

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Curso de Pós-Graduação em Medicina - Nefrologia**

**Hiperparatireodismo Secundário –
Tratamento Cirúrgico e suas Implicações**

Alberto Salgueiro Molinari

Orientador : Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Medicina-Nefrologia, para obtenção de título de
Mestre em Medicina, em 22 de janeiro de 1998 e aprovada com
nota 10,0 com voto de louvor**

Ao meu pai, Alberto Molinari, que legou aos filhos o conceito de que *“nada d’aquilo que é humano nos pode ser indiferente”*

Ao Prof. Dr. George L. Irvin III, exemplo de cirurgião e mestre, pela amizade, e por ter plantado em mim a semente da pesquisa e da ciência.

Agradecimentos Especiais

À minha mulher Jussara, verdadeira coorientadora deste trabalho, pelo estímulo, entusiasmo e compreensão sempre constantes.

Aos meus filhos Carlos Alberto e Daniel, que tornam tudo possível, pelo tempo que lhes roubei.

Agradecimentos

Este trabalho é o resultado do esforço conjunto de várias pessoas e do apoio de algumas Instituições. A elas o meu agradecimento e, de modo especial :

ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, pelo estímulo, e confiança depositada em um cirurgião que se aventurou no estudo de uma patologia nem tão cirúrgica no nosso meio;

ao prof. Nivaldo Fonseca pelo auxílio e orientação no tratamento estatístico;

à Prof^a. Maria do Horto Soares Motta, pela revisão da linguagem e padronização do texto;

ao Dr. José Luiz Brum Rojas, pelo auxílio técnico preciso nos procedimentos cirúrgicos bem como na atenção aos cuidados gerais no pós-operatório desses pacientes;

ao Dr. Paulo Ernani Evangelista, pela precisão e metuculoso tratamento anestésico, durante os procedimentos cirúrgicos, e em especial pelo estímulo constante para a conclusão deste trabalho;

à minha mãe, Virginia, que pela ternura e dedicação aos filhos, se mantém participante da vida, com uma enorme carga afetiva;

à minha sogra, Alice, que emprestou energia e afeto à minha família, enquanto esteve entre nós;

aos Drs. Manuel José Pires dos Santos e Marisa Rodrigues dos Santos, pelo apoio afetivo e estímulo na realização deste trabalho;

aos colegas dos Serviços Clinirim e Prontorim, especialmente ao Dr. João Carlos Biernat, pela oportunidade de participar do tratamento desses pacientes, e pelo interesse que estes Serviços demonstram no manejo desta patologia;

aos Drs. Juarez Verba, Mauro Edelstein e Romeu Warcken, pela participação ativa e entusiasta no estudo de imagem e determinação dos

exames do Hormônio Paratireóideo, nos Serviços de Medicina Nuclear, Radiologia e Laboratório de Hormônios do Hospital Nossa Senhora da Conceição;

à Dra. Gloria Maria Furtado dos Reis, pelo auxílio na realização das biópsias ósseas;

à Dra. Vanda Jorgetti, que de longe estimulou este trabalho e processou a análise do tecido ósseo no Laboratório de Nutrição Humana e Doenças Metabólicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;

ao Hospital Nossa Senhora da Conceição, que possibilitou a um Cirurgião Geral se aventurar na área da pesquisa, financiou um Curso de Especialização em Cirurgia Endócrina no exterior e estimulou a criação de um centro de estudos das patologias das Glândulas Paratireóides no HNSC;

ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, que possibilitou a um ex-aluno completar este mestrado;

à Divisão de Cirurgia Endócrina do Departamento de Cirurgia da Universidade de Miami-USA, que possibilitou o acesso ao material bibliográfico, em especial o acervo histórico, que dá suporte a parte deste trabalho;

ao paciente renal crônico, um forte, o verdadeiro herói anônimo neste trabalho, que dia a dia luta pela vida tentando, com dignidade, exercer o seu papel na sociedade.

FICHA CATALOGRÁFICA

M722h Molinari, Alberto Salgueiro
 Hiperparatireoidismo secundário: tratamento cirúrgico e
 suas implicações / Alberto Salgueiro Molinari; orient. Carlos
 Eduardo Poli de Figueiredo. – Porto Alegre, PUCRS, 1997.
 102f. : il. gráf.tab.

 Tese (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do
 Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-
 Graduação em Medicina (Área de concentração:Nefrologia).

 1.Hiperparatireoidismo.2.Paratireoidectomia.3.Glândulas
 paratireóides.4.Insuficiência renal crônica. 5.Hemodiálise.
 6.Osteodistrofia renal.7.Cintilografia.8. Hormônios paratireói-
 deos.

 I.Figueiredo, Carlos Eduardo Poli de. II.Título.

C.D.D. 616.445

C.D.U. 616.447-089(043.3)

Bibliotecária responsável: Rosária Maria Lucia Prenna Geremia
CRB 10/1030

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Apresentação	17
1.2 - A Glândula Paratireóide	19
1.2.1 - Aspectos Históricos	19
1.2.2 - Embriologia	22
1.2.3 - Anatomia	23
1.2.4 - Histologia	25
1.2.5 - Metabolismo Mineral	26
1.2.6 - Hormônio Paratireóideo	28
1.4 - Hiperparatireoidismo	30
1.5 - Hiperparatireoidismo Secundário e Osteodistrofia Renal	31
1.4.1 - Prevenção e Tratamento Clínico	34
1.4.2 - Tratamento Cirúrgico	35

2 - OBJETIVOS	
2.1 - Gerais	39
2.2 - Específicos	39
3 - MATERIAL E MÉTODOS	
3.1 - Material	42
3.2 - Métodos	43
3.3 - Estudo Estatístico	50
3.3.1- Para a Prevalência e sua Análise	50
3.3.2- Para a Avaliação dos Resultados da Cirurgia	50
4 - RESULTADOS	
4.1 - Estudo da Prevalência	53
4.2 - Tratamento Cirúrgico	56
4.2.1 - Descrição da População	56
4.2.2 - Aspectos Clínicos	57
4.2.3 - Aspectos Laboratoriais	59
4.2.4 - Aspectos Radiológicos	63

4.2.5 - Aspectos Cintilográficos	66
4.2.6 - Aspectos Anatomopatológicos e Alumínio Sérico	69
4.2.7 - Aspectos da Viabilidade do Enxerto do Tecido Paratireóideo	72
5 - DISCUSSÃO	
5.1 - Estudo da Prevalência	75
5.2 - Tratamento Cirúrgico	78
6 - CONCLUSÕES	
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição da População e Amostra nas 15 Clínicas de Hemodiálise de Porto Alegre-RS	53
Tabela 2	Distribuição dos Pacientes nos Três Grupos de Valores do PTHi, Relacionados ao Tempo de Hemodiálise	54
Tabela 3	Relação dos Pacientes Submetidos a Paratireoidectomia Conforme Idade, Sexo, Tempo Conhecido de IRC e Tempo de Tratamento em Hemodiálise	56
Tabela 4	Distribuição e Frequência dos Sinais / Sintomas mais Comuns do Hiperparatireoidismo Secundário, nos 10 Pacientes Estudados	57
Tabela 5	Distribuição e Frequência dos Sintomas Manifestados antes e 2 Meses após a Cirurgia	58
Tabela 6	Número de Sintomas, por Paciente, antes e 2 Meses após a Cirurgia	58
Tabela 7	Resultado dos Exames de Laboratório antes e 2 Meses após a Cirurgia	59
Tabela 8	Valores do Íon Cálcio Sérico Total Corrigido antes e 2 Meses após a Cirurgia	60
Tabela 9	Valores do Íon Fósforo Sérico antes e 2 Meses após a Cirurgia	60
Tabela 10	Valores da Albumina Sérica antes e 2 Meses após a Cirurgia	61
Tabela 11	Valores da Fosfatase Alcalina Sérica antes e 2 Meses após a Cirurgia	61
Tabela 12	Resultado do Produto Cálcio-Fósforo antes e 2 Meses após a Cirurgia	62

Tabela 13	Resultado da Determinação do PTHi Sérico antes e 2 Meses após a Cirurgia	63
Tabela 14	Descrição do Estudo Radiológico dos Ossos do Crânio, Clavícula, Arcos Costais e Mãos e a Classificação de Owen para os Ossos das Mãos, antes e 2 Meses após a Cirurgia	64
Tabela 15	Presença de Lesões Patológicas ao raio X, nos 4 Segmentos Ósseos Estudados, antes e após a Cirurgia	65
Tabela 16	Resultado da Classificação de Owen para o Estudo Radiológico dos Ossos das Mãos, antes e após a Cirurgia	66
Tabela 17	Número de Glândulas Paratireóides Localizadas ao Estudo Cintilográfico e Grau de Hiperfixação do Radiotraçador no Tecido Ósseo ao Estudo Cintilográfico do Esqueleto, antes da Cirurgia	67
Tabela 18	Descrição da Avaliação Cintilográfica Comparativa do Grau de Hiperfixação dos Ossos do Esqueleto antes e 2 Meses após a Cirurgia e o Resultado do Índice Numérico da Redução da Intensidade de Hiperfixação após a Cirurgia	68
Tabela 19	Resultado da Determinação do Alumínio Sérico e do Diagnóstico do Estudo da Mineralização da Biópsia Óssea Realizados antes da Cirurgia	70
Tabela 20	Número de Glândulas Paratireóides Identificadas pelo Exame de Congelação Transoperatório e a Avaliação Histológica Definitiva dos Tecidos Ressecados	71

Tabela 21	Número de Glândulas Definidas como Paratireóide pelo Exame Anatomopatológico de Congelação no Transoperatório e o Número Final de Glândulas Ressecadas, Definidas pelo Exame Permanente à Parafina	72
Tabela 22	Resultado da Determinação do PTHi Sérico nos dois Braços, 2 Meses após a Cirurgia, com a Finalidade de Avaliar a Viabilidade do Enxerto	73
Tabela 23	Secreção do PTHi no Pós-Operatório, Relacionado ao Acerto ou Erro de Identificação do Tecido Paratireóideo pelo Exame de Congelação no Transoperatório	73

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Distribuição dos 95 valores do PTHi em relação ao tempo de hemodiálise. Houve uma correlação positiva entre o tempo de hemodiálise e os níveis de PTHi dosados. Os níveis de PTHi encontrados ficaram compreendidos entre <math><10\text{pg/ml}</math> (indetectável) e 1629pg/ml, com a média de 331,7pg/ml ($r=0,3835$; $p<0,0001$) 55
- Figura 2** Prevalência do hiperparatireoidismo secundário na cidade de Porto Alegre, na população de renais crônicos em hemodiálise 76
- Figura 3A e 3B** Mostram a prevalência do hiperparatireoidismo secundário à IRC, em relação ao tempo de hemodiálise, em anos. A Fig 3A mostra essa relação com os 95 casos de PTHi dosados; na Fig. 3B foram acrescentados os 5 pacientes, já operados anteriormente 77
- Figura 4** Efeito da paratireoidectomia nos sintomas manifestados pelos pacientes. A média das diferenças é de $2,7\pm 1,42$ para um $p < 0,0002$ 81
- Figura 5** Representa as médias e o desvio padrão do cálcio, do fósforo e da albumina, antes e 2 meses após a cirurgia, mostrando uma significativa diferença nos dois momentos: para o cálcio um $p<0,0034$, para o fósforo um $p<0,00003$ e para a albumina um $p<0,0479$ 82

Figura 6 Representa os níveis da fosfatase alcalina e do produto cálcio X fósforo, antes e 2 meses após a cirurgia, revelando uma importante diferença entre os níveis nos dois momentos, indicativo de mudança do metabolismo ósseo após a cirurgia; para a fosfatase alcalina um $p < 0,000038$ e para o produto cálcio X fósforo um $p < 0,00002$

84

Figura 7 Efeito da paratireoidectomia na secreção do hormônio paratireóideo. Comparação entre os valores séricos do PTHi antes e 2 meses após a cirurgia, caso a caso. O resultado do PTHi do pós-operatório é produto do tecido paratireóideo remanescente ou do tecido enxertado.

85

1 – INTRODUÇÃO

1- INTRODUÇÃO

1.1 - Apresentação

Os métodos atuais de substituição da função renal, diálise e transplante, ao propiciarem aumento da sobrevida dos doentes em estágio final de insuficiência renal crônica(IRC), têm favorecido o surgimento de uma variedade de outras complicações.

Com a progressão da insuficiência renal, o metabolismo ósseo normal é rompido, resultando em alterações na microestrutura do tecido ósseo, denominada, genericamente, de osteodistrofia renal⁽¹⁾.

A osteodistrofia renal, presente na maioria dos doentes com IRC, não é uma doença metabólica uniforme e inclui todas as alterações esqueléticas que ocorrem na uremia⁽²⁾. Ela se desenvolve desde os estágios iniciais da IRC, sendo que 40% dos pacientes submetidos a hemodiálise, apresentam, ao final de um ano, algum sintoma de osteodistrofia renal⁽³⁾.

Até a década de 80, consideravam-se como principais componentes da osteodistrofia renal o hiperparatireoidismo e a osteomalacia, doença óssea adinâmica causada pelo alumínio⁽⁴⁾. A osteoesclerose e a osteoporose, embora menos freqüentes, completavam o conjunto de patologias que compunha a osteodistrofia renal⁽⁵⁾.

Publicações recentes^(6,7) tem demonstrado que a doença óssea adinâmica é cada vez menos desencadeada pelo alumínio do que por outras causas. Enquanto a doença óssea leve (*mild lesion*), o hiperparatireoidismo e a doença óssea adinâmica não relacionada ao alumínio predominam, a osteodistrofia urêmica mista e a osteomalacia são encontradas menos freqüentemente⁽⁷⁾.

A doença óssea leve, a doença óssea adinâmica não relacionada ao alumínio e o hiperparatireoidismo estão diretamente

relacionados ao grau de secreção do hormônio paratireóideo(PTH)⁽⁷⁾. A lesão adinâmica é usualmente encontrada quando níveis séricos do hormônio paratireóideo, molécula intacta(PTHi), estão suprimidos ou encontram-se abaixo de 100pg/ml. Quando os níveis de PTHi estão entre 100 e 300 pg/ml as lesões ósseas do tipo leve são mais freqüentes. Em pacientes cujos níveis de PTHi estão acima de 300 pg/ml, a lesão mais encontrada é a osteíte fibrosa⁽⁸⁾, que é a lesão histológica característica da osteodistrofia renal, conseqüente ao hiperparatireoidismo secundário^(1,5,9,10).

Quase todos os pacientes em estágio final de insuficiência renal apresentam algum grau de hiperparatireoidismo, demonstrado por biópsia óssea ou pela elevação dos níveis séricos de PTHi^(11,12).

O hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica é freqüente nos pacientes em programa regular de hemodiálise, e responsável por patologia óssea severa de alta morbidade, causando fraqueza muscular, debilidade, dor esquelética incapacitante, fraturas patológicas, deformidades esqueléticas e até morte^(1,5,13).

Mesmo com o controle rigoroso do processo dialítico e com a observação de medidas profiláticas, como o uso do calcitriol e sais de cálcio, a prevalência do hiperparatireoidismo pode variar de 2% a 50% em pacientes assintomáticos^(9,14,15,16). Utilizando a biópsia óssea para avaliar osteodistrofia em pacientes submetidos a hemodiálise, a prevalência do hiperparatireoidismo secundário chega a 75%^(9,16,17).

Embora medidas para o controle dos íons envolvidos nesse processo tenham sido desenvolvidas, estudos mostram que, com o passar dos anos do tratamento dialítico, a indicação de tratamento cirúrgico aumenta. A Associação Européia de Diálise e Transplantes constatou que o número de paratireoidectomias, em pacientes em hemodiálise, foi de 45 por 1.000, variando de 8 por 1.000 em pacientes em tratamento por menos de dois anos, até 159 por 1.000 em pacientes em hemodiálise por mais de 10 anos⁽⁹⁾. Na série de Ritz e cols.⁽¹⁸⁾, a paratireoidectomia foi realizada em 40% dos casos dialisados por quinze anos.

Em julho de 1993, havia 791 pacientes cadastrados na Coordenadoria de Diálises e Transplantes da Secretaria de Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul, distribuídos entre 15 serviços de nefrologia-hemodiálise de Porto Alegre. Dados mais otimistas da literatura indicam que pelo menos 10% desses doentes têm indicação de tratamento cirúrgico para o hiperparatireoidismo⁽¹⁴⁾. Entretanto, até recentemente, não havia estudos de prevalência dessa enfermidade em nosso meio, nem qualquer avaliação do impacto da ressecção das paratireóides hiperfuncionantes no curso clínico da doença. Possivelmente, essa ausência se devia à dificuldade de acesso aos exames específicos para a confirmação diagnóstica de hiperparatireoidismo, uma vez que apenas a partir de 1992 a determinação do PTHi começou a ser realizada em Porto Alegre.

1.2 - A Glândula Paratireóide

1.2.1 - Aspectos Históricos

As glândulas paratireóides foram observadas, pela primeira vez, em 1852, por Richard Owen^(19,20) em rinocerontes indianos. Em 1878, o sueco Ivar Sandström⁽²¹⁾ descobriu as paratireóides em cães, descrevendo, posteriormente, glândulas similares em outros animais e no homem. Dois anos mais tarde, completou o estudo microscópico das glândulas paratireóides. Relatou que, enquanto o boi, o gato e o cavalo apresentavam somente uma glândula atrás de cada lobo da tireóide, o homem tinha duas glândulas que, embora se localizassem adjacentes ou envolvidas no tecido conetivo da tireóide, tinham um parênquima mais vascular e histologicamente diferente. Como encontrou tecido coloidal contendo folículos espalhados em torno das glândulas e considerando sua localização, denominou-as paratireóides, sugerindo ser uma forma de tecido tireoideano embrionário. O manuscrito de Sandström, entretanto, permaneceu praticamente desconhecido por ter sido escrito em sueco, linguagem pouco familiar para a maioria dos estudiosos. Em 1880, Walter Berger⁽²²⁾ resgatou-o do provável

anonimato, publicando uma versão sumarizada em periódico alemão conhecido.

