5º mês pós-operatório por complicações sépticas decorrentes de infecção da fístula arteriovenosa para acesso dialítico. Não houve óbito no GRUPO 45 fragmentos.

Os valores da média do CaT, Cai, e P no pré-operatório, com os respectivos valores do EPM, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores de Cálcio e Fósforo no pré-operatório

	GRUPO SUTOTAL	GRUPO 45 FRAGMENTOS	p*
Ca T	9,4 (0,2)	9,6 (0,1)	0,39
Cai	4,9 (0,08)	5,0 (0,07)	0,44
P	5,4 (0,39)	5,4 (0,39)	0,87

*Teste t não pareado

Os valores da mediana e do intervalo interquartis (Q1-Q3) da FA e PTH pré-operatórios estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores de Fosfatase Alcalina e Hormônio da Paratireoide no pré-operatório

	GRUPO SUBTOTAL	GRUPO 45 FRAGMENTOS	p'
FA	423 (205-570)	296 (211,5-631)	0,85
PTH	1429 (1034-2090)	1410 (987,5-1947)	0,76

•-Teste de Mann-Whitney

No período até 12 meses após a paratireoidectomia, houve um caso de transplante renal bem-sucedido no GRUPO 45 FRAGMENTOS. Dois pacientes do GRUPO SUBTOTAL receberam transplante renal, mas, em ambos, o transplante não foi bem-sucedido.

A paratireoide criopreservada foi utilizada (reenxerto) por indicação dos nefrologistas em dois casos, um em cada grupo.

A evolução laboratorial pós-operatória do CaT, Cai e P no GRUPO SUBTOTAL está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Evolução laboratorial no GRUPO SUBTOTAL

	Pré-op	1m	6m	12m
CaT	9,4 (0,2)	8,8 (0,3)	8,6 (0,2)	8,4 (0,2)
Cai	4,9 (0,08)	4,6 (0,14)	4,4 (0,11)	4,3 (0,11)
P	5,4 (0,4)	3,3 (0,2)	5,3 (0,3)	5,3 (0,4)

O uso da ANOVA mostrou que houve diferença estatisticamente significativa para o CaT ($p=0,02$), Cai ($p=0,003$) e P ($p=0,0035$) entre as medidas. No Teste de Comparação Múltipla de Tukey, as diferenças estatisticamente significantes foram: entre o CaT pré-operatório e 12 meses, entre o Cai pré-operatório e os valores de seis meses e 12 meses, entre o P de um mês com os valores pré-operatórios, de seis meses e 12 meses.

A análise desses dados em medidas repetidas, ou seja, comparando-se a medida do paciente antes e depois da operação mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre o CaT seis meses e 12 meses, dos valores pré-operatórios (ANOVA de medidas repetidas $p=0,0021$ e Teste de Tukey), Cai entre pré-operatório e os valores de seis meses e 12 meses (ANOVA de medidas repetidas $p=0,0013$ e teste de Tukey) e P de

um mês e demais medidas (ANOVA de medidas repetidas $p < 0,0001$ e teste de Tukey).

O comportamento da mediana das medidas laboratoriais do PTH e da FA com os intervalos interquartis do GRUPO SUBTOTAL constam da Tabela 4.

Tabela 4 - Mediana e Intervalos Interquartil dos Valores de PTH e FA do GRUPO SUBTOTAL em diferentes períodos

	Pré-op	1m	6m	12m
FA	423 (205-570)	339 (175,5-549,5)	125 (77-153)	108 (78-182,8)
PTH	1429 (1034-2090)	106 (41,5-254)	142 (75-447)	164 (104,8-564)

O teste de Kruskal-Wallis mostrou haver diferença entre as medidas. A FA ($p < 0,0001$) apresentou diferença entre os valores do pré-operatório com os valores de seis meses e 12 meses, sendo que estes também diferiram dos valores de um mês, mas não entre si. O mesmo foi observado no Teste de Friedman, com medidas pareadas. Quanto ao PTH, ($p < 0,001$) houve diferença entre todas as medidas em relação ao pré-operatório, mas não entre si após a operação. De forma semelhante, os resultados foram confirmados pelo Teste de Friedman para medidas pareadas.

A evolução laboratorial pós-operatória do CaT, Cai e P referente ao GRUPO 45 FRAGMENTOS consta na Tabela 5.

Tabela 5 - Evolução laboratorial no GRUPO 45 FRAGMENTOS

	Pré-op	1m	6m	12m
CaT	9,6 (0,14)	9,7 (0,49)	8,6 (0,21)	8,3 (0,23)
Cai	5,0 (0,07)	5,0 (0,24)	4,4 (0,11)	4,3 (0,11)
P	5,4 (0,3)	3,2 (0,3)	4,4 (0,2)	4,4 (0,2)

O uso da ANOVA mostrou que houve diferença estatisticamente significativa para o CaT ($p = 0,0024$), Cai ($p = 0,0006$) e P ($p < 0,0001$) entre as medidas. No Teste de Comparação Múltipla de Tukey, as diferenças estatisticamente significantes foram: entre o CaT pré-operatório e 12 meses,

e CaT um mês e 12 meses, entre o Cai pré-operatório e os valores de seis meses e 12 meses, e entre o P pré-operatório e o P um mês, seis meses e 12 meses. Houve diferença do P de um mês com os valores de seis meses e 12 meses, mas não entre estes dois últimos entre si.

Comparando-se a medida do paciente antes e depois da operação (análise desses dados em medidas repetidas), mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre o CaT 12 meses, e o CaT pré-operatório e o CaT de um mês em relação ao de seis meses e 12 meses (ANOVA de medidas repetidas $p=0,0009$ e Teste de Tukey), Cai entre pré-operatório e os valores de 6 meses e 12 meses (ANOVA de medidas repetidas $p=0,0005$ e teste de Tukey) e P do pré-operatório das demais medidas e do P de um mês com os valores de 6 meses e 12 meses (ANOVA de medidas repetidas $p<0,0001$ e teste de Tukey).