Em 1891, Gley⁽²³⁾ descreveu, em coelhos, uma estrutura muito pequena, semelhante a uma glândula, atrás de cada lobo da tireóide, cuja remoção causava tetania e morte do animal. Estava convencido de ter feito uma descoberta anatômica original até que encontrou o sumário de Berger. Posteriormente, reoperando coelhos, meses após a tireoidectomia, comprovou que as glândulas paratireóides não haviam aumentado de tamanho nem se transformado em tecido tireóideo, contradizendo a idéia de Sandström de que essas glândulas representariam tecido tireóideo embrionário⁽²⁴⁾.

Ainda no mesmo ano, Friedrich von Recklinghausen⁽²⁵⁾, descrevendo os achados de 16 casos de doença óssea, vistos no Instituto de Patologia de Estrasburgo, relatou o caso de um paciente do sexo masculino, com 40 anos de idade, com doença óssea severa, incapacitado por inúmeras fraturas, dor óssea, deformidade esquelética e progressivo emagrecimento, cuja autópsia demonstrou fibrose medular generalizada, cistos ósseos, tumor de células gigantes - "tumor marrom" - e presença de uma glândula linfática de cor marrom-avermelhada junto ao lobo esquerdo da tireóide. Certamente, essa seria a primeira descrição de um adenoma de paratireóide^(apud 26).

A associação entre neoplasia de paratireóide e doença óssea foi descrita, pela primeira vez, em 1904, por Askanazy⁽²⁷⁾, ao estudar uma paciente do sexo feminino com dor nas extremidades e fraturas espontâneas. A autópsia revelaria osteíte fibrosa cística generalizada e um incidental tumor lateral da glândula tireóide.

Em 1906, Jacob Erdheim⁽²⁸⁾ estudou a função das paratireóides em roedores. Observou que, após sua remoção, seguiam-se tetania e destruição dos dentes pelo desaparecimento do esmalte dentário, rico em cálcio. Certo de que o metabolismo do cálcio estava relacionado às paratireóides, Erdheim começou a examinar pacientes que morriam de osteomalacia, observando, nesses doentes, paratireóides aumentadas de tamanho.

Em 1909, Mac Callum e Voegtlin⁽²⁹⁾ observaram que ocorria hipocalcemia severa em animais paratireoidectomizados nos quais a tetania poderia ser controlada com a infusão de sais de cálcio.

Em 1914, Erdheim⁽³⁰⁾ descreveu que o aumento das glândulas paratireóides era uma conseqüência da enfermidade óssea sem o qual a doença seria pior. Essa afirmação foi largamente aceita, pois se tratava de um patologista de grande reputação. Um ano depois, na mesma Sociedade Médica de Viena, Schlagenhauser⁽³¹⁾ relatou 2 casos de osteíte fibrosa cística nos quais foram encontrados adenomas de paratireóide. Entendia que o tumor era causa e não conseqüência da doença. Toda a audiência desacreditou-o, preferindo a hipótese postulada por Erdheim. Somente 10 anos mais tarde, os achados de Schlagenhauser foram confirmados⁽³²⁾.

Em 1925, Felix Mandl⁽³²⁾ realizou a primeira paratireoidectomia. O paciente, de nome Albert, havia desenvolvido, nos últimos cinco anos, dor óssea progressiva e fraqueza de extremidades inferiores, o que o tornara incapacitado para qualquer atividade. Foi hospitalizado em Viena com hipercalcemia, hipercalciúria, alterações ósseas características de doença de von Recklinghausen e fratura espontânea da perna esquerda. Em 30 de agosto de 1925, como todas as medidas terapêuticas haviam falhado, Mandl explorou a região cervical do paciente, removendo um tumor do tamanho de uma amêndoa, localizado atrás do lobo esquerdo da tireóide. No pós-operatório, o sedimento urinário branco rapidamente sumiu, a dor óssea gradualmente desapareceu e o paciente ganhou peso, liberando-se das muletas. O exame radiológico mostrou áreas de calcificação onde antes havia áreas císticas. Confirmou-se, portanto, a teoria de Schlagenhauser, segundo a qual o adenoma das paratireóides era uma entidade patológica que causava descalcificação do esqueleto e outras conseqüências metabólicas e não um processo compensador. No mesmo ano, Collip⁽³³⁾ isolou o hormônio paratireóideo e mostrou que, em excesso, causava aumento do cálcio sérico.

A primeira cirurgia de paratireóide nos Estados Unidos foi realizada em 1926 no *Massachusetts General Hospital*, em um marinheiro mercante, capitão Charles Martell. O paciente apresentava deformidades e dores ósseas severas, hipercalcemia e hipercalciúria.

Sua região cervical foi explorada seis vezes sem sucesso e somente na sétima cirurgia, em 1932, por esternotomia, foi encontrado um adenoma de paratireóide do tamanho de uma ervilha, no mediastino superior. Martell morreu no pós-operatório, e a autópsia revelou doença de von Recklinghausen exuberante. A primeira paratireoidectomia realizada nos Estados Unidos, com sucesso, foi feita em *St. Louis*, no *Barnes Hospital*, por Barr, Bulger e Dixon, os quais propuseram o termo hiperparatireoidismo^(apud 20).

Em 1959, o hormônio paratireóideo foi isolado e purificado por Ramussen e Craig⁽³⁴⁾ e por Aurbach⁽³⁵⁾. Em 1963, Berson e cols.⁽³⁶⁾ desenvolveram um ensaio imunorreativo para a determinação do hormônio.

1.2.2 - Embriologia

As glândulas paratireóides são originadas do folheto endodérmico, surgindo como uma proliferação da extremidade dorsal das terceira e quarta bolsas faringeanas. A paratireóide superior origina-se da extremidade dorsal da quarta bolsa, associada aos complexos laterais da glândula tireóide. A paratireóide inferior tem origem na terceira bolsa, junto ao timo, e com ele migra em direção ao mediastino superior onde normalmente se localiza num espaço compreendido entre o pólo inferior da tireóide e o próprio timo. Essa migração é tão variável que as paratireóides inferiores podem ser encontradas desde o plano superior da tireóide até a cavidade torácica, envolvida pelo timo ou por restos embrionários deste. A porção ventral da quarta bolsa é o último arco branquial, o qual é incorporado aos tecidos tireoideanos, originando as células parafoliculares ou células C da tireóide. Essa relação de origem é confirmada pelo fato de as glândulas paratireóides e as células C produzirem substâncias humorais, hormônio paratireóideo e calcitonina, responsáveis pela homeostasia do cálcio⁽³⁷⁾.

Embora a origem endodérmica das glândulas paratireóides esteja consagrada, há autores que demonstram serem elas provenientes do ectoderma em escalas filogeneticamente inferiores em outras espécies animais, nas quais se observa uma relação entre a presença de marcadores neuroendócrinos específicos e células principais da paratireóide. Este último conceito facilita o entendimento da patologia da glândula paratireóide e sua relação com as neoplasias endócrinas múltiplas (NEM I e NEM II) ⁽³⁸⁾.

1.2.3 - Anatomia

Vários estudos de autópsia revelaram a significativa variedade do número de glândulas paratireóides encontradas no homem ^(39,40). Gilmour ⁽⁴¹⁾, em 527 autópsias, encontrou 4 glândulas em 80% das vezes, 3 em 13% e 5 em 6%. Na série de Alverdy ⁽⁴²⁾, de 354 autópsias, em 90,6% das vezes havia 4 glândulas, em 5,1% 3 glândulas e em 3,7% das vezes 5 glândulas. Embora seja bastante incomum o achado de menos de 3 ou mais de 5 glândulas, em uma série de 880 paratireoidectomias realizadas junto ao Departamento de Cirurgia da Universidade de Miami, há o caso de um paciente com 8 paratireóides (comunicação pessoal do Prof. George L. Irvin, *University of Miami-USA*. Dado não publicado).

As glândulas paratireóides superiores são encontradas, na maior parte das vezes, envoltas em tecido graxo, na superfície posterior da porção média da tireóide, junto ao ponto no qual a artéria tireóidea inferior penetra na glândula tireóide, junto ao cruzamento do nervo laríngeo recorrente. As paratireóides inferiores são mais ventrais que as superiores e normalmente se localizam próximo ao pólo inferior da tireóide junto ao tecido transicional tireoidiano. As glândulas paratireóides inferiores percorrem um trajeto maior junto com o timo, desde a sua fase embriológica. Por essa razão, sua localização varia bastante: 20% das vezes, podem ser localizadas envolvidas pelo timo, no interior do pólo inferior da tireóide, junto à bainha carotídea, ou

podem até ser encontradas profundamente imersas no mediastino^(9,14,39,40).

Em série de 29 paratireoidectomias totais por hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, encontramos 107 glândulas paratireóides, sendo que, em 27 casos, as glândulas superiores estavam adjacentes ao cruzamento do nervo laríngeo recorrente e à artéria tireóidea inferior e, em 2 casos, encontravam-se em localização retroesofagiana. As glândulas paratireóides inferiores foram encontradas em 85% das vezes no espaço compreendido entre o pólo inferior da tireóide e o timo e, em 15%, estavam imersas no tecido tímico, no mediastino anterior⁽⁴³⁾.

A cor das glândulas paratireóides varia com a quantidade de estroma graxo, o qual aumenta com a idade. Em idosos, a quantidade de tecido graxo encontrado gira em torno de 30%, o que resulta em uma coloração castanho-amarelada característica. As glândulas paratireóides normais têm até 6 x 3 x 2 mm de tamanho, estando normalmente envoltas ou circunjacentes ao tecido graxo. A massa total das glândulas varia de 90 a 200mg, sendo que cada uma usualmente tem de 35 a 40mg. Sua coloração parda contrasta com o brilho característico do tecido gorduroso. Elas se distinguem dos linfonodos e da tireóide por serem mais macias e translúcidas⁽⁴⁰⁾.

São normalmente vascularizadas por um ramo da artéria tireóidea inferior, embora também possam ser supridas pela artéria tireóidea superior, por ramos anastomóticos entre as artérias inferior e superior da tireóide, entre a artéria tireóidea inferior e as artérias faríngeas, laringeais, traqueais, esofageais e brônquicas. As glândulas mediastinais podem ter seu suprimento sangüíneo derivado de ramos da mamária interna^(42,44). Muitos autores sugerem que cada paratireóide tem uma simples artéria, mas Nobori e cols.⁽⁴⁴⁾ comprovaram que freqüentemente elas são supridas por duas ou mais artérias diferentes. A drenagem venosa das paratireóides é feita pelas veias tireóideas superior, média e inferior.

1.2.4 - Histologia

O parênquima paratireóideo é envolvido por uma fina cápsula fibrosa, sendo constituído por dois principais tipos de células epiteliais - células principais e células oxifílicas - e um estroma composto quase que exclusivamente por adipócitos^(38,40). Na criança, o parênquima glandular é composto de células epiteliais uniformemente distribuídas em um estroma vascular que contém pouquíssima quantidade de tecido graxo. Após a puberdade, o estroma, que passa a conter mais tecido adiposo, aumenta progressivamente até a velhice, podendo alcançar até 50% da quantidade total da glândula, embora essa proporção seja muito variável. Dufour e Wilkerson⁽⁴⁵⁾ demonstraram que, em muitas pessoas idosas, essa relação pode ser inferior a 10%, dificultando o diagnóstico histológico de hiperplasia, nos casos de glândulas discretamente aumentadas de tamanho.

As células principais e as células oxifílicas estão organizadas em formações trabeculares ou em ilhas. Na infância, as glândulas são compostas quase que inteiramente por células principais. As células principais são arredondadas ou poligonais, com 6µ a 10µ de diâmetro, com um núcleo picnótico. Elas se dividem em células com citoplasma carregado de glicogênio e pouco visíveis, e células com citoplasma fortemente corado, que, embora em menor quantidade, são responsáveis pela síntese e secreção do PTH^(38,40,45).

O adenoma é a mais freqüente lesão encontrada nas glândulas paratireóides. A real proporção entre adenoma e hiperplasia, no hiperparatireoidismo primário, varia muito, de acordo com o critério histológico adotado^(45,46). Um adenoma pode apresentar-se como um nódulo compacto, com ausência quase total de tecido graxo, como múltiplos nódulos compactos, sem a presença de tecido glandular normal, ou como um simples aumento difuso da glândula, com algum estroma fibroso ou tecido graxo residual.

A hiperplasia das células principais da glândula paratireóide, ocorre principalmente no hiperparatireoidismo secundário dos pacientes renais crônicos, ou em alguns casos de hiperparatireoidismo primário por mecanismo ainda não bem conhecido. Normalmente envolve as quatro

glândulas e se caracteriza por uma substituição quase que completa do estroma graxo por hiperplasia das células principais, em arranjos acinares, dispostos em nódulos de vários tamanhos e com fibrose e calcificações em muitos casos^(38,40).

Determinar se as glândulas aumentadas de tamanho são adenomas ou hiperplasia ainda é matéria de muita discussão. Nem os estudos de Irvin e Bagwell⁽⁴⁶⁾, por citometria de fluxo, tentando relacionar padrão do DNA na diferenciação entre adenoma e hiperplasia, nem os mais apurados estudos de microscopia conseguiram com certeza afirmar a diferença. O possível estabelecimento da policlonalidade na hiperplasia das glândulas paratireóides foi colocado em dúvida pelo recente trabalho de Arnold e cols.⁽⁴⁷⁾. Ainda hoje, os próprios patologistas preferem, como regra prática, afirmar que o envolvimento de duas ou mais glândulas, num paciente com hiperparatireoidismo primário, indica a presença de hiperplasia. Por outro lado, quando somente uma glândula está comprometida, trata-se de um adenoma⁽⁴⁰⁾. Macro ou microscopicamente, uma única glândula com hiperplasia das células principais não pode ser diferenciada de um adenoma⁽⁴⁰⁾.

1.2.5 - Metabolismo Mineral

O cálcio é o quinto elemento mais abundante no organismo, constituindo cerca de 2% do peso total de um adulto. Sua maior concentração ocorre no tecido ósseo⁽¹⁰⁾. O cálcio tem importantes papéis fisiológicos, muitos dos quais não bem compreendidos. Influencia a excitabilidade e a liberação de neurotransmissores para a integridade funcional do tecido muscular e nervoso, sendo indispensável para a contração muscular, função cardíaca, manutenção da permeabilidade celular e coagulação sanguínea⁽⁴⁸⁾. A dieta diária básica contém de 500 a 1.500mg de cálcio, que é absorvido no intestino delgado por transporte ativo e difusão facilitada⁽⁴⁹⁾.

Para exercer tais papéis, o cálcio deve estar disponível nos tecidos em concentrações apropriadas. Como para outros componentes do organismo, há um sistema endócrino que controla a concentração plasmática do cálcio. Esse sistema controla sua absorção no intestino, sua excreção pelo rim e sua deposição ou retirada do esqueleto, o qual é o grande depósito de estocagem desse íon no organismo⁽⁵⁰⁾.

Os três principais fatores endócrinos que controlam esse metabolismo são o hormônio paratireóide, a calcitonina e a vitamina D⁽⁴⁸⁾.

O PTH é secretado pelas células principais da paratireóide e promove a transferência do cálcio para o espaço extracelular pela mobilização do cálcio ósseo. Estimula a formação do 1,25-diidroxicolecalciferol no rim e, indiretamente, provoca aumento da absorção do cálcio e fosfatos no intestino, bem como a reabsorção dessas substâncias pelo rim. A concentração total do cálcio no sangue é aproximadamente duas vezes a do líquido intersticial por estar ligado à albumina e a outras proteínas circulantes^(48,49,50).

Quando a concentração do cálcio é baixa, a excitabilidade elétrica da membrana celular aumenta, podendo resultar em contração involuntária dos músculos esqueléticos. Quando a concentração do cálcio sérico está aumentada, o cálcio pode depositar-se nos tecidos porque sua solubilidade é baixa. No rim, podem formar-se cálculos e ocorrer dano do parênquima, levando até à insuficiência renal. Com prolongada hipercalcemia, calcificações metastáticas ocorrem nas paredes arteriais, alveólos pulmonares e mucosa gástrica^(51,52).

O metabolismo do fósforo está diretamente ligado ao balanço do cálcio. O íon fosfato é predominantemente um ânion intracelular. Do fósforo orgânico total, 80% estão estocados no esqueleto e menos de 0,1% no espaço extracelular. O fosfato é absorvido com o cálcio no intestino e liberado do osso por reabsorção ativa. A excreção do fosfato depende da filtração glomerular e do nível do PTH⁽⁴⁹⁾.

A retenção de fosfato levando à hiperfosfatemia é uma das alterações metabólicas mais precoces da insuficiência renal. A

hiperfosfatemia, conseqüentemente, determina hipocalcemia pela formação de complexos cálcio-fosfato, responsáveis pelo hiperparatireoidismo compensatório^(5,48,53,54). De acordo com a teoria *trade-off* de Slatopolsky e Bricker, o hiperparatireoidismo é uma conseqüência inevitável da retenção de fosfatos⁽⁷⁾.

1.2.6 - Hormônio Paratireóideo

O hormônio paratireóideo é produzido e secretado nas células principais das glândulas paratireóides. Como muitos peptídeos, é primeiramente sintetizado como uma molécula precursora, hormônio pré-paratireóideo(preproPTH), que é o produto inicial sintetizado nos ribossomas do retículo endotelial rugoso das células principais. Composto por 125 aminoácidos, em menos de 1 minuto após sua síntese, é convertido no precursor intermediário, o paratireóideo (proPTH) constituído por uma cadeia de 90 aminoácidos. O proPTH sofre a ação de enzimas no interior do aparelho de Golgi que o transforma no produto ativo final de PTH com 84 aminoácidos. O PTH ativo é acondicionado em agregados macromoleculares no aparelho de Golgi para estocagem nas células principais⁽⁵⁵⁾.

Embora a principal forma ativa do PTH secretado pelas células principais seja a cadeia de 84 aminoácidos (peso molecular 9.500), a molécula é rapidamente clivada nos fragmentos amino e carboxiterminal na circulação periférica e principalmente no fígado. O fragmento biologicamente ativo do PTH é a região N-terminal(1-34), tendo uma meia-vida muito curta. O fragmento C-terminal(34-84) e a fração m-terminal *middle region*(44-68) não são biologicamente ativos e sua depuração depende da filtração glomerular, resultando em uma meia-vida mais longa do que a da porção ativa do hormônio^(56,57).

Foram desenvolvidos radioimunoensaios para a determinação dos C-terminal, m-terminal, N-terminal e para a molécula intacta(PTHi). A imuno-heterogeneidade devida aos múltiplos fragmentos do PTH em circulação causou alguns problemas para a

correta avaliação da função do tecido paratireóideo. A determinação do PTHi tem sido a mais fidedigna para a avaliação da função glandular, principalmente em pacientes com função renal comprometida, quando as porções C-terminal e m-terminal tendem a acumular-se na circulação⁽⁵⁸⁾. O fragmento amino-terminal é de difícil determinação e pouca sensibilidade, porque sua meia-vida é muito curta e seus valores séricos, quando detectados, são muito baixos⁽⁵⁵⁾. O PTHi é também mais sensível para determinar baixos valores de hormônio circulante na diferenciação de hipoparatiroidismo de outras causas de hipocalcemia. Atualmente, conta-se com a determinação da molécula intacta do PTH por imunoquimioluminescência(ICMA) que tem sensibilidade similar a do radioimunoensaio⁽⁵⁹⁾.

O controle da secreção do hormônio paratireóideo é determinado pela concentração do cálcio sérico. Após infusão intravenosa de cálcio, há uma rápida e pronunciada redução dos níveis de hormônio paratireóideo circulante. Inversamente, se o cálcio sérico for diminuído pela administração de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), há um brusco e substancial aumento do hormônio circulante⁽⁵⁷⁾.

Por outro lado, o PTH, por um mecanismo de *feed back*, também tem uma ação reguladora na liberação do cálcio⁽¹⁰⁾. A principal ação do PTH na regulação do cálcio sérico se dá pela estimulação de sua reabsorção pelo rim, pela indução da liberação tubular renal da 25-OH-D-1- α hidroxilase, que catalisa a síntese do 1,25-diidroxicolecalciferol, a vitamina D ativa, e, principalmente, pela liberação do cálcio ósseo^(48,49,55).

Embora o cálcio seja o principal regulador da liberação do PTH, há outros fatores que também a influenciam, como o lítio, as catecolaminas, a histamina, o estradiol e a 1,25-diidroxicolecalciferol⁽⁴⁸⁾.

1.3 - Hiperparatiroidismo

O hiperparatiroidismo resulta do aumento inapropriado da secreção do PTH. Pode ser causado por um tumor único, múltiplo ou por hiperplasia das glândulas paratireóides. Essa enfermidade, até

poucos anos, era considerada uma raridade, sendo diagnosticada em pacientes com severa doença óssea ou quando ocorria como uma complicação de pacientes com insuficiência renal crônica⁽⁴³⁾.

No hiperparatireoidismo primário ou esporádico, o aumento da secreção é causado por uma alteração na glândula paratireóidea, de etiologia desconhecida, levando à hipercalcemia. Quando há uma condição extraglandular, como insuficiência renal crônica, a hipocalcemia resultante leva, secundariamente, a uma hiperfunção das glândulas paratireóides, isto é, hiperparatireoidismo secundário⁽³⁹⁾.

Assim como outros tumores endócrinos, a hiperatividade das glândulas paratireóides é reconhecida e diagnosticada mais pelos efeitos secundários ao excesso do hormônio do que pelos efeitos locais que o aumento da glândula possa causar^(9,39,40).

A etiologia do hiperparatireoidismo primário é desconhecida e provavelmente está relacionada à forma de apresentação da patologia glandular. Doença adenomatosa que envolve somente uma glândula, chamada hiperparatireoidismo esporádico ou primário, é devida a um mecanismo espontâneo de hiperfunção glandular. Doenças multiglandulares como neoplasias endócrinas múltiplas e hiperparatireoidismo familiar, sugerem a presença de um fator exógeno⁽⁶⁰⁾.

O cálcio sérico é tradicionalmente a chave para o diagnóstico do hiperparatireoidismo primário. Desde que a avaliação do cálcio passou a fazer parte dos exames de rotina, especialmente nos Estados Unidos, o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário tem sido mais freqüentemente feito⁽⁶¹⁾.

O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes não hospitalizados^(43,62).

1.4 - Hiperparatireoidismo Secundário e Osteodistrofia Renal

O hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica é freqüente nos pacientes em programa regular de hemodiálise e

responsável por patologia óssea severa de alta morbidade, causando fraqueza muscular, debilidade, dor esquelética incapacitante e até morte^(1,5), e se desenvolve desde as fases mais precoces da perda da função renal^(1,5,17). Embora as manifestações clínica e laboratorial do hiperparatireoidismo secundário sejam diferentes de um paciente para outro, sabe-se que pequenas quedas da função renal são suficientes para estimular a produção de paratormônio^(17,63).

Nos pacientes submetidos a hemodiálise crônica, com dialisados pobres em alumínio, a prevalência do hiperparatireoidismo secundário, avaliada por biópsia óssea, chega a 75%^(9,17,63,64). A maior secreção de paratormônio, nessas circunstâncias, é consequência da estimulação das glândulas paratireóides pela hipocalcemia crônica e persistente, o que resulta em hiperplasia paratireóidea^(5,9).

Os mecanismos responsáveis pela hipocalcemia na uremia são a hiperfosfatemia resultante da queda da filtração glomerular, a menor síntese e/ou secreção do 1,25-diidroxicolecalciferol pelo rim e a resistência do esqueleto à ação calcêmica do hormônio paratireóideo^(1,54).

O significado da hiperplasia paratireóidea na uremia só foi plenamente compreendido depois que a hipocalcemia foi observada em associação com doença renal avançada, sendo Slatopolsky e cols.⁽⁶⁵⁾ o primeiro a sugerir a relação entre menor taxa de filtração glomerular, baixo nível sérico de cálcio e estimulação crônica das paratireóides. A descoberta da participação renal na hidroxilação final da vitamina D3 estimulou consideravelmente os trabalhos que tentavam comprovar seu papel fisiológico no metabolismo do cálcio e do fósforo⁽⁶⁵⁾.

Atribui-se a Lucas^(apud 66), em 1833, a descrição do primeiro caso de raquitismo renal. Pappenheimer e Wilins⁽⁶⁷⁾ foram os primeiros a reconhecer que o aumento das paratireóides constituía um achado de necrópsia comum em pacientes que morriam de uremia crônica. Smith e Goldman⁽⁶⁸⁾, em 1934, e Albright e cols.⁽⁶⁹⁾, em 1937, descreveram a associação de hiperplasia difusa das paratireóides e osteíte fibrosa.

Com o advento dos transplantes renais e do tratamento dialítico, a sobrevida desses doentes foi prolongada, o que motivou o

desenvolvimento de novas pesquisas, especialmente sobre as alterações ósseas que costumam ocorrer^(1,14,17).

A osteodistrofia renal é uma complicação universal em pacientes com insuficiência renal crônica e compreende alterações do metabolismo do cálcio e do fósforo, alterações ósseas e calcificações ectópicas. Com o avanço da insuficiência renal, o metabolismo ósseo normal é interrompido, resultando em mudança na microestrutura do tecido ósseo, descrita como osteodistrofia renal^(1,5,10,17).

Durante a última década, o consenso era de que o espectro da osteodistrofia renal compreendia as doenças ósseas de alta remodelação, representadas por osteíte fibrosa e doença óssea mista, e as doenças ósseas de baixa remodelação, que compreendiam a osteomalácia lesão óssea aplástica relacionada ao alumínio^(70,71,72). Entretanto, nos últimos anos, passou-se a relatar a presença de uma forma de doença óssea aplástica ou adinâmica, não relacionada ao alumínio, observada desde as fases iniciais da insuficiência renal^(73,74).

Em duas recentes publicações, Pei e cols.^(75,76) observaram que a doença óssea adinâmica não relacionada à intoxicação por alumínio era a mais freqüente osteodistrofia encontrada nos pacientes em hemodiálise.

Também nos últimos anos, tem sido demonstrada outra osteoartropatia nos doentes em hemodiálise, chamada amiloidose ou amiloidose β_2 -microglobulina, que se manifesta especialmente nos doentes em estágio final da insuficiência renal. Caracteriza-se por depósitos de amilóide (β_2M) que, primariamente, agride articulações e ossos periarticulares. As manifestações clínicas características da amiloidose são dores articulares, síndrome do túnel carpeano, erosões osteoarticulares e lesões ósseas císticas⁽⁷⁷⁾.

O traço característico histológico da osteodistrofia renal conseqüente ao hiperparatireoidismo secundário é a osteíte fibrosa^(1,5,9,10).

O papel do PTH na evolução da doença óssea renal é de suprema importância porque seu aumento, além de ser conseqüência da doença básica, determina o agravamento e a causa da maior sintomatologia nesses pacientes^(5,10).

Os sintomas da osteodistrofia renal costumam ocorrer nas fases avançadas da insuficiência renal e podem manifestar-se dentro de um espectro muito variável de intensidade e de manifestações para cada paciente^(1,64,76). É importante que se reconheçam as manifestações iniciais do hiperparatireoidismo, para que o tratamento conservador tente impedir a evolução para complicações severas do metabolismo mineral ósseo^(9,78).

A dor óssea pode desenvolver-se e progredir lentamente, levando à incapacitação. É geralmente vaga e costuma localizar-se na face plantar dos pés, quadris, joelhos e pernas. Pode ocorrer dor lombar por colapso do corpo vertebral, bem como dor torácica por fratura patológica de arcos costais ou clavícula^(5,11,14).

Fraqueza muscular também se verifica nos pacientes com níveis elevados de PTH, bem como sinais clínicos de depressão, ansiedade e alteração do humor. Ocorre prurido com muita freqüência em decorrência da deposição de cálcio na pele, sendo normalmente atribuído à manifestação severa de hiperparatireoidismo, pelo aumento do produto cálcio/fósforo. É freqüente a presença de calcificações viscerais, em vasos e regiões periarticulares, e lesões isquêmicas na pele^(1,5,51,52,64).

Os pacientes podem apresentar alterações metabólicas tipo hipercalcemia e hiperfosfatemia, bem como elevação da fosfatase alcalina. O estudo radiológico pode mostrar reabsorção subperiosteal, calcificações de tecidos moles, osteoesclerose vertebral, calcificações osteocondrais e intensa desmineralização^(1,64,78).

Classicamente, a lesão radiográfica mais precoce, é uma reabsorção periosteal que determina uma irregularidade da parte radial da falange média do segundo dedo das mãos^(39,75).

Embora as manifestações clínicas exuberantes tenham diminuído nos últimos anos, graças às novas técnicas do processo dialítico e ao controle da doença óssea metabólica com o uso do calcitriol, há relato de que a osteíte fibrosa cística afeta, de alguma forma, até 95% dos pacientes com insuficiência renal crônica⁽⁷⁵⁾. A prevalência ainda varia de 2% a 50% de pacientes assintomáticos, e 5%

a 10% não respondem ao tratamento clínico proposto, exigindo uma outra terapêutica^(9,14,79).

1.4.1 - Prevenção e Tratamento Clínico

A prevenção do hiperparatireoidismo secundário deve ser iniciada antes de se instituir a hemodiálise, objetivando evitar a retenção de fosfatos e o equilíbrio negativo crônico do cálcio. Pacientes em diálise, com hiperfosfatemia, podem ser tratados reduzindo-se a ingestão de fósforo para 800 a 1.000 mg/dia e administrando-se hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio para minimizar a absorção intestinal do fósforo. A prevenção do equilíbrio negativo do cálcio é alcançada suplementando-se a dieta com 1,5 a 2,0 g de cálcio na forma de carbonato de cálcio, um sal de baixo custo e de sabor tolerável. A dose de cálcio pode ser reduzida fornecendo-se calcitriol na dose de 0,2 a 1,0 µg por dia^(1,5,10).

Os suplementos de cálcio com ou sem vitamina D3 podem fazer baixar a secreção do paratormônio e aprimorar a mineralização esquelética. Para evitar as perdas de cálcio durante a hemodiálise, recomenda-se que os pacientes sejam dialisados com soluções contendo de 3 a 3,5 mEq/l de cálcio ionizado. Uma baixa concentração de cálcio no dialisado pode reduzir a concentração sérica do cálcio ionizado e agravar a hipocalcemia^(9,80).

Calcitriol e outros esteróides compostos ativos da vitamina D, nos doentes renais crônicos, atuam diretamente nas glândulas paratireóides, reduzindo a síntese do PTH. Além disso, o calcitriol aumenta a absorção do cálcio intestinal e tem uma ação direta sobre a síntese do PTH inibindo a síntese do RNA mensageiro(mRNA) que atua na transformação do preproPTH, nas fases iniciais da síntese do hormônio^(9,40,81,82).

Pei e Hercz⁽⁷⁶⁾ não indicam como rotina o uso de vitamina D para todos os pacientes em hemodiálise, porque cerca de 60% deles têm doença óssea de baixa remodelação. Como o objetivo na prevenção

do hiperparatireoidismo é o controle do cálcio sérico, para manter os níveis do PTHi entre 100 e 200pg/ml, recomenda-se que o tratamento com vitamina D seja instituído quando os níveis séricos do PTHi excedam 200pg/ml^(18,76).

A utilização do calcitriol intravenoso na forma de pulsoterapia nas doses de 0,5µg a 4,0µg três vezes por semana, durante a hemodiálise, reduz os níveis de PTHi sérico sem efeito sobre a concentração sérica do cálcio e do fósforo, sendo bem mais efetivo do que a administração por via oral⁽⁸⁰⁾.

Em pacientes com níveis séricos normais de cálcio, o PTHi tem se correlacionado diretamente com a biópsia óssea na determinação da presença ou do grau do hiperparatireoidismo. Mesmo com a obediência rígida aos princípios de prevenção ou terapêuticos relatados, alguns pacientes desenvolvem osteíte fibrosa cística progressiva, sem resposta satisfatória às medidas instituídas. Nessa condição, se o hiperparatireoidismo severo persistir, o tratamento cirúrgico deverá ser considerado^(9,15,17,76,83,84).

1.4.2 - Tratamento Cirúrgico

Entendia-se que o transplante renal seria o tratamento definitivo para o hiperparatireoidismo secundário. Alfrey⁽⁸⁵⁾, em 1968, afirmou que pacientes com dor óssea, fosfatase alcalina aumentada e reabsorção subperióstica poderiam melhorar e até ser curados após um holoenxerto bem sucedido. Entretanto outros estudos indicaram que, em alguns casos, o hiperparatireoidismo persistia após o transplante renal, dando origem à hipercalcemia^(86,87).

Em 1984, Sitges-Serra e cols.⁽⁸⁶⁾ demonstraram a prevalência de hiperparatireoidismo após transplante renal, diagnosticado com base na hipercalcemia, que oscilava entre 25% e 50%. Utilizando marcadores mais sensíveis, como o PTH e a biópsia óssea, a prevalência alcançava 70% nos pacientes com sobrevivência do enxerto a longo prazo, levando os autores a concluir que a

paratireoidectomia deveria ser realizada antes de ocorrer acometimento ósseo extenso, não devendo ser protelada.

Segundo Slatopolsky⁽⁵⁾, a paratireoidectomia está reservada aos pacientes com severo hiperparatireoidismo secundário, caracterizado por erosões ósseas e níveis elevados de PTHi na presença de qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas : a) persistente hipercalcemia, especialmente quando sintomática; b) prurido intratável que não responde à diálise ou a outro tratamento clínico; c) calcificação extra-esquelética progressiva associada com alto produto cálcio-fósforo, consistentemente em torno de 75 a 80, apesar de apropriada restrição de fosfato; d) aparecimento de lesões isquêmicas de tecidos moles.

Segundo Wells e Ashley⁽³⁹⁾, há quatro indicações precisas para o tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário: a) persistente e sintomática hipercalcemia em paciente com possibilidade futura de transplante renal; b) dor óssea e/ou fraturas patológicas; c) calcificações ectópicas; d) prurido intratável.

O hiperparatireoidismo secundário é causado por doença multiglandular, apresentando acometimento de todas as glândulas paratireóides. Por esta razão, o tratamento cirúrgico consiste da remoção de todas as glândulas, deixando, na região cervical, a metade de uma delas com sua vascularização preservada, ou de paratireoidectomia total, com autotransplante heterotópico, de preferência no antebraço não dominante^(9,39).

Como o estímulo para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário, a hipocalcemia secundária à insuficiência renal, persiste, pode haver recorrência do hiperparatireoidismo, por isto prefere-se a paratireoidectomia total com autotransplante no antebraço não dominante, porque sua abordagem será mais fácil nesses casos. A técnica de Wells et cols⁽⁸⁸⁾, que melhores resultados apresenta, utiliza em torno de 15 fragmentos, os quais são colocados em pequenos espaços criados dentro do músculo anterior do antebraço, deixando a área marcada com um clipe metálico ou com um fio de sutura inabsorvível.

2 – OBJETIVOS

2 - OBJETIVOS

2.1- Gerais

- Verificar a magnitude do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica na cidade de Porto Alegre.
- Avaliar os resultados da paratireoidectomia nos doentes renais crônicos a curto prazo.