A evolução da mediana do valor do PTH e da FA e os intervalos interquartis do GRUPO 45 FRAGMENTOS estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Mediana e Intervalos Interquartil dos Valores de PTH e FA do GRUPO 45 FRAGMENTOS em diferentes períodos

	Pré-op	1m	6m	12m
FA	296 (211,5-631)	284 (177-656)	100 (65,5-148)	96 (68-123)
PTH	1410 (987,5-1947)	23 (0-80)	67 (40-141)	77 (51-122)

O teste de Kruskal-Wallis mostrou haver diferença entre as medidas. Para a FA ($p<0,0001$), apresentou diferença entre os valores do pré-operatório com os valores de 6 meses e 12 meses, sendo que estes também diferiram dos valores de 1 mês, mas não entre si. O mesmo ocorreu no Teste de Friedman, com medidas pareadas. Em relação ao PTH ($p<0,001$), houve diferença entre todas as medidas em relação ao pré-operatório, mas não entre si após a operação. O mesmo resultado ocorreu pelo Teste de Friedman para medidas pareadas.

A comparação entre os grupos das medidas laboratoriais pós-operatórias de CaT, Cai, P, PTH e FA estão representadas nas Figuras 2 a 6.

Figura 2 - Médias e EPM dos valores de CaT em diferentes períodos nos dois grupos

Não houve diferença estatisticamente significativa dos valores de CaT entre os dois grupos, nos respectivos períodos. Mesmo no período de um mês, com o uso de uma análise individual por um Teste T não pareado com a correção de Welch, obteve-se $p = 0,18$.

Figura 3 - Médias e EPM dos valores de Cai em diferentes períodos nos dois grupos

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, nos respectivos períodos. No período de um mês, mesmo com uma análise isolada com Teste t não pareado com a correção de Welch não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,13$).

Figura 4 - Média e EPM dos valores de P em diferentes períodos nos dois grupos

Se empregado o Teste t não pareado com a Correção de Welch, observa-se diferença estatisticamente significativa entre os valores de P do GRUPO SUBTOTAL em relação ao GRUPO 45 FRAGMENTOS aos 12 meses ($p=0,04$). Aos seis meses, a mesma análise gerou $p=0,05$.

Figura 5 - Mediana e Intervalo Interquartil das medidas de FA nos diferentes períodos nos dois grupos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos nos respectivos períodos.

Figura 6 - Mediana e Intervalo Interquartil dos valores de PTH nos diferentes grupos em diversos períodos

No Teste de Kruskal-Wallis, observou-se diferença entre as medidas, com $p < 0,0001$. No teste de comparações múltiplas de Dunn, a única diferença entre os grupos esteve no período de um mês. No entanto, a análise isolada de 12 meses com Teste de Mann-Whitney sugere haver diferença com $p = 0,0015$. O mesmo procedimento sugere haver diferença também em seis meses, com $p = 0,037$.

Em relação aos níveis de PTH recomendados pelo KDIGO¹⁴, em 12 meses, a proporção de pacientes com PTH menor que 130 pg/mL (menos de duas vezes o limite superior da normalidade para o método) foi de 33%, com PTH entre 130 e 585 pg/mL (de duas a nove vezes o limite superior da normalidade) foi de 43% e com PTH acima de 585 pg/mL (acima de 9 vezes o limite superior) foi de 24%, no GRUPO SUBTOTAL. Para o GRUPO 45 fragmentos, as respectivas proporções foram 77%, 23% e 0%. A diferença de proporções foi estatisticamente significativa ($p = 0,006$, Teste do Qui-quadrado).

Figura 7 - Número de pacientes em uso de cálcio, nos diversos períodos

Em relação ao consumo de medicamentos no pós-operatório, a Figura 8 mostra a contagem absoluta de pacientes em uso de suplemento de cálcio oral, nos dois grupos, nos diversos períodos.

Figura 8 - Número de pacientes em uso de cálcio, nos diversos períodos

A Figura 9 mostra o número absoluto de pacientes em uso de calcitriol após a operação.

Figura 9 - Número de pacientes em uso de calcitriol, nos diversos períodos

A Figura 10 mostra o número absoluto de pacientes em uso de sevelamer, nos diferentes momentos após a operação.

Figura 10 - Número de pacientes em uso de sevelamer nos diversos períodos

Em 12 meses, 13 de 22 pacientes do GRUPO SUBTOTAL utilizavam sevelamer (59,1%). O uso de sevelamer foi observado em oito de 23 casos

do GRUPO 45 FRAGMENTOS (34,8%). Apesar da disparidade na proporção, não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,14$, Teste Exato de Fisher). No entanto, o poder para fazer essa distinção com essa casuística é próximo de 20%.

A mediana e os extremos das quantidades de cálcio elemento prescritas estão mostradas na Figura 11.

Figura 11 - Quantidades mínima, máxima e Mediana, de cálcio elemento por dia, em diferentes períodos

A figura mostra que os dois grupos apresentam orientação médica para uso de cálcio em quantidades semelhantes. Observa-se que, em ambos grupos, a maior parte dos pacientes não recebe cálcio, mas alguns pacientes ainda requerem quantidades próximas de 50g de cálcio elemento ao dia.

A Figura 12 mostra as quantidades prescritas de calcitriol para os dois grupos nos diferentes períodos.

Figura 12 - Quantidades mínima, máxima e Mediana, de calcitriol por dia, em diferentes períodos.

O comportamento da prescrição de calcitriol foi semelhante nos dois grupos. Novamente, fica evidente que, em 12 meses, a maioria dos pacientes não necessita mais calcitriol, mas alguns casos isolados ainda requerem quantidades elevadas como 5 mcg/dia desse medicamento.

A Figura 13 mostra as quantidades consumidas de sevelamer a partir dos seis meses após a paratireoidectomia, uma vez que, no primeiro mês, nenhum paciente recebeu orientação para uso dessa medicação.

Figura 13 - Quantidades mínima, máxima e Mediana, de sevelamer por dia, em diferentes períodos.

A Tabela 7 mostra a mediana e intervalo interquartil do uso de cálcio elemento em g ao dia nos dois grupos, considerando apenas os pacientes em uso de medicação.

Tabela 7 - Mediana e Intervalo Interquartil das doses prescritas de cálcio elemento nos pacientes em uso de medicação

	1m	6m	12m
GRUPO SUBTOTAL	14,0g (4,0-22,5)	7,0g (2,5-16,5)	8,0g (1,95-14,0)
GRUPO 45 FRAGMENTOS	8,0g (4,5-21,0)	4,0g (0,5-8,0)	2,0g (1,5-4,0)

Não houve diferença significativa entre os grupos, nos momentos semelhantes.

A Tabela 8 contém a mediana e intervalo interquartil do uso de calcitriol em mcg ao dia nos dois grupos, considerando apenas os pacientes em uso de medicação.

Tabela 8 - Mediana e Intervalo Interquartil das doses prescritas de calcitriol em mcg por dia nos pacientes em uso de medicação.

	1m	6m	12m
GRUPO SUBTOTAL	2,50 mcg (2,0-4,0)	1,50 mcg (0,50-3,10)	1,50 mcg (0,62-3,50)
GRUPO 45 FRAGMENTOS	2,75 mcg (2,5-5,0)	0,62 mcg (0,25-1,87)	1,00 mcg (0,25-1,50)

Não houve diferença significativa entre os grupos, nos momentos semelhantes.

A Tabela 9 mostra a média e EPM do uso de sevelamer em mg por dia nos dois grupos, considerando apenas os pacientes em uso de medicação.

Tabela 9 - Média e EPM das doses prescritas de sevelamer em mg por dia nos pacientes em uso de medicação

	6m	12m
GRUPO SUBTOTAL	2182 mg (224,7)	2800 mg (282,8)
GRUPO 45 FRAGMENTOS	2343 mg (364,4)	2400 mg (354,6)

Não houve diferença significativa entre os grupos, nos momentos semelhantes.

No GRUPO SUBTOTAL, ocorreram três reoperações por recidiva/persistência do hiperparatireoidismo. Não houve nenhuma ocorrência semelhante no GRUPO 45 FRAGMENTOS. No caso, apesar da diferença, ela não alcança diferença estatisticamente significativa pelo Teste Exato de Fisher ($p=0,10$).

Para avaliar o impacto da recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo no GRUPO SUBTOTAL em relação aos níveis de fósforo, procedeu-se uma análise excluindo os pacientes com nível de PTH em 12 meses superior a 585 pg/mL que corresponde a nove vezes o limite superior da normalidade para o método. Esse é o limite superior proposto pelo KDIGO¹⁴.

Mesmo com essa exclusão existe diferença significativa do PTH do GRUPO SUBTOTAL (Med 144 pg/mL Q1-Q3 85- 211) e o PTH sistêmico

do GRUPO 45 FRAGMENTOS (Med 77,0 pg/mL Q1-Q3 51,0-122,0) ($p=0,02$ Teste de Mann-Whitney).

A Figura 14 mostra a média e o EPM dos valores de fósforo em diferentes períodos comparando o GRUPO 45 FRAGMENTOS com o GRUPO SUBTOTAL excluindo, desde o início, os pacientes desse grupo com recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo após a paratireoidectomia subtotal, com uso do valor de referência do KDIGO¹⁴.

Figura 14 - Média e EPM dos valores do fósforo em diferentes períodos excluindo os pacientes com recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo de acordo com o KDIGO

Apesar de haver semelhança com a Figura 4, o cálculo dos níveis descritivos de seis meses e 12 meses foram superiores ao nível de significância de 5% (em 6 meses $p=0,05$ e $p=0,15$, Teste T não pareado).

Ressalta-se que, ao empregar esse critério, mais dois casos do GRUPO SUBTOTAL são incluídos com recidiva/persistência. Nessa situação, já há diferença estatisticamente significativa entre o GRUPO SUBTOTAL e o GRUPO 45 FRAGMENTOS ($p=0,02$, Teste Exato de Fisher).

A utilização do critério do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)¹⁵, cujo limite superior da normalidade do PTH é de 300 pg/mL, há a exclusão de mais dois casos no GRUPO SUBTOTAL. Nessa condição, não

ocorre mais diferença estatisticamente significativa quanto ao PTH de 12 meses do GRUPO SUBTOTAL (m 121,7pg/mL e EPM 15,2) e o GRUPO 45 FRAGMENTOS (Med 77,0 pg/mL Q1-Q3 51,0-122,0) ($p=0,10$ Teste de Mann-Whitney).

A Figura 15 mostra o perfil do fósforo nos dois grupos, em diferentes períodos, de acordo com o limite superior do KDOQI¹⁵.

Figura 15 - Média e EPM dos valores do fósforo em diferentes períodos excluindo os pacientes com recidiva ou persistência do hiperparatireoidismo de acordo com o KDOQI

Nessa condição, a análise isolada em 6 meses sugere diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$, Teste T não pareado), não mantida em 12 meses ($p=0,11$, Teste T não pareado com a Correção de Welch).

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo constitui contribuição original, pois compara prospectivamente os resultados bioquímicos de duas técnicas operatórias aceitas no tratamento do HPT2. O estudo randomizado publicado em 1991 comparou desfecho clínico, e níveis de cálcio e fosfatase alcalina, pois a medida de PTH, na época, era difícil²⁷. A maior preocupação com o nível de PTH no pós-operatório exigiu rever a conclusão daquele estudo, frente as recomendações correntes para o nível de PTH no paciente com DRC em estágio V em diálise.

Uma das grandes preocupações do cirurgião que lida com esse tipo de paciente é ofertar a esse níveis satisfatórios de produção de PTH, com o menor risco possível de recidivas, e minimizar a necessidade de reposição de cálcio, calcitriol ou de quelantes de fósforo, pelo menos por um período de seguimento, já que, caso o doente não receba um transplante de rim funcionante, a doença de base se perpetuará e, a longo prazo, poderá haver recidiva do hiperparatireoidismo em boa parte dos doentes, mesmo que adequadamente operados. Essa preocupação merece estudo mais criterioso, pois Nascimento Junior mostrou que a evolução para recidiva ocorre em cerca de 15% dos pacientes submetidos a PTX + AE²⁸.

No presente estudo, os dois grupos mostraram-se comparáveis no momento da paratireoidectomia, com os testes estatísticos realizados. Após analisar os dados de coletas de exames de cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, fosfatase alcalina e PTH, após os procedimentos, foi possível identificar diferenças de evolução entre os dois grupos, ou seja, existem diferenças na evolução pós-operatória do nível de PTH e fósforo.