2.2 - Específicos

- Determinar a prevalência do hiperparatireoidismo secundário, na população de doentes renais crônicos de Porto Alegre, em programa regular de hemodiálise.
- Relacionar o tempo de hemodiálise e a ocorrência de hiperparatireoidismo.
- Estudar o comportamento dos sintomas, avaliados antes e dois meses após a cirurgia.
- Verificar as alterações ocorridas com os íons cálcio, fósforo e com a fosfatase alcalina, dois meses após a cirurgia.
- Verificar a produção residual do hormônio paratireóideo após a paratireoidectomia.

- Verificar as modificações estruturais ao raio-X, no tecido ósseo estudado, dois meses após a cirurgia.

- * Verificar as modificações observadas à cintilografia óssea, avaliando o grau de hiperfixação do radiotraçador no pré e pós-operatório.

- * Avaliar a viabilidade do enxerto do fragmento de tecido paratireóideo implantado no antebraço, dois meses após a cirurgia.

- Avaliar a contribuição do exame anatomopatológico de congelação na identificação do tecido paratireóideo, durante o procedimento cirúrgico.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - Material

Este trabalho valeu-se de duas populações de pacientes, para os dois estudos aqui descritos.

Para o estudo da prevalência do hiperparatireoidismo secundário em Porto Alegre, considerou-se como população todo o paciente portador de IRC em programa regular de hemodiálise, há pelo menos 12 meses, em tratamento ambulatorial na cidade de Porto Alegre. Em 30 de julho de 1993, havia 791 pacientes cadastrados na Coordenadoria de Diálises e Transplantes da Secretaria de Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul, distribuídos entre os 15 serviços de nefrologia e hemodiálise de Porto Alegre.

Para o estudo da avaliação dos resultados da cirurgia, foram acompanhados 10 pacientes portadores de insuficiência renal crônica, em programa regular de hemodiálise, em serviço de nefrologia de Porto Alegre, com indicação de tratamento cirúrgico de hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, por apresentarem sinais e sintomas de doença óssea severa.

Esses pacientes foram encaminhados por seus médicos assistentes para o tratamento cirúrgico, tendo já sido submetidos a avaliações clínica e laboratorial prévias, nos respectivos serviços de origem.

Os 10 pacientes encontravam-se em tratamento com medidas conservadoras para a doença óssea secundária, utilizando calcitriol e carbonato de cálcio por via oral.

3. 2 - Métodos

Para o estudo da prevalência do hiperparatireoidismo, o número de pacientes em cada serviço estabeleceu a proporcionalidade, que foi o elemento decisório na composição da amostra de tamanho 100 e que obedeceu aos princípios da disponibilidade e da acessibilidade. Dentro de cada serviço, os elementos que compuseram as subdivisões amostrais foram selecionados aleatoriamente.

De cada paciente foi coletada uma amostra de sangue venoso, de veia periférica, no próprio serviço onde realizava hemodiálise. Dos 100 pacientes selecionados aleatoriamente, 5 já haviam se submetido a tratamento cirúrgico por hiperparatireoidismo. Destes não foi coletada amostra, uma vez que o diagnóstico de hiperparatireoidismo já havia sido definido em passado recente, pela determinação sérica do hormônio paratireóideo, molécula intacta(PTH_i), superior a 500pg/ml, nos 5 casos e pela própria indicação da cirurgia. Esses pacientes foram tabulados pelo tempo de hemodiálise e fizeram parte da amostra. Os valores absolutos de seus PTH_is não foram incluídos nas médias, porque, para suas determinações, não foi utilizado o mesmo *kit* da pesquisa. As amostras coletadas foram transportadas para o laboratório de hormônios do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, para a determinação do PTH_i, pela técnica de radioimunoensaio. O *kit* utilizado para o processamento do exame foi o *Immunoradiometric Assay (IRMA)*, do *Diagnostic Systems Laboratories Inc., Webster, Texas 77598-USA*, que permite uma confiabilidade determinada por uma curva logarítmica testada. Os níveis séricos normais de PTH_i, nesse teste, são de 9 a 55 picogramas por mililitro(pg/ml), e sua acurácia foi estabelecida para determinar valores entre 10 e 2.000pg/ml.

Os resultados foram distribuídos em 3 grupos de valores limites de: menor de 100pg/ml, de 100 a 300pg/ml e acima de 300pg/ml, sendo estudados globalmente e em relação ao tempo de hemodiálise em que a população amostral foi distribuída. Os dados foram tabulados considerando-se o tempo de hemodiálise e o valor dosado do PTH_i.

Com a finalidade de avaliar os resultados da cirurgia do hiperparatireoidismo secundário, os pacientes foram estudados mediante os seguintes procedimentos :

1. Um questionário com perguntas objetivas, fechadas, sobre sintomas relacionados à doença óssea, aplicado pelo pesquisador antes da cirurgia e, dois meses após a cirurgia, pelo médico nefrologista assistente e pelo pesquisador (anexo 1).

O questionário era composto por 10 itens com avaliação da presença ou ausência do achado clínico investigado.

No questionário da avaliação pós-operatória, aplicado duas vezes, em momentos diferentes, pelo médico assistente nefrologista e pelo cirurgião, os pacientes respondiam objetivamente se melhoraram ou não dos sintomas após o tratamento cirúrgico. Submetidos a uma questão aberta, respondiam especificando o que havia melhorado após a cirurgia (anexo 3).

Foram apresentados a todos os pacientes questões fechadas sobre a presença ou não dos 6 sintomas pesquisados antes da cirurgia, obtendo-se respostas objetivas de presença ou ausência do sintoma.

A avaliação no pós-operatório foi realizada pelo pesquisador e pelo médico nefrologista do serviço de origem do paciente e, quando não havia concordância na resposta entre os dois avaliadores, era considerada a resposta desfavorável ao resultado do procedimento para a comparação.

2. Foi realizada a dosagem laboratorial sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e albumina. Esses exames foram coletados e processados no laboratório de análises bioquímicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, no pré-operatório imediato e dois meses após a cirurgia, sob as mesmas condições de jejum de 12 horas.

Os valores considerados normais pelo laboratório de análises bioquímicas do HNSC eram: para o cálcio sérico 8,2 a 10,3mg/dl; para o fósforo 2,5 a 4,8mg/dl; para a fosfatase alcalina 14 a 55 U/l e para a albumina 3,5 a 4,5g/dl.

Os valores do cálcio corrigido, foram obtidos pela fórmula⁽¹⁰⁾:

$$Ca^R = Ca^E + 0,8 (Albumina\ sérica\ normal - albumina\ encontrada)$$

onde Ca^R é o cálcio corrigido, Ca^E é o cálcio sérico total encontrado, a albumina sérica normal considerada 4 g/dl e utilizada somente quando a albumina encontrada era menor que o valor inferior da normalidade que é de 3,5 a 4,5g/dl.

3. Foi realizada a determinação do PTHi pela técnica de radioimunoensaio, avaliada pelo *Diagnostic Systems Laboratories*, no laboratório de hormônios do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Nossa Senhora da Conceição, num período de 7 a 30 dias antes da cirurgia e dois meses após. Os níveis normais de PTHi nesse teste, são de 9 a 55pg/ml, e sua acurácia foi estabelecida para determinar valores entre 10 e 2.000pg/ml. A mesma amostra de sangue coletada para a determinação do PTHi foi utilizada para a determinação do cálcio sérico.

O exame realizado dois meses após a cirurgia consistiu da coleta de uma amostra de sangue total em cada um dos braços de cada paciente, com a finalidade de também determinar a variação da medida, avaliando a viabilidade do fragmento da glândula implantada no transoperatório.

4. Foi realizada a determinação do alumínio sérico por espectrofotometria de absorção atômica com forno de grafite, no laboratório do Centro de Ecologia do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, num período de 7 a 30 dias antes da cirurgia.

5. Os pacientes foram submetidos a estudo radiológico dos ossos do crânio, clavículas, arcos costais e mãos. O filme utilizado para o estudo radiológico das mãos foi o industrial, que confere maior sensibilidade para o estudo das alterações distróficas dos ossos e calcificações vasculares secundárias. O estudo foi realizado no serviço de radiologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, num período de 7 a 30 dias antes da cirurgia e dois meses após a cirurgia, em todos os pacientes e nas duas ocasiões citadas.

Os achados radiológicos foram classificados de acordo com a presença de alterações estruturais patológicas nos segmentos estudados quais sejam, crânio, arcos costais, clavículas e ossos das mãos, e quantificados numericamente pela presença ou ausência de lesão. Os achados radiológicos nos ossos das mãos foram classificados, segundo Owen⁽¹⁵⁾, de acordo com a presença e o grau de erosões ósseas subperiostais:

Grau 0 - presença de superfície e bordo ósseo liso ou irregularidade ondulada; normal;

Grau 1 - irregularidade leve subperiostal confinada ao terço basal das falanges;

Grau 2 - irregularidade leve subperiostal com extensão para ou além da diáfise;

Grau 3 - irregularidades subperiostais com extensão para outras áreas.

A presença ou o grau das erosões subperiostais foram avaliadas pelo radiologista, sem que tivesse acesso a informações clínicas.

6. Os pacientes foram submetidos a cintilografia óssea utilizando como radiotraçador o metileno difosfonato marcado com Tecnécio 99 metaestável ($^{99m}\text{Tc-MDP}$), no serviço de Medicina Nuclear do Hospital Nossa Senhora da Conceição, num período de 7 a 30 dias antes da cirurgia e 2 meses após a cirurgia, com a finalidade de avaliar a fixação do radiotraçador no esqueleto, determinando a presença ou não de áreas de hiperfixação anormal. Essas áreas foram quantificadas numericamente com a finalidade de serem comparadas nos estudos pré e pós-operatório. A intensidade da redução foi definida como importante, moderada e discreta, de acordo com o julgamento do especialista na avaliação comparativa nos dois momentos. Essa caracterização foi quantificada numericamente por um índice arbitrado como 1 para discreta, 2 para moderada e 3 para importante.

Técnica da cintilografia de esqueleto :

- 1º -injeção intravenosa de 12 a 20mCi de ^{99m}Tc-MDP;
- 2º -hidratação pós-injeção de acordo com as condições de cada paciente;
- 3º -quatro horas após injeção, aquisição da imagem de todo o esqueleto, em câmara de cintilação gama(digital), com dispositivo de corpo inteiro(15 minutos/foto), acrescido da imagem estática de mãos e antebraços(3 minutos /foto);
- 4º - documentação em filme radiológico para videoimagem e impressão em papel a laser.

7. Todos os pacientes foram submetidos a estudo cintilográfico da região cervical, utilizando-se pertectenato e isonitrila pela técnica de subtração com a finalidade de determinar a presença de glândula hiperfuncionante, bem como a sua localização. Esse exame foi realizado 7 a 30 dias antes da cirurgia, no serviço de Medicina Nuclear do Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Técnica da cintilografia de paratireóide com subtração eletrônica da imagem da tireóide:

- 1º - injeção intravenosa de 10mCi de ^{99m}Tc-metoxi-isobutil-isonitrila-cardiolite® Dupont;
- 2º - após 30 minutos , aquisição da imagem cervical durante 5 minutos em gama-câmara digital com colimador de alta resolução e baixa energia;
- 3º - com o paciente imóvel na mesa do exame, injetam-se 20mCi de ^{99m}Tc-pertecnetato;

4º - após 10 minutos, aquisição da imagem cervical observando a reprodução do número de impulsos da aquisição anterior;

5º - subtração eletrônica da imagem uma da outra, que é o resultado final.

8. Os pacientes se submeteram a biópsia óssea da crista ilíaca ântero-lateral com agulha de Jamshidi, sob anestesia local, no serviço de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, após marcação com tetraciclina. Esse procedimento foi realizado em todos os pacientes, por um médico do serviço de nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, e a análise do material foi feita pelo método de inclusão em metacrilato para estudo anatomopatológico da amostra óssea mineralizada. A inclusão e a análise das amostras foram processadas no Laboratório de Nutrição Humana e Doenças Metabólicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

9. Os 10 pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico, no período compreendido entre 27 de maio de 1993 e 10 de agosto de 1993, no centro cirúrgico do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Houve absoluta observância quanto a executar todos os procedimentos sob as mesmas condições. Os procedimentos foram realizados sob anestesia geral, administrada em todos os pacientes pelo mesmo médico anestesista. A equipe cirúrgica foi composta sempre pelos mesmos profissionais, coordenados pelo pesquisador. O instrumentador cirúrgico e o circulante de sala sempre foram os mesmos profissionais da equipe de funcionários do bloco cirúrgico do hospital. O detalhamento do procedimento cirúrgico é feito a seguir :

Posição: paciente colocado em decúbito dorsal na mesa de operação, com discreta hiperextensão do pescoço, na clássica posição para cirurgia de tireóide, com o tronco elevado a 25º, o que favorecia um campo cirúrgico seco.

Incisão: incisão clássica em colar, supraclavicular, com dissecação e separação lateral dos músculos cervicais anteriores a partir da linha média, pelo plano avascular.

Mobilização da tireóide: os lobos da tireóide eram expostos e dissecados anteriormente. De rotina procedia-se à ligadura da veia tireóidea média, o que permitia uma melhor abordagem da face posterior da tireóide.

Inspeção e palpação: com a anteriorização da glândula tireóide e a visualização do mediastino superior e do timo, procedia-se à inspeção visual e à palpação de toda a região abordada na tentativa de identificar as glândulas paratireóides. Rotineiramente assumia-se que todo o paciente apresentava 4 glândulas paratireóides.

Ressecção e tratamento dos tecidos excisados: identificadas as glândulas paratireóides, procedia-se à ligadura dos pedículos vasculares e sua remoção. As glândulas eram individualizadas, identificadas pela posição, colocadas em um recipiente com solução fisiológica a 4°C e seccionadas; um fragmento de cada uma delas era enviado para o serviço de patologia para confirmação da origem do tecido. De uma das glândulas ressecadas e confirmadas como sendo tecido paratireóideo, um fragmento de aproximadamente 0,5cmX0,5cmX0,5cm, correspondendo a cerca de 50mg de tecido paratireóideo, era implantado no músculo braquiorradial do antebraço, preferentemente onde não havia fístula implantada, e procedia-se à marcação da sua localização com clipe metálico, seguindo a técnica de Wells⁽³⁹⁾. Quando não havia confirmação de que as 4 glândulas haviam sido ressecadas, procedia-se à timectomia.

Hemostasia, drenagem e fechamento: procedia-se à hemostasia com cauterização de pontos sangrantes, colocava-se um dreno de Penrose nº 20F em cada loja tireóidea e fechava-se a ferida operatória em dois planos de sutura: aproximação dos planos musculares da linha média com catégute cromado 000 e fechamento da pele com mononáilon 0000.

3.3 - Estudo Estatístico

O tratamento estatístico dos dados obtidos foi efetuado de acordo com a natureza dos mesmos e consistiram de :

3.3.1 - Para a prevalência e sua análise :

* A mensuração da prevalência foi determinada pela frequência e porcentagem dos valores obtidos.

* Para verificar a provável variação conjunta entre o tempo de hemodiálise e a ocorrência de hiperparatireoidismo, aplicou-se o coeficiente de correlação linear.

3.3.2 - Para a avaliação dos resultados da cirurgia :

* Foi aplicada a análise descritiva das variáveis observadas pelas frequências absolutas e/ou relativas, medidas características de tendência central (média) e de variabilidade (desvio padrão).

* Com a finalidade de concluir sobre a provável diferença entre os dados obtidos antes e após o evento cirúrgico, optou-se pela aplicação do teste t de Student para amostras emparelhadas, cuja decisão estará associada a um baixo *prob-value*(p).

* Para verificar a provável associação entre os resultados da atividade glandular residual(PTH_i) e a identificação do tecido paratireóideo pelo exame de congelação durante a cirurgia, foi aplicado o teste exato de Fisher, admitindo o mesmo critério de decisão anteriormente definido.

Quando adequado, os procedimentos selecionados foram a descrição e o comentário das frequências observadas mais relevantes(absolutas ou relativas).

Para as comparações dos resultados dos exames e achados antes e dois meses após a cirurgia, caso a caso, aplicou-se o teste t de Student, unilateral à direita, para amostras relacionadas, naquelas situações em que a variável de interesse é a diferença(d) entre os resultados dos exames e achados no pré e pós-operatório. Tal procedimento permite, em todos os testes, a seguinte formulação estatística :

$$H_0 : \mu \leq \tilde{\mu}$$

$$H_1 : \mu > \tilde{\mu}$$

sendo μ a diferença populacional entre os dois resultados obtidos. Além disso, foi agregada ao teste, uma discussão sobre os elementos descritivos de maior relevância, baseados na amostra de tamanho 10.

Para a associação entre a secreção residual do PTHi e o resultado do exame de congelação, o teste de associação usado foi o teste de exato de Fisher.