A definição do objetivo de nível de PTH após o tratamento da paratireoidectomia é muito variável em todos os trabalhos avaliados, principalmente por se tratar de publicações com diferenças de testes laboratoriais, períodos de avaliação e, até mesmo, a própria técnica

cirúrgica. Antigamente, os níveis-alvo de um tratamento eram inferiores aos atuais e a causa principal disso são os inúmeros trabalhos em que se percebeu que o doente com DRC submetido a qualquer método de tratamento necessita de níveis de PTH superiores aos de indivíduos normais. Isso ficou evidente com a publicação das diretrizes do KDOQI¹⁵ para o tratamento desses doentes e KDIGO¹⁴. A fundamentação para essas recomendações foram a preocupação com a evolução para doença óssea adinâmica com PTH baixo e a análise de fatores relacionados à mortalidade cardiovascular de pacientes com DRC.

Pelos critérios de KDIGO¹⁴, recomendam-se níveis de PTH entre duas e nove vezes o limite do método (entre 130 e 585 pg/mL, para o método atual disponível no HCFMUSP). Houve diferença entre os grupos que, inclusive, refletiu no maior número de recidivas no grupo SPTX. Neste grupo, 24% dos casos, aos 12 meses, apresentavam níveis de PTH acima da recomendação e parte destes (três casos) necessitou reoperação. Até a redação da presente tese, mais dois doentes estão sendo acompanhados por provável recidiva. Por outro lado, no grupo PTX + AE, 77% dos doentes se apresentaram com níveis de PTH abaixo da recomendação. Ou seja, a SPTX foi mais efetiva em atingir níveis recomendados (43% contra 23%), mas, por outro lado, apresentou 24% dos casos com níveis superiores à recomendação, sendo que isso não foi identificado em nenhum caso do segundo grupo (PTX + AE).

Já pelos critérios do KDOQI¹⁵, o limite aceitável de PTH após o procedimento é quase 50% menor que o KDIGO¹⁴. O KDOQI recomenda níveis de PTH entre 150 pg/mL e 300 pg/mL para pacientes com DRC estágio V em diálise. Por essa recomendação, espera-se que boa parte dos doentes permaneça com níveis de até 300 pg/mL.

Sempre houve muita preocupação com a calcemia dos doentes após a operação. Johnson e cols., em 1971, já demonstravam que, em doentes renais crônicos tratados por SPTX (nove casos), houve queda significativa do cálcio após o procedimento. Porém, em tabela publicada no mesmo trabalho, dos nove doentes, três apresentavam níveis acima de 6.0 mg/dL

de cálcio após o procedimento²⁹. No presente estudo, demonstramos que a calcemia evoluiu de forma semelhante nos dois grupos.

O dado mais intrigante do presente estudo foi a observação de diferença nas medidas de fósforo a partir dos seis meses da paratireoidectomia. Ainda não é possível pensar em hipóteses para tal diferença. Ao raciocinar pela técnica cirúrgica, na SPTX, o tecido é mantido viável e com sua irrigação durante todo o procedimento. Já na PTX + AE, há um período de isquemia das células paratireoides que, mesmo que por um período muito pequeno entre a retirada das glândulas, a seleção do tecido para enxerto e a colocação dos fragmentos dentro da loja muscular, pode haver diferença na evolução da viabilidade de parte do material. Na SPTX, o tecido preservado funciona como um retalho (com seu pedículo), enquanto, na PTX + AE, a manutenção do tecido precisa aguardar neovascularização. Outro ponto importante é a fibrose ao redor dos enxertos, que pode reduzir, a médio prazo, a vascularização dos fragmentos. Com maior viabilidade de tecido, maior o risco de recidiva e de elevação dos níveis de fósforo.

Segundo Block e cols., em 1998, a hiperfosfatemia acarreta efeitos deletérios a vários órgãos do corpo, principalmente a progressão do HPT2 e a predisposição de calcificações extraesqueléticas, e, consequentemente, complicações cardiovasculares (mal súbito, infarto agudo do miocárdio, etc.), que são as principais causas de óbito em 45% desses doentes. Os doentes em diálise apresentam 2,5 a 5 vezes mais escore de cálcio em tomografia de coronárias em comparação com a população normal³⁰.

No artigo publicado, foi possível identificar que o risco relativo de óbito no grupo com fósforo maior que 6,5 mg/dL foi 27% superior à população de doentes renais crônicos com níveis inferiores a este ($p < 0.001$). Quando os níveis de fósforo são superiores a 7,9 mg/dL, o risco relativo aumenta para 1,39, ou seja, 39% maior que a população com níveis de fósforo normais³⁰.

Eles não conseguiram identificar correlação de risco aumentado com os níveis de cálcio, mas, ao comparar o produto cálcio X fósforo (Ca X P), o risco relativo apresentou um mesmo comportamento, sendo 34% maior no grupo com produto Ca X P maior que 72 mg²/dL² ($p < 0,01$)³⁰.

Com esses dados de pior evolução dos doentes com fósforo elevado, e maior incidência de calcificações cardíacas, viscerais e vasculares periféricas, Block e Port, novamente, chamam atenção, em 2000, que quase 60% dos doentes em diálise apresentam fósforo acima de 5,5 mg/dL, e 40% apresentam produto Ca X P maior que 60 mg²/dL². E, por esse motivo, recomendam níveis-alvo menores para manutenção dos doentes, tanto para o fósforo sérico (2.5 a 5.5 mg/dL) quanto para o produto CA X P (menor que 55 mg²/dL²)³¹.

Block e cols., em 2004, em estudo com 40.538 doentes renais crônicos em diálise com dados da “*Fresenius Medical Care North America Patients Statistical Profile System*”, conseguiram analisar, com maior detalhe, o aumento do risco relativo dentro dessa população, em comparação com a população de doentes renais em diálise com fósforo entre 4,0 e 5,0 mg/dL. Em grupos de fósforo sérico entre 5,0 e 6,0 mg/dL, 6,0 e 7,0 mg/dL, 7,0 e 8,0 mg/dL, 8,0 e 9,0 mg/dL e acima de 9,0 mg/dL, identificaram acréscimo de risco relativo de morte, respectivamente, de 7%, 25%, 43%, 67% e, no extremo superior, 102%. Além disso, conseguiram identificar maior risco de internação hospitalar por causas cardiovasculares e por todas as causas, diretamente relacionadas com aumento dos níveis séricos de fósforo³².

Em outro trabalho mais recente, em 2012, Block e cols. fizeram estudo randomizado entre uso de quelantes de fósforo (acetato de cálcio – n= 30, carbonato de lantânio – n= 30, carbonato de sevelamer – n= 30) e placebo (n= 58) em um total de 148 doentes renais crônicos não dialíticos. Por um lado, conseguiram comprovar queda dos níveis de fósforo nos casos tratados com quelantes (p=0,03), porém, no mesmo grupo, identificaram piora de calcificação coronária e de aorta abdominal (média de crescimento da calcificação coronária 18,1% no grupo tratado com quelantes *versus* 0,6% no grupo placebo, p=0,05; média de crescimento calcificação aórtica grupo quelantes 15,4% *versus* 3,4% grupo placebo, p=0,03). Chamam atenção para o fato do controle do fósforo com o uso das medicações, porém, com piora das complicações calcificantes, e recomendam prudência na prescrição dessas medicações³³.

Em nosso meio, Figueiredo e cols., em 2013, em dados apresentados do *Sao Paulo Ageing & Health Study – SPAH*, em doentes não exclusivamente com doença renal crônica, reforçam que o nível sérico elevado de fósforo independentemente está associado com maiores escores de calcificação vascular na população estudada³⁴.

Os nossos dados já demonstram diferenças nos níveis de fósforo e, no seguimento proposto pelo projeto-mãe de Doutorado em andamento, poderemos ter impacto nos desfechos de longo prazo, estipulados como cinco a sete anos de seguimento. No momento, não há motivo para alterar o projeto de pesquisa, pois a diferença dos níveis de PTH ou do fósforo podem não ter impacto clínico. No entanto, ressalta-se o valor do estudo em andamento, pois agregará importante informação ao exercício científico da prática médica no cuidado do HPT2 do paciente com DRC. Outros trabalhos apresentaram dados relativos ao fósforo, com resultados conflitantes, possivelmente pelas limitações metodológicas.

Sicard e cols., em 1980, em estudo comparativo com um número muito pequeno de doentes (oito SPTX e 6 PTX + AE), não randomizado, não identificou diferença estatisticamente significativa entre a evolução do fósforo nos dois grupos. Porém, o fósforo do grupo SPTX caiu menos, de 5,8 +/- 1,8 para 5,5 +/- 1,1 mg/dL, sendo que, no grupo PTX + AE, a queda foi maior, de 5,4 +/- 1,0 para 4,7 +/- 0,6 mg/dL, novamente, sem significância²⁶.

Em trabalho prospectivo, randomizado, semelhante ao apresentado atualmente, porém com um número menor de doentes (20 SPTX + 20 PTX + AE) e foco em desfecho de recidiva e dependência de cálcio após o procedimento, Rothmund e cols., em 1991, puderam identificar que há mais recidiva no grupo SPTX, sendo dois doentes com operação de recidiva realizada e mais dois doentes com hipercalcemia no seguimento (ainda sem indicação de reexploração). Além disso, o cálcio sérico e a fosfatase alcalina se normalizaram, mais frequentemente, no grupo PTX + AE, quando comparado com o grupo SPTX ($p < 0,03$). Não foi possível comparar os níveis de PTH, pois vários ensaios com valores de normalidade diferentes foram utilizados durante os dois anos do estudo. Não houve recidivas no

grupo PTX + AE, nem houve necessidade de enxerto de paratireoide criopreservada em nenhum dos dois grupos²⁷.

Naquele mesmo estudo, ao comparar os três alvos pretendidos de comparação, normocalcemia, melhora dos sintomas clínicos e mudanças radiológicas, foi possível identificar que PTX + AE foi estatisticamente superior à SPTX em melhora do prurido ($p < 0,005$), fraqueza muscular ($p < 0,04$) e sinais radiológicos de osteopatia renal ($p < 0,05$)²⁷.

Já Takagi e cols., em trabalho publicado em 1984, remetem à mudança de conduta de SPTX para PTX + AE, pelo índice de recidivas e necessidade de reexploração do pescoço³⁵. Do grupo analisado de SPTX, com 20 doentes, comparados com 23 doentes submetidos a PTX + AE, não houve melhora clínica diferente após a operação, nem necessidade de enxerto de paratireoide criopreservada. Porém, a necessidade de suplemento de cálcio foi consideravelmente menor no grupo com SPTX, já que em 8/20 casos de SPTX e em 21/23 casos da PTX + AE o cálcio foi administrado.

Um caso de cada grupo apresentou recidiva, sendo cervical no grupo SPTX (reexploração com acesso lateral à Feind) e três procedimentos de retirada de enxerto em um único doente do grupo PTX + AE. Apesar de necessitarem três procedimentos com anestesia local, consideraram mais fácil a operação reexploratória da região do enxerto, no caso, antebraço³⁵.

Em um trabalho posterior, o mesmo grupo japonês de Takagi e cols., uma das maiores experiências mundiais em tratamento de HPT2, publica a adoção da PTX + AE como método a ser recomendado em seus doentes³⁶.

Zdon e cols., em 1984, relatam tratamento de HPT2 com SPTX em 11 doentes e consideram que a SPTX é o método de escolha do serviço, com melhoras clínicas e radiológicas em 80% dos doentes tratados pelo método³⁷. Johnson e cols. (1988), em análise de um grupo maior de doentes, consideram que a indicação da SPTX deva ser seletiva, já que os resultados foram insatisfatórios, principalmente nos casos com PTH inicial baixo e sem evidência à biopsia óssea de HPT severo³⁸.

Para comparar nosso estudo com os demais, além da diferença temporal significativa e mudança de conceitos do tratamento do HPT2, um

ponto importante é quanto de tecido remanescente é deixado em uma paratireoidectomia subtotal³⁹. No nosso método, optamos por manter o volume estimado de duas glândulas paratireoides normais. Porém, na literatura, o tamanho do coto é extremamente variável. O'Leary e White (1995) mantêm 30 a 40 mg de fragmento de uma glândula⁴⁰. Zdon e cols. (1984) consideram que o remanescente deve ter a dimensão de quatro milímetros, o que equivaleria, para eles, entre 50 e 60 mg de tecido paratireoideo³⁷. Welsh e cols. (1984) preferem calcular o coto como o tamanho de uma glândula paratireoide normal¹⁰. O uso de frações para considerar o tamanho do coto preservado é considerado pelo SCCP não ideal, já que há grande imprecisão, como as chamadas SPTX 7/8⁴¹, SPTX 3 3/4⁴² ou SPTX 3 1/2⁴³, já que há casos em que metade do tamanho da menor glândula doente de um paciente pode ser suficiente para perpetuar o quadro de HPT2 ou insuficiente para a necessidade de produção de PTH para um doente com HPT2. Rothmund e cols., em 1991, recomendam preservar de 60 a 80 mg de tecido no leito operatório de uma glândula com vascularização preservada, e o mesmo volume a ser implantado durante a PTX + AE. Mesmo com a mesma quantidade de tecido preservado ou implantado, identificaram dois casos com necessidade de reoperação na SPTX e não houve recidivas no grupo PTX + AE. Além disso, não houve necessidade de reenxerto de paratireoide criopreservada em nenhum dos dois grupos²⁷.