Tabela XIV - Descrição do Estudo Radiológico dos Ossos do Crânio, Clavícula, Arcos Costais e Mãos e a Classificação de Owen para os Ossos das Mãos, antes e 2 Meses após a Cirurgia

RADIOLOGIA ÓSSEA					
Pré-operatório			Pós-operatório		
Pacientes	Descrição	Owen	Descrição	Owen	
1	crânio:desmineralização em micropontuação clavícula:reabsorção extremidade distal arcos costais; rarefação mãos: reabsorção radial falange média 2°;3°;4°;5°QD	3	crânio:desmineralização em micropontuação clavícula:reabsorção extremidade distal arcos costais; rarefação mãos: reabsorção radial falange média 2°;3°;4°;5°QD	3	
2	crânio:reabsorção laminadura e esfenóide, desmineralização abóboda mãos:calcif.tec.moles, reabs.2°;3°;4°QDD coluna:rarefação	3	crânio:reabsorção laminadura e esfenóide, desmineralização abóboda mãos:calcif .tec.moles, reabs.2°;3°;4°QDD coluna:rarefação	3	
3	normal	1	normal	1	
4	crânio:discreta desmineralização mãos:reabs. face radial 2°,3°,4° QD	3	crânio:discreta desmineralização mãos:reabs. face radial 2°,3°,4° QD	3	
5	crânio:áreas hipertransparentes, redução trofismo vértebras:redução trofismo dorsal mãos:reabsorção 2°,3°,4° QD	3	crânio:áreas hipertransparentes, redução trofismo vértebras:redução trofismo dorsal mãos:reabsorção 2°,3°,4° QD	3	
6	crânio:reabs.laminadura,raref.abóboda e diploe clavícula e omoplata:rarefação arcos costais; deformidade mãos:reabsorção 2°,3°,4° QD	3	crânio:reabs.laminadura,raref.abóboda e diploe clavícula e omoplata:rarefação arcos costais; deformidade mãos:reabsorção 2°,3°,4° QD	3	
7	crânio:desmineral.e reabs. laminadura mãos:calcificações vasculares omoplata:áreas pseudocísticas	3	crânio:desmineral.e reabs. laminadura mãos:calcificações vasculares omoplata:áreas pseudocísticas	3	
8	crânio:hipertransparência parietal D omoplata E: hipertransparente nefrocalcinose mãos:reabs.falange radial 2°, 3° QD	2	crânio:hipertransparência parietal D omoplata E: hipertransparente nefrocalcinose mãos:reabs.falange radial 2°, 3° QD	2	
9	clavícula: desmineralização extrem.distal	0	clavícula: desmineralização extrem.distal	0	
10	fraturas sem calo ósseo 7ª,8ª,9ª,10ª,11ª arcos costais mãos:reabs.2°,3°,4°QDE	3	fraturas sem calo ósseo 7ª,8ª,9ª,10ª,11ª arcos costais mãos:reabs.2°,3°,4°QDE	3	
Média		2,4		2,4	
DP		1,1		1,1	

QD = quirodáctilo ; QDD = quirodáctilo direito; QDE = quirodáctilo esquerdo; DP = desvio padrão

Dos 10 pacientes do estudo, somente o de número 3 não apresentava alteração estrutural óssea patológica ao raio X. Os outros 9 pacientes mostravam lesões distróficas características da doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo secundário.

O achado radiológico mais freqüente nesses 9 pacientes foi reabsorção nos ossos das mãos, especialmente no 2° e 3° quirodáctilos.

Sete pacientes apresentavam desmineralização em micropontuação nos ossos do crânio, em graus variáveis.

Quatro pacientes tinham fraturas patológicas do colo do fêmur e um apresentava múltiplas fraturas patológicas de arcos costais.

Seis pacientes exibiam algum grau de rarefação óssea nos arcos costais e, em cinco, o estudo radiológico das clavículas mostrava algum grau de alteração patológica estrutural.

O estudo radiológico dos ossos do crânio, da clavícula, dos arcos costais e das mãos, dois meses após a cirurgia, não demonstrou nenhuma modificação estrutural em relação à avaliação pré operatória.

A tabela XV indica o número de lesões nos segmentos ósseos estudados, antes e após a cirurgia.

Tabela XV - Presença de Lesões Patológicas ao raio X, nos 4 Segmentos Ósseos Estudados, antes e 2 Meses após a Cirurgia

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	DP
RX pré	4	3	1	2	4	4	4	4	1	3	3	1,25
RX pós	4	3	1	2	4	4	4	4	1	3	3	1,25
d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00

DP = desvio padrão ; d = diferença

NS

A tabela XVI mostra o estudo radiológico dos ossos, baseado na classificação de Owen.

Tabela XVI - Resultado da Classificação de Owen para o Estudo Radiológico dos Ossos das Mãos, antes e após a Cirurgia

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	DP
raio X pré	3	3	1	3	3	3	3	2	0	3	2,4	1,07
raio X pós	3	3	1	3	3	3	3	2	0	3	2,4	1,07
d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00

DP = desvio padrão

NS

No exame comparativo entre os achados radiológicos no pré e no pós-operatório, pela presença de lesões nos segmentos estudados e no estudo comparativo das lesões encontradas nos ossos das mãos, segundo a classificação de Owens, observou-se não ter havido nenhuma modificação após a cirurgia, tendo o resultado do pós-operatório servido como imagem espelhada do pré-operatório.

4.2.5 - Aspectos Cintilográficos

A tabela XVII sumariza os dados do estudo cintilográfico de localização das glândulas paratireóides hiperfuncionantes, pela técnica de subtração, e o estudo cintilográfico que mostra o grau de fixação do radiotraçador nos ossos do esqueleto.

Tabela XVII - Número de Glândulas Paratireóides Localizadas ao Estudo Cintilográfico e Grau de Hiperfixação do Radiotraçador no Tecido Ósseo ao Estudo Cintilográfico do Esqueleto, antes da Cirurgia

ESTUDO CINTILOGRÁFICO		
	Paratireóides	Esqueleto
Pacientes	n° Glând. localizadas	Grau de hiperfixação
1	2	intensa hiperfixação na calvária, punhos e mãos
2	2	intensa hiperfixação na calvária, mandíbula, coluna, mãos e 2° e 3° QDD
3	0	intensa parietal superior, esternoclavicular, sacro, coxofemural
4	1	intensa em toda a calvária, sacral e sacroilíaca, punho e antebraço
5	2	intensa em toda a calvária, vértebra dorsal e esternoclavicular, coxofemural E, tibia, tornozelo e punhos
6	3	intensa em toda a calvária e mandíbula, coluna, omoplata, clavículas e esterno
7	2	intensa em maxilar, mandíbula, calvária, sacro, coxofemural e punhos
8	2	intensa em toda a coluna, articulação sacroilíaca, punhos e mãos
9	0	intensa em vértebras lombares, fêmur D, pé E e falanges
10	0	intensa em coxofemural D e E, arcos costais e esternoclaviculares
Média	1,4	
DP	0,6	

QDD = quirodáctilo direito ; DP = desvio padrão

O estudo cintilográfico de localização das glândulas paratireóides não foi efetivo para localizar todo o tecido paratireóideo hiperfuncionante, não mostrando em nenhum paciente as quatro glândulas. Em três, não exibiu nenhum foco de hiper captação, ao exame de subtração, que identificasse glândula paratireóide hiperfuncionante.

A cintilografia do esqueleto mostrou a fixação do radio traçador nos ossos em que o grau de hiperfixação foi caracterizada

como intensa. Todos os pacientes apresentaram intensa hiperfixação em vários ossos do esqueleto. Os ossos da abóboda craniana, chamada calvária, e os ossos da coluna foram os segmentos que mais fixaram o radiotraçador ao estudo cintilográfico.

Tabela XVIII - Descrição da Avaliação Cintilográfica Comparativa do Grau de Hiperfixação dos Ossos do Esqueleto, antes e 2 Meses após a Cirurgia, e o Resultado do Índice Numérico da Redução da Intensidade de Hiperfixação após a Cirurgia

Pacientes	Cintilografia óssea comparativa	Índice
1	Importante redução no grau de hiperfixação nos punhos e mãos	3
2	Importante redução nos punhos e mãos, moderada redução no crânio e mandíbula, discreta redução na clavícula	3
3	Importante redução coxofemural e punho D, moderada redução esternoclavicular e discreta redução no crânio	3
4	Importante redução no crânio, moderada redução nos punhos, sacral e sacroilíaca	2
5	Importante redução na coluna dorsal, moderada redução no crânio, esternoclavicular e punho	3
6	Importante redução em todo o esqueleto e moderada redução no crânio	3
7	Importante redução em todo o esqueleto e moderada redução no crânio	3
8	Importante redução em todo o esqueleto e discreta redução no punho esquerdo	3
9	Importante redução nos punhos e moderada redução no resto do esqueleto	2
10	Discreta redução em todo o corpo com aumento da hiper captação nas zonas de fraturas	1
Média		2,6
DP		0,7

DP = desvio padrão

A tabela XVIII, apresenta o resultado da comparação entre a intensidade da fixação do radiotraçador nos dois momentos estudados,

de acordo com a intensidade da redução do grau de hiperfixação do radiotraçador no esqueleto ao estudo cintilográfico.

Houve redução no grau de hiperfixação do radiotraçador, no estudo cintilográfico do esqueleto, 2 meses após a cirurgia, em todos os pacientes estudados. Em 70%, a redução foi muito evidente, sendo caracterizada como importante, com índice numérico 3. Em 2 pacientes, o grau de redução da hiperfixação do radiotraçador foi considerado moderado e atribuído índice 2, e em 1 paciente, embora a redução fosse discreta, houve um nítido aumento da hipercaptção nas zonas de fraturas dos arcos costais.

4.2.6-Aspectos Anatomopatológicos e Alumínio sérico_

Os níveis séricos do alumínio oscilaram de 5,5 µg/l a 65,5 µg/l, com uma média de $37 \pm 18,5$ µg/l.

A biópsia óssea mostrou que 5 dos pacientes tinham doença mista com alumínio na proporção que variou de menos de 20% a 50,5%. Em 5 pacientes a biópsia óssea revelou osteíte fibrosa isolada, sendo que, em três, encontrou-se alguma proporção de alumínio, desde menos de 20% até 46,4%. De toda a série, 5 pacientes apresentaram mais de 20% de traves ósseas com alumínio.

A tabela número XIX mostra o resultado da determinação sérica do alumínio e o resultado do estudo anatomopatológico da amostra óssea mineralizada, nos 10 pacientes estudados.

Tabela XIX - Resultado da Determinação do Alumínio Sérico e do Diagnóstico do Estudo da Mineralização da Biópsia Óssea, Realizados antes da Cirurgia

Pacientes	Alumínio sérico (µg/l)	Biópsia óssea
1	5,5	doença mista c/ alumínio 50,5%
2	47,8	doença mista c/ alumínio >20%
3	13,5	doença mista c/ alumínio <20%
4	32,7	doença mista c/ alumínio 33,9%
5	41,4	doença mista c/ alumínio 45%
6	31,6	osteíte fibrosa Al <20%
7	56,7	osteíte fibrosa Al 0%
8	65,5	osteíte fibrosa Al 46,4%
9	48,0	osteíte fibrosa Al 31,4%
10	30,2	osteíte fibrosa Al 0%
Média	37,3	
DP	18,5	

Al = alumínio ; DP= desvio padrão

A tabela XX apresenta, em dois momentos, o resultado do exame anatomopatológico das glândulas paratireóides ressecadas durante a cirurgia. No transoperatório, pelo exame de congelação, como auxiliar para a confirmação da origem do tecido ressecado, e posteriormente, pelo exame definitivo à parafina.

Tabela XX - Número de Glândulas Paratireóides Identificadas pelo Exame de Congelação Transoperatório e Avaliação Histológica Definitiva dos Tecidos Ressecados

Pacientes	Congelação	Parafina
1	4 glândulas	4 glândulas hiperplásicas
2	4 glândulas	4 glândulas hiperplásicas e timo atrófico
3	4 glândulas	3 glândulas, timo atrófico e linfonodo
4	4 glândulas	3 glândulas e linfonodo
5	3 glândulas	2 glândulas, 2 linfonodos e timo atrófico
6	4 glândulas	3 glândulas e 1 linfonodo
7	4 glândulas	4 glândulas
8	4 glândulas	4 glândulas
9	3 glândulas	2 glândulas, tecido adiposo e timo atrófico
10	4 glândulas	4 glândulas
Média	3,8	3,3
DP	0,42	0,82

DP = desvio padrão

O exame anatomopatológico de congelação confirmou que haviam sido ressecadas as 4 glândulas paratireóides em 80% das vezes e em 2 pacientes somente 3 glândulas haviam sido encontradas. Em 4 pacientes foi ressecado o timo.

Somente em 50% das vezes o exame de congelação correspondeu aos achados do exame anatomopatológico definitivo da parafina. Em 8 pacientes, o patologista, no transoperatório, pelo exame de congelação, confirmou que o cirurgião havia ressecado as 4 glândulas paratireóides, quando somente em 5 vezes estava correto. O exame definitivo pela parafina definiu que alguns tecidos identificados como paratireóide no transoperatório, na verdade eram linfonodo ou tecido adiposo. Em 4 pacientes foi ressecado o tecido tímico porque não foram encontradas todas as glândulas paratireóides, ou porque não foram identificadas pelo patologista no exame de congelação.

A tabela número XXI compara o resultado do exame de congelação no transoperatório e o resultado definitivo pelo exame da parafina.

Tabela XXI - Número da Glândulas Definidas como Paratireóide pelo Exame Anatomopatológico de Congelação no Transoperatório e Número final de Glândulas Ressecadas, Definidas pelo Exame Permanente à Parafina

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	DP
Congelação	4	4	4	4	3	4	4	4	3	4	3,8	0,42
Parafina	4	4	3	3	2	3	4	4	2	4	3,3	0,82
d	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0,5	0,53

DP = desvio padrão; d = diferença ; $p < 0,015$

A diferença entre os resultados do exame de congelação e o anatomopatológico definitivo permite dizer que em 50% das vezes o exame de congelação falhou na identificação correta de todas as glândulas paratireóides ($t=3$; $p =0,015$).

4.2.7- Aspectos da Viabilidade do Enxerto do Tecido Paratireóideo

A tabela XXII exhibe o resultado da determinação do hormônio paratireóideo nos dois braços, com o intuito de avaliar a viabilidade do enxerto do fragmento do tecido paratireóideo implantado no braço, aqui definido como braço 2.

Tabela XXII - Resultado da Determinação do PTHi Sérico nos 2 Braços, 2 Meses após a Cirurgia, com a Finalidade de Avaliar a Viabilidade do Enxerto

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Média	DP
Braço 1	5	5	15	326	186	115	5	17	5	5	68	110
Braço 2	14	5	21	386	218	143	5	19	5	5	82	129
d	-9	0	-6	-60	-32	-28	0	-2	0	0	-14	20

DP = desvio padrão ; d = diferença

NS

Os resultados da determinação do PTHi nos dois braços não mostraram diferença significativa que permitisse avaliar a viabilidade do enxerto do tecido paratireóideo implantado no braço, definido como braço 2.

A tabela XXIII mostra a associação entre os resultados da atividade glandular residual(PTHi) e a identificação do tecido paratireóideo pelo exame de congelação, durante a cirurgia.

Tabela XXIII - Secreção do PTHi no Pós-Operatório Relacionado ao Acerto ou Erro de Identificação do Tecido Paratireóideo pelo Exame de Congelação no Transoperatório.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PTHi pós-op	5	5	15	326	186	115	5	17	5	5
C / E	C	C	E	E	E	E	C	C	E	C
	VP	VP	VF	FN	FN	FN	VP	VP	VF	VP

C / E = certo / errado ; VP = verdadeiro positivo; VF = verdadeiro falso ; FN = falso negativo ; $p < 0,083$

A relação entre a dosagem do PTHi residual e a confirmação do acerto na interpretação do exame de congelação, na identificação do tecido paratireóideo, é marginalmente significativa($p < 0,083$).

5 – DISCUSSÃO

5 . DISCUSSÃO

5.1 - Estudo da Prevalência

Este estudo demonstrou a magnitude do problema do hiperparatireoidismo secundário, ao confirmar uma prevalência de 47% da enfermidade nos pacientes portadores de insuficiência renal, cronicamente hemodialisados em Porto Alegre.

Estes dados estão de acordo com outras publicações que têm destacado altas prevalências dessa complicação na população de renais crônicos, em diversos locais ^(9,14,16,17,81). Utilizando-se a correlação de Quarles e cols.⁽⁷⁸⁾, havia sido estimada uma prevalência em 56% nesses pacientes, baseando-se o diagnóstico na secreção do paratormônio ⁽⁸⁹⁾.

Os trabalhos de Quarles e cols.⁽⁷⁸⁾ e Wang e cols.⁽⁸⁾ claramente estabeleceram a associação entre os níveis de secreção do hormônio paratireóideo e a doença óssea metabólica, definida pela biópsia óssea. Correlacionaram os níveis de hormônio paratireóideo com o grau de remodelação óssea, em pacientes urêmicos, e determinaram o nível de PTHi associado à presença da doença^(8,78). Demonstraram, também, que pacientes urêmicos necessitam de um nível sérico de paratormônio mais elevado do que a população em geral, para manter a remodelação óssea normal. O nível de PTHi associado à histologia óssea normal, nos pacientes urêmicos, ficou estabelecido entre 100 e 165 pg/ml^(7,78).

A forma utilizada neste estudo, para determinar o hormônio paratireóideo circulante, pela dosagem do PTHi (molécula intacta), corresponde ao método mais sensível para avaliar a função glandular e para diagnosticar a origem da hipercalcemia^(16,18,90,91,92). A utilização da imunorradiometria e da imunoquimioluminescência, na determinação rápida da molécula intacta do hormônio paratireóideo circulante, no

transoperatório das cirurgias de paratireóides, comprova a sensibilidade e a acurácia do método^(93,94,95,96,97).

Embora o valor de 165pg/ml de PTHi já pudesse estimar a provável presença de alterações ósseas, histologicamente definidas⁽⁷⁸⁾, utilizou-se o valor de 300pg/ml para o diagnóstico de hiperparatireoidismo.

Antonsen e Sherrard⁽⁷⁾ e Wang e cols.⁽⁸⁾ demonstraram que as três lesões mais comuns da osteodistrofia renal são correlacionadas e dependentes do nível de secreção do hormônio paratireóideo, isto é, do grau de hiperparatireoidismo presente. Quando os níveis séricos de PTHi estão suprimidos, abaixo de 100pg/ml, as lesões aplásticas são usualmente encontradas. As lesões chamadas leves são normalmente observadas quando o PTHi sérico está entre 100 e 300pg/ml. Finalmente, pacientes com níveis de PTHi acima de 300pg/ml apresentam, à biópsia óssea, lesão fibrótica característica de hiperparatireoidismo.

Considerando, portanto, o valor de 300pg/ml, definimos com maior precisão a presença de hiperparatireoidismo na população estudada^(7,8) e excluímos a incidental presença de hiperparatireoidismo primário na amostra, uma vez que os tumores primários de paratireóide raramente se manifestam com PTHi acima de 200pg/ml⁽⁶¹⁾ (Fig 2).