A viabilidade da irrigação foi considerada, por Zdon e cols. (1984), pela presença de sangramento na superfície de corte do coto. Porém, não descrevem quantos doentes não apresentavam esse sangramento³⁷. Já em 1971, Wilson e cols. chamavam atenção para a importância de, após selecionado e delimitado o coto, que a viabilidade desse deveria ser checada antes da retirada das demais glândulas⁴⁴. No presente estudo, tivemos um caso em que, após um hematoma com necessidade de reexploração precoce, houve a identificação da avulsão inadvertida do coto e optado por converter a operação em PTX + AE.

Com relação a recidivas, observamos três casos de reoperação entre os doentes de SPTX, mais dois doentes que estão com níveis de PTH elevados, ainda em seguimento e possível futura reexploração cervical. Essa incidência já demonstra que há maior risco de recidiva nesse grupo, com maior necessidade de reabordagens, porém, com controle aceitável dessas recidivas.

O'Leary e White (1995) descrevem 123 doentes operados em 25 anos, submetidos a SPTX. Ao compararem dois grupos distintos (doentes em que encontraram menos de quatro glândulas ou doentes nos quais encontraram quatro ou mais glândulas), identificaram que, no grupo SPTX em que não foram encontradas quatro glândulas, o índice de reoperação foi maior (14,3%) comparado ao do grupo SPTX com quatro ou mais glândulas (8,5%). As causas da reoperação são distintas nestes grupos. Dos 12 casos reoperados, quatro eram causados pelo coto preservado na SPTX e os demais casos, pela permanência de mais uma glândula, não identificada na operação inicial. Portanto, de 123 casos operados, 3,25% estavam relacionados, de fato, ao coto da SPTX⁴⁰.

Ao comparar SPTX com PTX + AE, Hellman e cols. (1989) relatam que o grupo de SPTX apresentou mais recidivas (11%) do que o grupo submetido a PTX + AE²⁴.

Alguns autores relatam que não apresentaram recidivas e, conseqüentemente, não necessitaram de reoperações cervicais³⁷. Outros, porém, relatam a necessidade de novas explorações do pescoço³⁸.

A reabordagem do pescoço após uma SPTX é uma das grandes preocupações do cirurgião de cabeça e pescoço, principalmente pelo risco de lesão do nervo laríngeo recorrente. Apesar de não descrito nos resultados, não tivemos nenhuma dificuldade maior em duas das reabordagens cervicais. Uma paciente apresentou maior dificuldade devido à fibrose, mas foi possível manter o nervo laríngeo inferior íntegro, com a realização de lobectomia tireoidea regrada, na reoperação. A dificuldade da intervenção será mais explorada no término do estudo, após recrutar todos

os doentes de cada um dos três grupos do trabalho maior, que compara SPTX com PTX + AE de 45 fragmentos ou PTX + AE de 90 fragmentos.

Carl Feind, em 1964, descreveu acesso para reexplorações cervicais para ressecção de adenomas, e, desde então, é conhecida e amplamente empregada pelos nossos especialistas. Esse acesso já havia sido descrito para correção de divertículo de Zenker. Na descrição, por uma via lateral do pescoço normalmente não manipulada em operações anteriores de paratireoidectomia, é possível acessar a loja visceral do pescoço, principalmente a região posterior ao lobo tireoideo de interesse, sem se deparar com tantos tecidos fibróticos de cicatrização. De 119 casos tratados por adenoma ou carcinoma de paratireoide em seu serviço, 12 necessitaram uma reexploração cervical, por operação prévia de tireoide com posterior surgimento de hipercalcemia, por SPTX, recidiva ou, até mesmo, por persistência da doença após exploração inicial sem sucesso. Três doentes já haviam sido operados no pescoço por duas vezes anteriormente. Fato também interessante nesse artigo é a citação do uso de deglutograma com bário como tática pré-operatória para localizar uma paratireoide, mediante identificação de compressão extrínseca pela glândula e consequente falha no contraste⁴⁵. Obviamente, tal método relaciona-se às limitações dos exames de imagem da época, amplamente superadas pela tomografia computadorizada, cintilografia e ressonância magnética.

Na descrição da técnica, Feind relata acesso por cervicotomia transversal convencional (normalmente com ressecção de uma cicatriz prévia da exploração inicial) e o acesso é realizado pelo espaço entre o músculo esternocleidomastoide e os pré-tireoidianos, sendo, inclusive, o músculo omohioide, seccionado. Então, ao acessar as artérias carótida e subclávia, o nervo laríngeo inferior é localizado em uma área sem manipulação, o que facilita sua identificação e posterior dissecação por uma área fibrótica⁴⁵.

Novamente, Feind relata que todos os três casos de reexploração cervical para reabordagem de recidivas após SPTX foram “excessivamente difíceis”⁴⁵.

Malmaeus e cols., em 1982, comparam dois métodos de operação por HPT2 ou hiperparatireoidismo terciário (HPT3): SPTX e PTX + AE em antebraço, sendo o primeiro grupo com 31 doentes e o segundo, 17²⁵. Apesar da melhora clínica após os procedimentos, não houve alteração da calcificação vascular após qualquer um dos procedimentos propostos. Eles consideram que o tratamento das recidivas (9%) foram mais facilmente controladas no grupo de PTX + AE.

Gagné e cols., em 1992, comparam retrospectivamente PTX + AE (27 casos) com SPTX (21 casos), e a evolução a curto e longo prazo após o procedimento. A curto prazo, o controle clínico pós-operatório foi considerado satisfatório em 95% de cada grupo, porém, somente 33% dos casos apresentavam níveis de PTH satisfatórios para a época (duas vezes o limite da normalidade = acima de 130 pg/mL) e 32% com níveis insuficientes (< 15 pg/mL), consistente com hipoparatireoidismo permanente. Duas recidivas ocorreram em 21 doentes submetidos a SPTX, e nenhum caso entre os 28 doentes submetidos a PTX + AE. Não foram observadas diferenças significativas na evolução a longo prazo dos dois grupos, com exceção do nível sérico de cálcio, que se mostrou menor no grupo SPTX, com $p=0,03^{23}$.

Quando falamos sobre o custo de um procedimento cirúrgico, muitas vezes alardeado como de alto valor, sempre há medicações associadas que prometem o controle das doenças a um custo menor. Porém, a PTX + AE ou SPTX apresenta custo baixo para a saúde coletiva, quando comparado com o tratamento clínico, que provavelmente será ministrado até o DRC receber um transplante renal, apresentar alguma complicação grave e falecer, ou indefinidamente.

Em 2013, em trabalho retrospectivo, Belozeroff e cols. (2013) comparam o custo médio entre tratamento clínico e cirúrgico de doentes com DRC. Ao analisarem os casos operados e os períodos de seis meses anteriores e posteriores ao procedimento em 151 doentes, houve aumento de uso de drogas antes e depois do procedimento (67% dos casos pré e 79% dos casos pós-procedimento). Porém, o custo mensal de todas as

drogas diminuiu de U\$ 486,00 para U\$ 226,00 ($p < 0,01$) e a principal causa foi a redução da necessidade de cinacalcet (de 34,8% para 11,6% dos casos). Boa parte do aumento do uso de medicamentos foi com o calcitriol (aumentou o uso de 11,6% para 59,1% dos casos, com $p < 0,01$)⁴⁶.

O número de consultas médicas pré-operatórias aumentou de 15 (em 6 meses) para 21 após procedimento, o que acarretou aumento do custo de U\$ 1531,00 para U\$ 1965,00, relacionados à assistência médica ($p = 0,08$). Todos sabemos que, nos primeiros meses após um procedimento de PTX, com a fome óssea ocasionada pela redução da massa de tecido paratireoideo hipertrofiado, há necessidade de um controle de cálcio mais apurado para os doentes. Com o passar do tempo, e, também, a depender do protocolo de seguimento e do custo do atendimento de cada serviço, esses valores podem ser totalmente diferentes. É importante ressaltar que dois autores têm vínculo com o laboratório produtor da medicação cinacalcet, que também custeou o estudo⁴⁶.

Um artifício utilizado pelos autores foi comparar o custo assistencial médico em seis meses, com o custo mensal em medicamentos. Ao multiplicar por seis o custo mensal de medicamentos, os valores seriam U\$ 2916,00 e U\$ 1356,00, respectivamente. Ou seja, o custo médico aumenta de U\$ 1531,00 para U\$ 1965,00 (aumento de U\$ 434,00), enquanto o custo em medicação após a operação reduziria U\$ 1560,00 (de U\$ 2916,00 para U\$ 1356,00). O procedimento traria um resultado positivo, a curto prazo, de quase U\$ 1100,00. Caso o doente seja mantido em tratamento clínico por um tempo maior, ou indefinidamente, com certeza, o serviço de saúde ou sistema público pagará mais com o tratamento clínico do que pela opção cirúrgica. Outro artifício é chamar atenção para o aumento da necessidade de calcitriol no pós-operatório. Apesar de reduzir um terço o uso de cinacalcet no pós-operatório e aumentar em cinco vezes a necessidade de calcitriol no mesmo período, pelo custo maior do cinacalcet, o custo em medicamentos reduziu mais de 50% após a operação⁴⁶.

Como parte dos doentes da SPTX apresentou recidiva e necessitou reexploração, parte apresentou níveis mais elevados de PTH após o

procedimento, e o fato mais interessante: parte apresentou níveis significativamente elevados de fósforo após o procedimento, paira dúvida com relação à continuidade do estudo comparativo de SPTX com PTX + AE. Porém, até o momento, não houve nenhuma dificuldade em tratar esses doentes, mesmo as recidivas, assim como a hiperfosfatemia. Houve necessidade de uso maior de renagel após a operação, entre os doentes de SPTX, conseqüente à necessidade de diminuir os níveis de fósforo. Talvez, possa haver necessidade de adequação do tamanho do coto preservado, sob risco de não atingir, em parte dos doentes, níveis satisfatórios de PTH.

Ainda não há disponibilidade ampla e sem limites de novas drogas, como o Mimpara, na realidade brasileira. Nenhum doente fez uso dessa medicação. Porém, em seguimento de longo prazo e liberação da droga, podemos identificar uso dessa medicação. Novas drogas podem reduzir as recidivas ou indicações de procedimentos cirúrgicos? E a que custo?

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitiram concluir que, comparada com a paratireoidectomia total com autoenxerto, a paratireoidectomia subtotal está associada a:

- a) níveis pós-operatórios mais elevados de paratormônio, 12 meses após o procedimento;
- b) níveis pós-operatórios mais elevados de fósforo sérico paratormônio a partir de 6 meses após o procedimento;
- c) maior número de reoperações por recidivas;
- d) semelhante número de paciente com necessidade de prescrição de cálcio e calcitriol no pós-operatório, e maior tendência à recomendação médica para uso de sevelamer.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate, and vitamin D *J Clin Invest*. 1995;96:1786-93.
2. Albright F, Baird PC, Cope O, Bloomberg E. Studies on the physiology of the parathyroid glands: renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci*. 1934;187:49-65.
3. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernández JM, Cusumano AM, Anção MS, Poblete H, Saldaña-Arévalo M, Espinosa NR, Centurión C, Castillo H, González F, Milanés CL, Infante M, Ariza M. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2521-7.
4. Noronha IL, Schor N, Coelho SN, Jorgetti V, Romão Jr. JE, Zatz R, Burdmann EA. Nephrology, dialysis and transplantation in Brazil. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2234-43.
5. Brasil. Ministério da Saúde / SE / Datasus. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS - SIA/SUS. D.22 Prevalência de pacientes em diálise (SUS). 2012. [citado 21 jan 2015]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d22.def>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de morbidade e fatores de risco. D.22 Prevalência de pacientes em diálise (SUS). 1999-2002. [citado 4 fev 2005]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2003/d22.def>.
7. Sociedade Brasileira de Urologia. Campanha nacional de prevenção de doença renal. [citado 6 out 2004]. Disponível em: <http://www.sbu.org.br/noticias01.asp?noticia=85>.
8. Montenegro FLM, Cordeiro AC. Cirurgia das glândulas paratireoides. *Rev Med*. 1997;76:266-73.
9. Montenegro FLM. *Paratireoidectomia total com ou sem autotransplante no tratamento do hiperparatireoidismo secundário* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.
10. Welsh CL, Taylor GW, Cattell WR, Baker LR. Parathyroid surgery in chronic renal failure: subtotal parathyroidectomy or autotransplantation? *Br J Surg*. 1984 Aug;71(8):591-2.

11. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO, Morris PJ. Total parathyroidectomy alone or with autograft for renal hyperparathyroidism? *Q J Med*. 1991;79:323-32.
12. Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H, Coles GA, Davies F, Woodhead JS. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1995; 130:643-8.
13. Dubost C, Drüeke T, Jeaneau PL, Zingraff J, Crosnier J. Secondary hyperparathyroidism: subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with parathyroid autotransplantation. *Nouv Presse Med*. 1980;9:2709-13.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int*. 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
15. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(Suppl 3):S1.
16. Stanbury SW, Lumb GA, Nicholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1960 Apr 9;1(7128):793-9.
17. Ogg CS. Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *Br Med J*. 1967 Nov11;4(5575):331-4.
18. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery*. 1975 Jul;78(1):34-44.
19. Magnabosco FF, Tavares MR, Montenegro FL. Tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário: Revisão sistematizada da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul; 58(5): 562-71.
20. Caliseo CT, Santos SR, Nascimento CP Jr, Arap SS, Brandão LG, Montenegro FL. Resultados funcionais do auto-implante de paratireoides em loja única no tratamento do hiperparatireoidismo secundário. *Rev Col Bras Cir*. 2011;38(2):85-9.
21. Ohe MN, Santos RO, das Neves MC, Carvalho AB, Kunii IS, Abrahão M, Cervantes O, Lazaretti-Castro M, Vieira JG. Autotransplant tissue selection without stereomicroscopy in parathyroidectomy for treatment hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(4):318-24.

22. Pitt SC, Panneerselvam R, Chen H, Sippel RS. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery*. 2009;146(6):1130-7.
23. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, Dubost C, Drüeke TB. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Oct;3(4):1008-17.
24. Hellman P, Akerström G, Ljunghall S, Rastad J. Surgical findings and results of subtotal and total parathyroidectomy in hypercalcemic patients with uremic hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand*. 1989 Nov-Dec;155(11-12):573-82.
25. Malmaeus J, Akerström G, Johansson H, Ljunghall S, Nilsson P, Selking O. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation to the forearm. *Acta Chir Scand*. 1982;148(3):229-38.
26. Sicard GA, Anderson CB, Hruska KA, Martin KJ, Etheredge EE. Parathormone levels after subtotal and total (autotransplantation) parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 1980 Dec;29(6):541-5.
27. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg*. 1991 Nov-Dec;15(6):745-50.
28. Nascimento Junior CP. Perfil funcional do auto-enxerto de tecido paratireoideo em pacientes submetidos à paratireoidectomia total por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.
29. Johnson JW, Wachman A, Katz AI, Bernstein DS, Hampers CL, Hattner RS, Wilson RE, Merrill JP. The effect of subtotal parathyroidectomy and renal transplantation on mineral balance and secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Metabolism*. 1971 May;20(5):487-500.
30. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998 Apr;31(4):607-17.

31. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jun;35(6):1226-37.
32. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.
33. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, Allison MA, Asplin J, Smits G, Hoofnagle AN, Kooienga L, Thadhani R, Mannstadt M, Wolf M, Chertow GM. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Aug;23(8):1407-15.
34. Figueiredo CP, Rajamannan NM, Lopes JB, Caparbo VF, Takayama L, Kuroishi ME, Oliveira IS, Menezes PR, Scazufca M, Bonfá E, Pereira RM. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Bone* 2013 Jan;52(1):354-9
35. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Kawai M, Kano T, Morimoto T. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*. 1984 Jul;200(1):18-23.
36. Takagi H, Tominaga Y, Tanaka Y, Uchida K, Orihara A, Yamada N, Kawai M, Hayashi S, Taira N, Kano T. Total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*. 1988 Nov;208(5):639-44.
37. Zdon MJ, Iliopoulos JI, Thomas JH, Pierce GE, Hermreck AS, Friesen SR. Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1984 Dec;96(6):1103-8
38. Johnson WJ, McCarthy JT, van Heerden JA, Sterioff S, Grant CS, Kao PC. Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Am J Med*. 1988 Jan;84(1):23-32.
39. Accetta P, Accetta I, Cruz EAS, Accetta AC, Bento EA, Aragão LA, Lugon JR. Paratireoidectomia subtotal no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2006; 28(2):65-71.
40. O'Leary DP, White HJO. Parathyroidectomy for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995 Mar;77(2):97-101.

41. Ball JH, Butkus DE, Madison DS. Effect of subtotal parathyroidectomy on dialysis dementia. *Nephron*.1977;18(3):151-5.
42. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med*.1968Sep 26;279(13):697-700.
43. Fries D, Feroldi J, Lesbros F, David M, Brunat N, Banssillon V, Saubier E, Traeger J. Hyperparathyroidisme secondaire au cours de l'insuffisance rénale chronique traité par parathyroidectomie subtotale: ultra structure des parathyroïdes. [Secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency treated by subtotal parathyroidectomy; ultra structure of the parathyroids]. *Rev Lyon Med*.1967Jan 15;16(1):1-12.
44. Wilson RE, Hampers CL, Bernstein DS, Johnson JW, Merrill JP. Subtotal parathyroidectomy in chronic renal failure: a seven-year experience in a dialysis and transplant program. *Ann Surg*. 1971 Oct; 174(4): 640-54.
45. Feind CR. Re-exploration for parathyroid adenoma. *Am J Surg*. 1964 Oct;108:543-6.
46. Belozeroff V, Cooper K, Hess G, Chang CL. Healthcare use and costs before and after parathyroidectomy in patients on dialysis. *BMC Health Serv Res*. 2013 Jul 2;13:248-54.