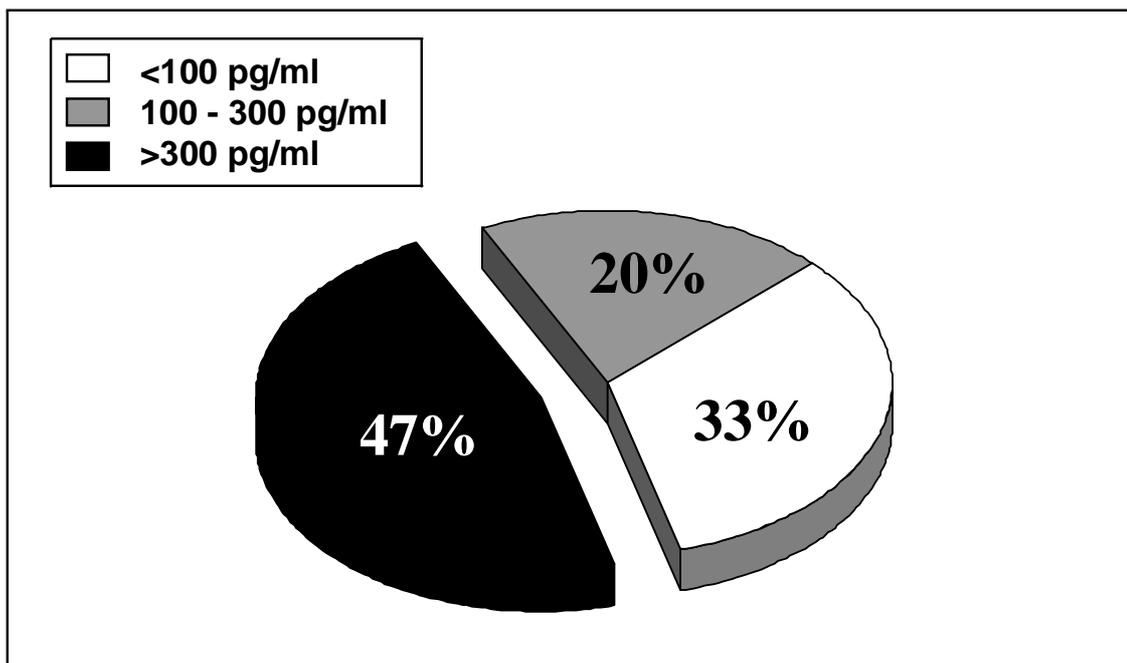


Fig.2- Prevalência do hiperparatireoidismo secundário na cidade de Porto Alegre, na população de renais crônicos em hemodiálise

Embora a correlação positiva demonstrada entre o tempo de hemodiálise e o PTHi tenha sido de 0,3835, comprovou-se essa associação pela observação de que, após o segundo ano de tratamento dialítico, a ocorrência de hiperparatireoidismo foi de 50%, após o quarto ano foi superior a 60% e, após o sexto ano, superior a 75%, em comparação com 25% nos dois primeiros anos de hemodiálise, considerando-se os 100 pacientes estudados (Fig 3A e 3B).

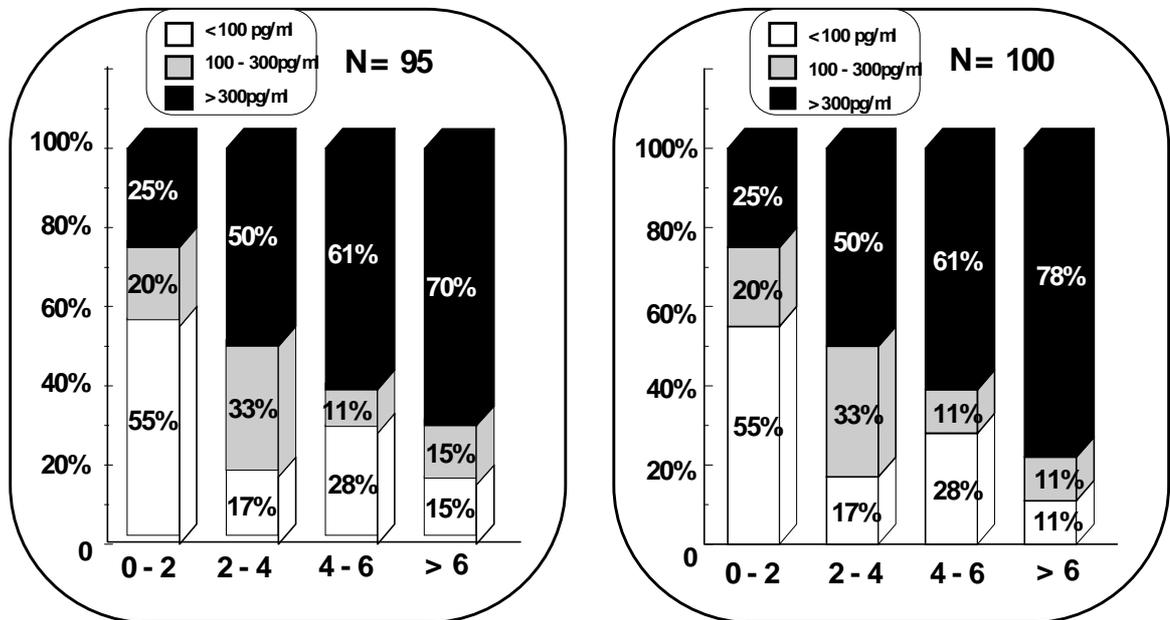


Fig.3A e 3B -Mostram a prevalência do hiperparatireoidismo secundário à IRC, em relação ao tempo de hemodiálise, em anos. A Fig 3A mostra essa relação com os 95 casos de PTHi dosados; na Fig. 3B foram acrescentados os 5 pacientes, já operados anteriormente.

Em uma série de 24 pacientes, submetidos a biópsia óssea, Solal e cols.⁽¹⁶⁾ verificaram a presença de hiperparatireoidismo em 70,5% daqueles que estavam em tratamento com hemodiálise de 2 a 173(35 ± 41) meses. Mounier-Faugere e Malluche⁽⁹⁸⁾, analisando biópsias ósseas de 2248 pacientes renais crônicos em hemodiálise e diálise peritoneal,

demonstraram que 67,4% desses indivíduos apresentavam algum grau de hiperparatireoidismo.

Este levantamento epidemiológico, ao estudar uma amostra relevante da população de renais crônicos em hemodiálise, trouxe uma importante informação sobre a magnitude desse problema. Considerando a evolução atual dos cuidados no tratamento dialítico, os pacientes permanecem vivos e compensados de sua insuficiência renal por um tempo mais prolongado. Dessa forma, a possível ocorrência de hiperparatireoidismo secundário nesses doentes deve ser mais valorizada. A prevalência de 47% dessa enfermidade, nos pacientes hemodialisados crônicos de Porto Alegre, permite-nos considerar a necessidade de uma intervenção terapêutica regular e definitiva, já que tais pacientes podem apresentar sintomas e sinais graves, manifestando grande desconforto.

5.2 - Tratamento Cirúrgico

A ressecção cirúrgica das paratireóides constitui uma alternativa que deve ser considerada no tratamento do hiperparatireoidismo secundário, nos pacientes cronicamente hemodialisados por insuficiência renal. Esse procedimento interrompe a cadeia metabólica anormal, característica da enfermidade, a qual envolve não apenas o aumento do paratormônio, mas também as alterações do cálcio e fósforo. A correção desses distúrbios determina o alívio das manifestações clínicas e uma importante melhora da qualidade de vida dos doentes.

Os 10 pacientes estudados apresentavam níveis de cálcio sérico acima dos valores da normalidade ou o produto cálcio-fósforo acima de 70, em mais de uma dosagem, nos últimos 12 meses antes da cirurgia, que, associados ao quadro clínico severo de hiperparatireoidismo e ao nível sérico do paratormônio, indicavam o tratamento cirúrgico. Esses critérios foram também os utilizados por

Nichols e cols.⁽¹⁵⁾, Finch e Jacobs⁽⁹⁹⁾, Kim e cols.⁽¹⁰⁰⁾ e Kostakis e cols.⁽¹⁰¹⁾ na indicação da cirurgia.

Os doentes estavam em tratamento hemodialítico há $9\pm 3,7$ anos e apresentavam severidade na manifestação dos sintomas, especialmente dor óssea, e evidentes sinais de osteodistrofia, caracterizada por fraturas, calcificações, deformidades e lesões isquêmicas de pele. Portanto, dor óssea intratável, persistente hipercalcemia, evidências bioquímicas e sinais radiográficos de osteodistrofia foram considerados como manifestações clínicas de severo hiperparatireoidismo.

Kim e cols.⁽¹⁰⁰⁾ indicaram tratamento cirúrgico para os pacientes que tinham pelo menos duas das seguintes manifestações: dor óssea intratável, fraturas ósseas de repetição, persistente hipercalcemia, sinais radiográficos de osteodistrofia progressiva e evidências bioquímicas de hiperparatireoidismo, acompanhadas de níveis elevados de PTHi.

Higgins e cols.⁽¹⁴⁾ consideraram como indicações hipercalcemia e aumento progressivo do PTHi associados à doença óssea ativa, a qual era caracterizada por dor óssea, calcificações metastáticas ou distúrbios psicológicos.

Rothmund e cols.⁽⁸⁴⁾ mostraram que as indicações para a cirurgia foram dor óssea em 70%, prurido em 55%, fraqueza muscular em 35% e sinais radiológicos de osteopatia em 93% dos pacientes.

O alumínio sérico foi de $37,3\pm 18,5\ \mu\text{g/l}$, valores aceitos como normais para uma população de alta exposição, como os renais crônicos. A determinação do alumínio, pela técnica de espectrofotometria de absorção atômica em forno de grafite, admite como valores normais $12,5\ \mu\text{g/l}$ para a população em geral⁽¹⁰²⁾. Para populações ditas expostas, como os renais crônicos em tratamento hemodialítico, admitem-se valores de até $90\ \mu\text{g/l}$ ⁽¹⁵⁾. Isoladamente, o alumínio sérico não é de grande auxílio para definir doença óssea⁽¹⁰³⁾. Hercz e cols.^(104,105) mostraram pacientes com níveis de alumínio sérico de 6 a $50\ \mu\text{g/l}$, com doença de baixa remodelação, enquanto Jenkins e cols.⁽¹⁰⁶⁾ verificaram doença do alumínio somente em 8% dos pacientes com alumínio sérico de 56 a $118\ \mu\text{g/l}$. Karsenty e cols.⁽¹⁰⁷⁾ referiram uma

significativa diferença entre os níveis séricos de alumínio entre os pacientes com osteomalacia e com osteíte fibrosa e também demonstraram não haver diferença significativa desse elemento no sangue de pacientes com osteíte fibrosa e doença mista.

A interpretação do estudo histológico ósseo mostrou que as marcações pela tetraciclina foram simples ou confluentes, o que fez com que se diagnosticasse defeito de mineralização em todos os pacientes. O grande número de superfícies marcadas pela tetraciclina demonstrou aumento da remodelação óssea.

A presença de alumínio, à biópsia óssea, em 80% dos pacientes, está de acordo com os relatos de Jorgetti e cols.⁽¹⁾ que afirmaram que 75% das biópsias ósseas de renais crônicos revelam depósito de alumínio no osso.

O estudo cintilográfico não foi efetivo na localização das glândulas paratireóides hiperfuncionantes. Como o tratamento cirúrgico consiste na identificação e remoção de todo o tecido paratireóideo hiperfuncionante, em nenhum dos pacientes o exame mostrou 4 glândulas, e em três dos casos não mostrou nenhuma área de hipercaptação que pudesse sugerir glândula hiperfuncionante.

A reavaliação das modificações clínicas, laboratoriais e de imagem da estrutura óssea foi realizada no período pós-operatório recente, isto é, nos primeiros dois meses após a cirurgia. Houve modificações clínicas e metabólicas importantes, imediatamente após a ressecção das glândulas paratireóides. A maioria dos estudos de avaliação do tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo nos doentes renais crônicos compara resultados em período de tempo muito variado, ou vários anos após o procedimento^(9,15,84,99,100,101,108).

A ressecção das paratireóides determinou evidente melhora clínica em 8 pacientes, sendo que 4 tornaram-se completamente assintomáticos após a cirurgia. Nos outros 2, houve modificação em um dos sintomas, dor ou fraqueza muscular, mostrando mínima melhora geral. A dor osteomuscular foi o sintoma mais referido como o de melhor resolução (Fig 4). Packman e Demeure⁽⁷⁹⁾, Rothmund e cols.⁽⁸⁴⁾ e Kim e cols.⁽¹⁰⁰⁾ chegaram a resultados semelhantes.

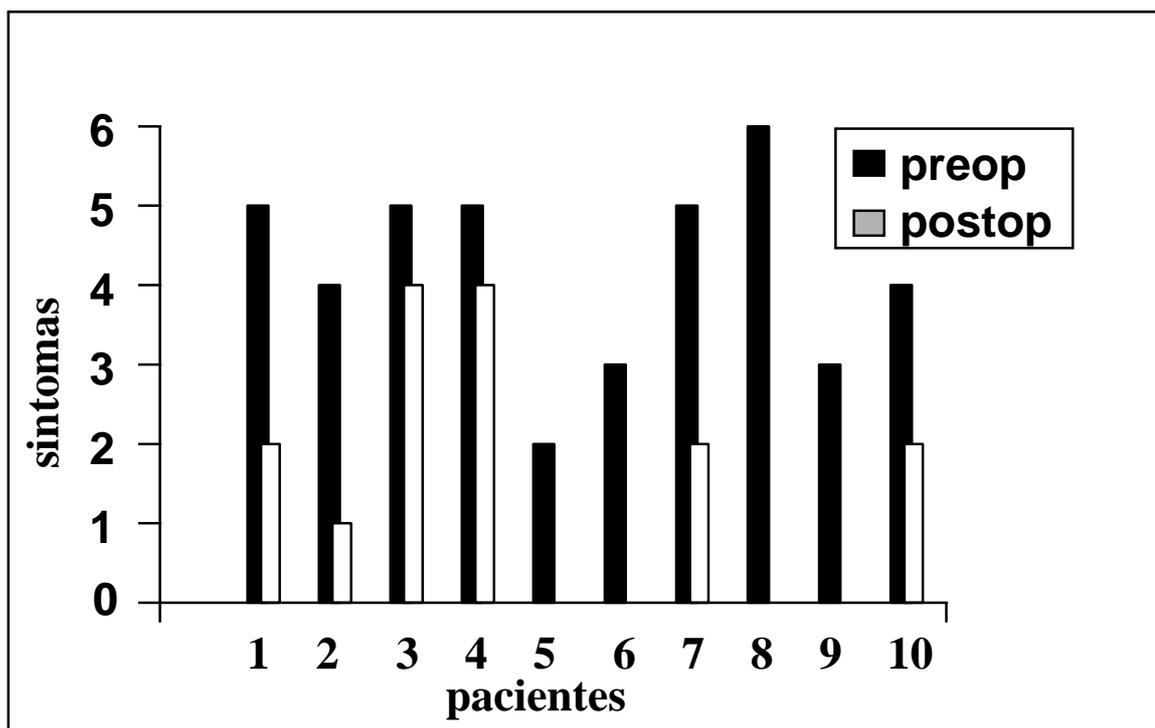


Fig. 4-Efeito da paratireoidectomia nos sintomas manifestados pelos pacientes. A média das diferenças é de $2,7 \pm 1,42$ para um $p < 0,0002$

A remoção de tecido paratireóideo hipersecretante produziu a redução dos níveis de cálcio e fósforo séricos 2 meses após a cirurgia (Fig 5).

Llach e Nikakhtar⁽⁸³⁾ referiram que, após a paratireoidectomia, o curso clínico laboratorial dos pacientes renais crônicos é previsível. A remoção das glândulas paratireóides reverte o estado hipersecretor no hiperparatireoidismo secundário, causador do balanço anormal dos íons cálcio e fósforo. A consequência é a queda dos níveis séricos desses íons, uma vez que desaparece o estímulo à alta remodelação óssea.

Kim e cols.⁽¹⁰⁰⁾ mostraram que, na avaliação pós-operatória imediata, também havia queda importante dos níveis de fósforo, enquanto Nichols e cols.⁽¹⁵⁾ demonstraram que no seguimento, anos depois da paratireoidectomia, o fósforo tendia a aumentar. Isso ocorre porque o fósforo é derivado de duas fontes: do resultado da alta remodelação óssea do hiperparatireoidismo e do aumento da absorção intestinal no paciente renal crônico. Embora o íon fósforo, por si só,

independentemente da hipocalcemia, possa aumentar a síntese do hormônio paratireóideo^(109,110,111,112,113), não serve como indicativo de severidade da doença óssea⁽¹¹⁴⁾, porque seu aumento não é exclusivamente devido ao hiperparatireoidismo.

O efeito da paratireoidectomia sobre a albumina pôde ser observado pela normalização dos níveis séricos em 5 pacientes que no pré-operatório apresentavam valores abaixo dos níveis normais. Esse achado poderia ser devido ao fato de que, após a cirurgia, com o alívio dos sintomas e conseqüente melhora da qualidade de vida, os pacientes talvez tenham sido mais motivados a um melhor suporte nutricional. Esses dados, entretanto, necessitam de avaliações posteriores para poderem ser validados.

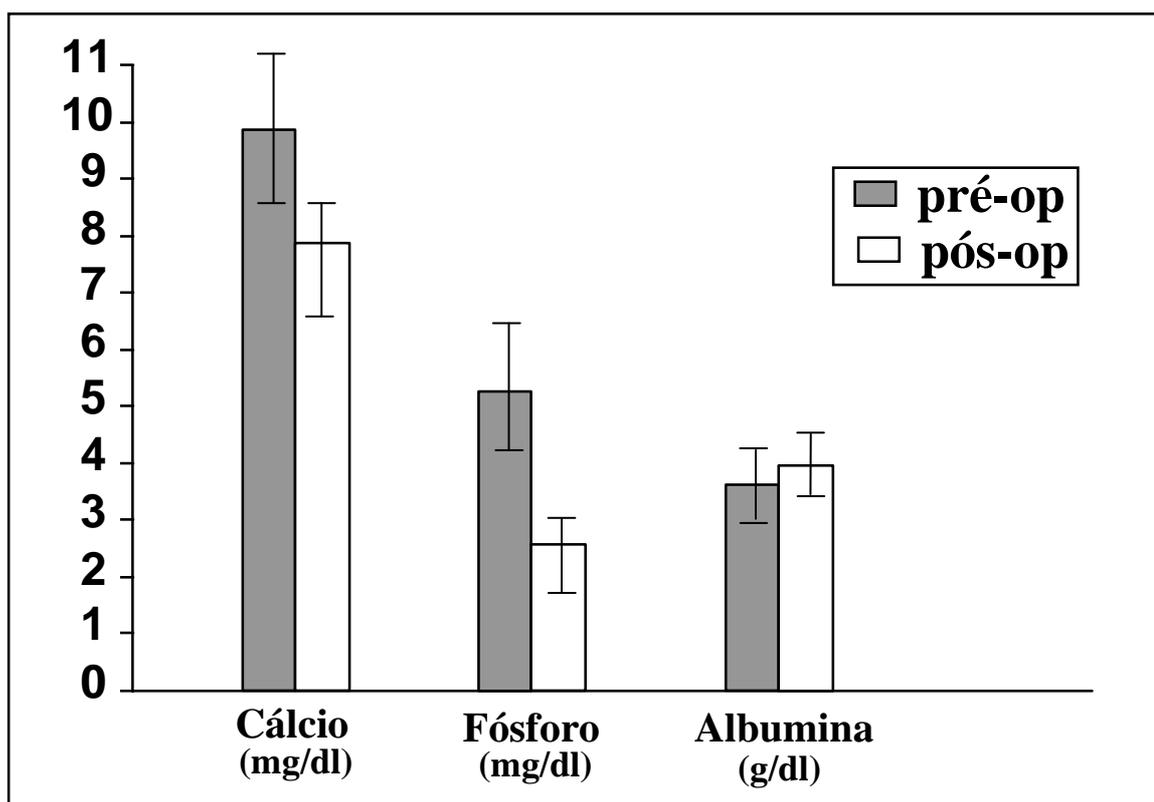


Fig 5 - Representa as médias e o desvio padrão do cálcio, do fósforo e da albumina, antes e 2 meses após a cirurgia, mostrando uma significativa diferença nos dois momentos: para o cálcio um $p < 0,0034$, para o fósforo um $p < 0,00003$ e para a albumina um $p < 0,0479$.

A paratireoidectomia causou também redução importante no produto cálcio X fósforo nos pacientes operados e, 2 meses após a cirurgia, todos estavam com esses valores dentro da normalidade(Fig.6). Os 3 pacientes que apresentavam calcificações em tecidos moles tinham esse produto acima dos níveis normais, ao passo que, nos 2 que tinham esse marcador abaixo de 50mg/dl, dentro da normalidade, não foram observadas calcificações ao estudo radiológico. Nichols e cols.⁽¹⁵⁾, Drüeke⁽¹¹²⁾ e Zins e cols.⁽¹¹⁵⁾ sugeriram uma relação causal entre produto CaXP e calcificações vasculares e/ou em tecidos moles.

A paratireoidectomia promoveu ainda uma significativa redução dos níveis séricos da fosfatase alcalina(Fig.6), indicativo de que a remodelação óssea tende a normalizar após a remoção das glândulas paratireóides.

A fosfatase alcalina tem sido usada como um marcador bioquímico de doença óssea, embora considerada pouco específica porque pode ser originada de várias fontes, como fígado, ossos, intestinos, placenta, etc. e porque, em doença de baixa remodelação óssea, também pode estar elevada⁽¹¹⁶⁾.

Jarava e cols.⁽¹¹⁷⁾ demonstraram importante correlação entre fosfatase alcalina total, fosfatase alcalina óssea e PTHi, o que permite utilizá-la como marcadora da atividade metabólica óssea. O mesmo também foi comprovado por Caligara e cols.⁽¹¹⁸⁾ que usaram a fosfatase alcalina associada ao PTHi para classificar graus de severidade do hiperparatireoidismo.

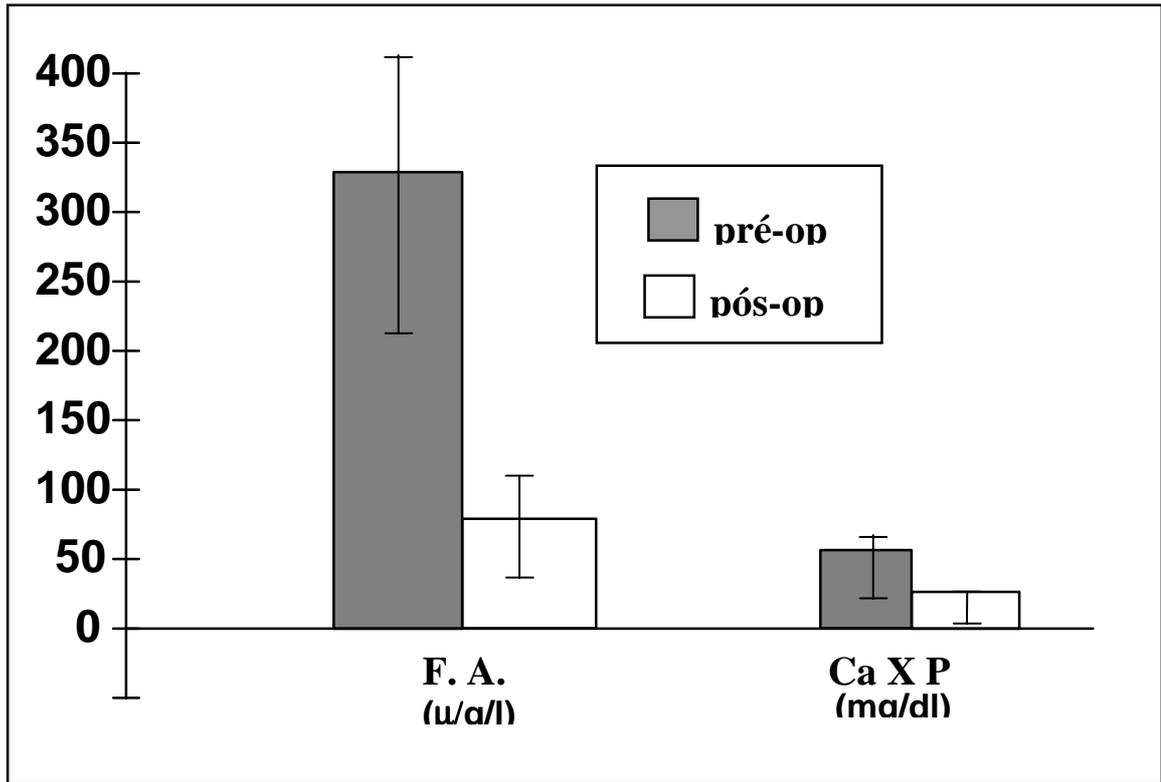


Fig 6-Representa os níveis da fosfatase alcalina e do produto cálcio X fósforo, antes e 2 meses após a cirurgia, revelando uma importante diferença entre os níveis nos dois momentos, indicativo de mudança do metabolismo ósseo após a cirurgia; para a fosfatase alcalina um $p < 0,000038$ e para o produto cálcio X fósforo um $p < 0,00002$.

A remoção de glândulas paratireóides hiperfuncionantes produziu a diminuição do hormônio paratireóideo circulante, representando o gatilho para as modificações metabólicas encontradas no pós-operatório(Fig.7). Kilav e cols.⁽¹¹⁹⁾ mostraram que, no hiperparatireoidismo secundário, ocorre um aumento da massa de tecido paratireóideo às custas do aumento do número de células, com conseqüente intensificação da síntese e secreção do paratormônio. Como o PTHi é a expressão da atividade secretora do tecido paratireóideo, a redução da massa desse tecido pela paratireoidectomia reduz o PTHi.

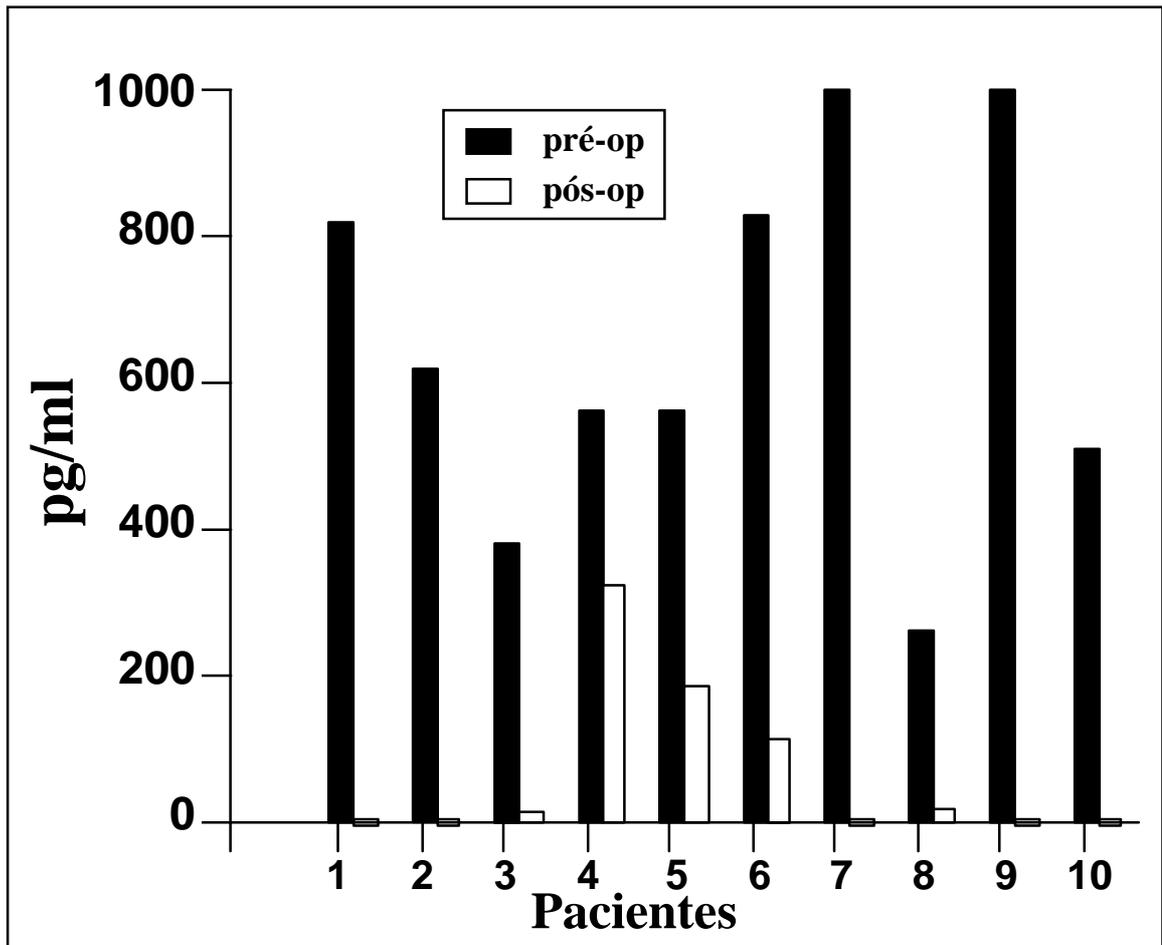


Fig. 7- Efeito da paratireoidectomia na secreção do hormônio paratireóideo. Comparação entre os valores séricos do PTHi antes e 2 meses após a cirurgia, caso a caso. O resultado do PTHi do pós-operatório é produto do tecido paratireóideo remanescente ou do tecido enxertado.

Não houve correlação entre o número de glândulas paratireóides ressecadas e a queda do nível do hormônio. Embora nos 5 pacientes em que foram removidas 4 glândulas paratireóides o PTHi tenha se tornado indetectável, isto é, abaixo de 10pg/ml, em um dos pacientes, no qual foram ressecadas somente 3 glândulas, o PTHi também foi indetectável. Em outro paciente, do qual somente 2 glândulas paratireóides foram ressecadas, o PTHi residual foi de apenas 15pg/ml. Uma possível explicação seria que, durante a dissecação cervical, tenha-se seccionado o suprimento sanguíneo das glândulas remanescentes.

Nos outros 3 pacientes nos quais o PTHi residual, 2 meses após a cirurgia, encontrava-se acima de 100pg/ml, não foram ressecadas todas as glândulas paratireóides. O paciente número 4, no qual foram

ressecadas 3 glândulas, pelos critérios de Antonsen e Sherrard⁽⁷⁾ e Wang e cols.⁽⁸⁾, persistiu com hiperparatireoidismo com PTHi de 326pg/ml, coincidindo com uma melhora clínica menos pronunciada.

A dosagem do PTHi diferencial entre os dois braços, 2 meses após a cirurgia, não mostrou diferença significativa que permitisse avaliar a viabilidade do tecido paratireóideo enxertado. Avaliações posteriores poderiam demonstrar resultados distintos. Higgins e cols.⁽¹⁴⁾, Packman e Demeure⁽⁷⁹⁾ e Wells e cols.⁽⁸⁸⁾ referiram que mais de 80% dos enxertos tornam-se viáveis até o sexto mes de pós-operatório (Tab 22).

Nichols e cols.⁽¹⁵⁾ demonstraram que, após a paratireoidectomia, independentemente do número de glândulas ressecadas, o PTHi tende a aumentar de nível. A explicação seria pela hipersecreção do tecido transplantado, ou pela estimulação de glândulas supranumerárias embriologicamente remanescentes, pela hipocalcemia.

Houve uma associação entre a acurácia na identificação do tecido paratireóideo, pelo exame de congelação, e a atividade residual do tecido paratireóideo remanescente, pela dosagem do PTHi. Considerando a não rara dificuldade de diferenciar, macroscopicamente, paratireóides de tecido tireóideo, tecido adiposo ou linfóide, o exame anatomopatológico, na identificação do tecido paratireóideo, durante a cirurgia, é extremamente valioso para confirmar o tipo do tecido excisado.

O estudo radiológico, 2 meses após a cirurgia, não revelou nenhuma alteração estrutural nos segmentos ósseos considerados nem nas calcificações de tecidos moles apresentadas por 3 pacientes. Nichols e cols.⁽¹⁵⁾ mostraram que 28% dos seus pacientes apresentaram completa resolução de erosões ósseas encontradas antes da cirurgia, 1 ano após o procedimento.

A evidente redução da intensidade de hipercaptação do radiotraçador, em todos os pacientes, 2 meses após a cirurgia, demonstra que a remoção das glândulas hiperfuncionantes reverte o acelerado metabolismo ósseo. A intensidade de hipercaptação nos dois momentos foi comparada pelo radioimagingologista que qualificou como importante o grau de redução da hipercaptação, em todos os pacientes

após o procedimento cirúrgico, tendendo à normalidade em todo o esqueleto e aumentando a hipersecreção em zona de fratura em 1 paciente. O método, portanto, foi muito sensível e precoce no acompanhamento das alterações ósseas após a cirurgia.

Karsenty e cols.⁽¹⁰⁷⁾ mostraram que a cintilografia óssea é recurso diagnóstico, permitindo, pelo padrão de hiper captação do radio traçador, avaliar o metabolismo ósseo num determinado momento e diferenciar hiperparatireoidismo de osteomalacia, revelando uma excelente correlação com a histologia óssea.

Francis e cols.⁽¹²⁰⁾ demonstraram que a captação do radio traçador está relacionada à presença de fosfato amorfo de cálcio, característica nas frentes de mineralização. Além disso, Boyde⁽¹²¹⁾ comprovou que o osso trabecular, que apresenta muitas fibras de colágeno, em padrão desorganizado, contém grandes quantidades de fosfato de cálcio.

O estudo cintilográfico do esqueleto permite avaliar indiretamente o grau de comprometimento ósseo causado pela hiperfunção das paratireóides, enquanto a avaliação da função glandular, pela determinação sérica da molécula intacta do paratormônio, é método de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do hiperparatireoidismo.

A combinação dos dois exames, com razoável grau de certeza exclui a osteomalacia, doença de baixa remodelação óssea, única osteodistrofia renal com contra-indicação absoluta para remoção das paratireóides^(7,8,107).

A resposta clínica, após a cirurgia, manifestada pela resolução de grande parte dos sintomas, permite-nos afirmar que o procedimento melhorou significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

A diminuição da fosfatase alcalina sérica e, principalmente, a importante redução do grau de hiperfixação do radio traçador na cintilografia do esqueleto asseguraram que as manifestações clínicas de melhora eram confirmadas pela modificação do metabolismo ósseo, tendendo à normalidade após o tratamento cirúrgico.

Este estudo demonstrou que a remoção cirúrgica das glândulas paratireóideas hipersecretoras corrigiu, em grande parte, o distúrbio metabólico responsável pela osteodistrofia renal do hiperparatireoidismo secundário, modificando as manifestações clínicas de dor e desconforto e redundando em uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

6 – CONCLUSÕES

6 - CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo conduziram-nos às seguintes conclusões :

1. O hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica é um problema de grande magnitude nos pacientes em tratamento hemodialítico em Porto Alegre, RS.

2. A paratireoidectomia para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica, melhora a qualidade de vida nesse grupo de pacientes, a curto prazo, pelo alívio da sintomatologia e pela recomposição do metabolismo ósseo próxima da normalidade, proporcionando uma melhora do balanço dos íons implicados na doença.

Estas conclusões gerais derivam das seguintes conclusões específicas:

* O hiperparatireoidismo secundário é muito prevalente(47%), nos pacientes com insuficiência renal crônica, em hemodiálise em Porto Alegre,RS .

* Há correlação entre o tempo de hemodiálise e a ocorrência do hiperparatireoidismo secundário na população de renais crônicos de Porto Alegre.

* A paratireoidectomia promove a melhora dos sintomas da osteodistrofia renal causada pelo hiperparatireoidismo, a curto prazo.

* A paratireoidectomia determinou a redução dos níveis séricos do cálcio, do fósforo e da fosfatase alcalina.

* A remoção de tecido paratireóideo hiperfuncionante reduz o nível sérico do PTHi, sendo a produção residual do hormônio o resultado da atividade das glândulas remanescentes ou do enxerto heterotópico de tecido paratireóideo.

* Dois meses após a cirurgia, ainda não é possível observar alteração estrutural do esqueleto ao estudo radiológico.

* A redução dos níveis séricos do hormônio paratireóideo circulante pela paratireoidectomia produz uma redução no nível de hipercaptação do radiotraçador na cintilografia do esqueleto, evidenciando uma tendência à normalização do metabolismo ósseo.

* A viabilidade funcional do fragmento de tecido paratireóideo heterotopicamente implantado não foi confirmada pela determinação da secreção hormonal comparada entre os dois braços.

* A precisão na identificação dos tecidos paratireóideos, pelo exame de congelação, está relacionada ao nível sérico residual do hormônio paratireóideo, a curto prazo.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jorgetti V, Mendes V, Carvalho AB. Osteodistrofia Renal. In; *Atualidades em Nefrologia*. Sao Paulo; Sarvier,1988. p.179-195.
2. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-174.
3. Alfrey AC. Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. *New Eng J Med* 1968;279:1349-1351.
4. Address DL, Maloney NA, Endres DB, Sherrard DJ. Aluminum-associated bone disease in chronic renal failure: High prevalence in a long-term dialysis population. *J Bone Miner Res* 1986;1:391-398.
5. Slatopolsky E. Renal Osteodystrophy. In; *Cecil Textbook of Medicine*.20^o ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co.,1996. p.1375-1379.
6. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Peña JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function.*Nephrol Dial transplant* 1996;11(3):58-64.
7. Antonsen JE, Sherrard DJ. Renal Osteodystrophy : Past and Present. *Seminars in Dialysis* 1996;4(9):296-302.
8. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kid Dis* 1995;26:836-844.
9. Sitges-Serra A, Caralps-Riera A. Hiperparatireoidismo Asociado a Doença Renal- Patogenia, História Natural e Tratamento Cirúrgico. *Clin Cir Am Norte* 1987;2:377-397.
10. Haynes RC, Murad F. Agentes que afectan la calcificacion: calcio, hormona paratiroidea, calcitonina, vitamina D y otros compuestos. In; *Las basis farmacologicas de la terapeutica*. 7a ed. Buenos Aires; Editorial Medica Panamericana SA,1985.p.1437-1467.
11. Katz DL, Hampers CL, Merril JP. Secondary Hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure. *Medicine* 1969;48:336-374.

12. Gonzales EA, Martin KJ. Bone cell Response in Uremia. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):339-346.
13. Shusterman NH, Wasserstein AG, Morrison G, Audet P, Fallon MD, Kaplan F. Controlled Study of Renal Osteodystrophy in Patients Undergoing Dialysis. *Am J Med* 1987;82:1148-1156.
14. Higgins RM, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Woods CG, Oliver DO, Morris PJ. Total Parathyroidectomy Alone or with Autograft for Renal Hyperparathyroidism?. *Quart J Med* 1991;79(288):323-332.
15. Nichols P, Owen JP, Ellis HA, Farndon JR, Kelly PJ, Ward MK. Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure : a Nine-year Follow-up Study. *Quart J Med* 1990; 77(283):1175-1193.
16. Solal MEC, Sebert JL, Boudailiez B. Comparision of Intact, Midregion, and carboxi terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialysed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:516-524.
17. Sherrard DJ. Renal Osteodystrophy. *Semin Nephrol* 1986;6(1): 56-67.
18. Ritz E, Mathias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Horl W. Disturb calcium metabolism in renal failure - Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int* 1992;42(38):37-42.
19. Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros(Rh unicornis). *Trans Zool Soc Lond.* 1852;4:31 - 58.
20. Thomas CG Jr. Presidential address : The glands of Owen - A perspective on the history of hyperparathyroidism. *Surgery* 1990;108(6):939-950.
21. Sandström IV. Om en Ny Kortel Hosmenniskan och atskilliga daggdur. Translated by Seipel CM, *Bulletin Institute History of Medicine* 1938; 6:192-222.
22. Berger W. Uber line nenu druse beim menschen und bei verschieden sangtiere. *Schmidt's Jahrbuch der in- und auslandische gesamten.* 1880;187:114-118.
23. Gley E. Sur les fonctions du corp thyroide. *Comptus rendus de la Societe de Biologie.* 1891; 43:551,583,841,843.
24. Gley E, Nicholas S. Premiers resultats de recherches sur la modification histologique des glandules thyroiden apres la thyroidectomie. *Comptes rendus des sciences de la Societe de Biologie* 1895; 47:11.
25. Von Recklinghausen FD. Die fibrose oder die deformirendeostifis, die ostomalacie und die osteoplastische carcinose in ihregegenscitigen beziehungen. *Festschrift fur Rudolf Virchow* 1891;1-89.

26. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *Journal Clinical Endocrinology* 1948;8:637-657.
27. Askanazy M. Uber Ostitis deformans ohne ostoides Gewebe. Arb. A. d. path. Anat. Inst. Zu Tübingen. 1904;4:398-422.
28. Erdheim J. Uber Epithelkörperbefund bei Osteomalacie. *Sitzungsb D k Akad d Wissensch Math-naturw Cl* 1907;116:311-370.
29. Mac Callum WB, Voegtlin C : On the relation of the tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med* 1909.11:118.
30. Erdheim J. Rachitis und epithelkörperchen. *Aus de Kaiserlich-Koniglichen Hof und Staats druckerie*. Wien,1914.
31. Schlagenhauer. Zwei falle von parathyroidie tumoren. *Weiner Klinische Wochenschrift*. 1915;28:1362.
32. Mandl F. Therapeutischer versuch bei ostitis fibrosa generalisate mittels extirpation eines epithelkörperchen tumor. *Weiner Klinische Wochenschrift* 1925;35:1343-1344.
33. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone wich will prevent or control parathyroid tetany and wich regulates levels of blood calcium. *J Biol Chem* 1925;63:395-438.
34. Ramussen H, Craig LC. Purification of the parathyroid hormone by use of countercurrent distribution. *J Am Chem Soc* 1959;81:5003.
35. Aurbach GD . Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol. *J Biol Chem* 1959;234:3179.
36. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD and Potts JT. Imunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Ntl Acad Sci* 1963;49:613.
37. Sanders LE, Cady B. Embryology and developmental abnormalities. In: *Surgery of Thyroid and Parathyroid Glands*. 3^a ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co,1991. p.5-12.
38. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embriology and anatomy of the thyroid and parathyroid gland. In: *Surgical Anatomy and Embriology*. *Surg Clin N Am* 1993;73(4): p.727-746.
39. Wells S, Ashey SW. The pathyroid glands. In: *Sabiston*. 14^a ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co, 1991. p.598 - 615.
40. Carney JA. Pathology of Hyperparathyroidism: A practical Approach. In: *Pathobiology of the Parathyroid and Thyroid Glands*. Monographs in Pathology- *United States and Canadian Academy of Pathology*, 1993. p.34-62.
41. Gilmour JR. Gross anatomy of parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol* 1938;46:133-149.

42. Alverdy A. Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand(Suppl)* 1968;389:1-120.
43. Molinari A. Paratireóides. In: *Clínica e Terapêutica Cirúrgicas*. 1ª ed. Rio de Janeiro; Guanabara-Koogan, 1997. p.372-390.
44. Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery* 1994;115(4):417-423.
45. Dufour DR, Wilkerson SY. The normal parathyroid revisited : Percentage of stromal fat. *Hem Pathol* 1982;13: 717-721.
46. Irvin GL III, Bagwell BC. Identification of Histologically Undetectable Parathyroid Hyperplasia by Flow Cytometry. *Am J Surg* 1979;138:567-571.
47. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB. Monoclonality of Parathyroid Tumors in Chronic Renal Failure and in Primary Parathyroid Hyperplasia. *J Clin Invest* 1995;95:2047-2053.
48. Haynes RC. Agents affecting calcification: calcium, parathyroid Hormone, calcitonin, vitamin D and other compounds. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8ª ed. Philadelphia; Macmillan Publishing Co, 1987. p.1496-1522.
49. Rockwell JC, Boran DT. Parathyroid Secretion and Calcium Homeostasis In Thyroid disease. in: *Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radioterapy*. N York ;2ª ed. SA Falk, 1990. p.177-184.
50. Grimelius L, Akerström G, Johansson H, Juhlin C, Rastad J. The parathyroid glands. In: *Functional Endocrine Pathology*. 4ª ed. N York; Blackwell Scientific Publications 1991. p.375-393.
51. Khafif RA, De Lima C, Silverberg A, Frankel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis - collective review. *Arch Intern Med* 1990;150:956-959.
52. Duh QY, Lim RC, Clark OH. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism - Diagnosis and parathyroidectomy. *Arch Surg* 1991;126:326-332.
53. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Int Med* 1969;123:543-553.
54. Bricker NS. On the pathogenesis of the uremics state: An exposition of the "trade-off" hypothesis. *N Engl J Med* 1972;286:1093-1099.
55. Capen CC, Rosol TJ. Pathobiology of Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein: Introduction and Evolving Concepts. In: *Pathology of the parathyroid and thyroid glands*. 3ª ed. Toronto; Milliams P Wilkins-United States and Canadian Academy of Pathology inc, 1993. p. 1-33.

56. 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;67:885-892.
57. Daugaard H, Egfjord M, Lewin E, Olgaard K. Metabolism of N-Terminal and C-Terminal Parathyroid Hormone Fragments by Isolated Perfused Rat Kidney and Liver. *Endocrinology* 1994;134(3):1373-1381.
58. Habener JF, Segre GV. Biosynthesis of Parathyroid Hormone. *N Engl J Med* 1978;299:580-635.
59. Brown RC, Aston JP, Weeks I, Woodhead JS. Circulating Intact parathyroid Hormone measured by a Two-site Immunochemiluminometric Assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:407-414.
60. Block MA. Familial hyperparathyroidism and hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. In: *Surgery of Thyroid and Parathyroid Glands*. 3^a ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co,1991. p.254-268.
61. Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-597.
62. Doherty GM, Weber B, Norton JA. Cost of unsuccessful surgery for primary hiperparathyroidism. *Surgery* 1994;116(6):954-958.
63. Buck BA, Robertson RD. Indications for parathyroidectomy in advanced renal disease. *Surg Gyn Obst.*1971:218-224.
64. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, et al. Renal Osteodystrophy in 1131 unselected hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984;25:1187-194.
65. Slatopolsky E, Caglar S, Pinnell JP. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50: 492-499.
66. Lucas RC. Form of late rickets associated with albuminuria rickets of adolescents. *Lancet* 1833;1:993. Apud. Jorgetti V, Mendes V, Carvalho AB. Osteodistrofia Renal. In: *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo; Sarvier,1988. p.179-195.
67. Pappenheimer AM, Wilins SL. Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. *Am J Pathol.*1935;11:73-91.
68. Smith FS, Goldman L. Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction. *Am J Dis Child*, 48: 597, 1934. Apud. Jorgetti V, Mendes V, Carvalho AB. Osteodistrofia Renal. In: *Atualidades em Nefrologia*. São Paulo; Sarvier,1988. p.179-195.

69. Albright F, Drake TG, Sulkowitch HW. Renal osteitis fibrotic cystic : report of case with discussion of metabolic aspects. *John Hopkins Med J* 1937;60:377-410.
70. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, Reveney J, Pederson J, Medlock R. The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 1986;29:S74-S79.
71. Chan YK, Furlong TJ, Cornish CJ, Posen S. Dialysis osteodystrophy-a study involving 94 patients. *Medicine* 1985;64:296-308.
72. Andress DL, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB, Sherrard DJ. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:11-16.
73. Morinieri P, Cohen-Solal M, Belbrick S, et al. Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 1989;53:93-101.
74. Cohen-Solal M, Sebert J, Boudailiez B, et al. Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment?. *Bone* 1992;13:1-5.
75. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariate analysis. *J Bone Min Res* 1995;10:1449-1456.
76. Pei Y, Hercz G. Low turnover bone disease in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):327-331.
77. Sprague SM, Moe SM. Clinical manifestation and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):360-369.
78. 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;75:145-150.
79. Packman KS, Demeure MJ. Indications for parathyroidectomy and extent of treatment for patients with secondary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995;75(3):465-482.
80. Hodsman AB, Cordy PE, Fraher LJ. Parathyroid Hormone, Vitamin D, and metabolic Bone Disease in Dialysis Patients. In: *Clinical Dialysis*. 2^a ed. New Jersey; Prentice-Hall International Inc, 1990. p. 494-534.
81. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A, Delmez J. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*.1992;42(38): 43-49.
82. Coburn JW, Frazao J. Calcitriol in the management of renal osteodystrophy. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):316-326.

83. Llach F, Nikakhtar B. Parathyroidectomy in Dialysis patients: Indications, Surgical Approach, Complications and clinical management after surgery. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):332-338.
84. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy and autotransplantation in Secondary Hyperparathyroidism : A randomized Trial. *World J Surg* 1991;15:745-750.
85. Alfrey AC. Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. *New Eng J Med* 1968;279:1349-1351.
86. Sitges-Serra A, Esteller E, Ricart MJ, Caralps A. Indications and late results of subtotal parathyroidectomy for hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg* 1984;8: 534-539.
87. D'alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989;106(6):1049-1056.
88. Wells SA JR, Ross AJ, Dale JK, Gray RS. Transplantation of the parathyroid glands : Current status. *Clin North Am* 1979;59:167-172.
89. Molinari AS, Verba J, Warken R, et al. Prevalência do hiperparatireoidismo secundario à IRC em Porto Alegre. *Revista AMRIGS* 1995;39(1):53-59.
90. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Singer FR. Measurement of Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;18:611-629.
91. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, Duh QV. Normocalcemic Hyperparathyroidism - Biochemical and Symptoms Profiles Before and after Surgery. *Arch Surg* 1992;127:1157-1163.
92. Kao P, Grant CS, Klee GC, Khoslas S. Clinical performance of Parathyroid Hormone Immunometric Assays. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:637-645.
93. Irvin GL III, Dembrow VD, Prudhome DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Amer J Surg.* 1991;162:299-302.
94. Irvin GL III, Dembrow VD, Prudhome DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick Parathyroid Hormone" Assay. *Surgery.* 1993;114:1019-1023.
95. Irvin GL III, Sfakianakis G, Yeung L, Deriso GT, Fishman LM, Molinari AS, Foss JN. Ambulatory Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Arc Surg.* 1996;131:1074-1078.
96. Molinari AS, Irvin GL, Deriso GT, Bott L. Incidence of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism determined by parathyroid hormone secretion. *Surgery.* 1996;120:934-937.

97. Boggs J, Irvin GL, Molinari AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery* 1996; 120:954-958.
98. Mounier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nefrol Dial Transplant* 1996;11(3):111-120.
99. Finch T, Jacobs JK. Indications for Parathyroidectomy in Patients with Chronic Renal Failure. *Amer Surg* 1974;40-44.
100. Kim HC, Cheigh J, David DS, et al. Long Term Results of Subtotal Parathyroidectomy in Patients with End-Stage Renal Disease. *Amer Surg* 1994;60:641-649.
101. Kostakis A, Vaiopoulos G, Kostantopoulos K, Zavos G, Bocos I, Sgouromalis S. Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Int Surg* 1997;82(1):85-86.
102. Tsalev DL. Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice. USA: CRC press, inc. 1983. p547
103. Hercz G, Pei Y, Sherrard DJ, Segre G, Chan W. The spectrum of fibrotic bone disease. *J Am Soc Nephrol(Suppl)* 1993;4:697.
104. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int* 1993;44:860-866.
105. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1992;41:1374-1382.
106. Jenkins DAS, Goulesbrough D, Smith GD, Cowie JF, Winney RJ. Can low-dosage aluminum hydroxide control the plasma phosphate without bone toxicity?. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:51-56.
107. Karsenty G, Vigneron N, Jorgetti V, et al. Value of the ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scan in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1986;29:1058-1065.
108. Baker LR, Oteino LS, Brown AL, et al. Pitfalls after total parathyroidectomy and parathyroid autotransplantation in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991;11:186-191.
109. Clerkin EP. Hyperparathyroidism. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 3^a ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co, 1991. p.243-253
110. Kates MK, Andress DL. Control of hyperphosphatemia in renal failure: role of aluminum. *Seminars in Dialysis* 1996;9(4):310-315.
111. Lopes-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia

- independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990;259:432-437.
112. Drüeke TB. A clinical approach to the uraemic patient with extraesqueletal calcifications. *Nefrol Dial Transplant* 1996;11(3):37-42.
 113. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990:An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990;38:193-211.
 114. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nefrol Dial Transplant* 1996;11(3):130-135.
 115. Zins B, Petilclerc T, Basile C, et al. Tumoral calcifications in hemodialysis patients:role of aluminium intoxication.*Nephron* 1992;60:260-267.
 116. Paniraghi P, Delmas PD, Singer F, et al. Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum. *Clin Chem* 1994;40:822-828.
 117. Javara C, Armas JR, Salgueira M, Palma A. Bone Alkaline Phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):43-46.
 118. Caligara F, Giangrande A, Allaria P, Castiglioni A. The PTH-calcium relationship curve in secondary hyperparathyroidism, an index of sensitivity and suppressibility of parathyroid glands. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(3):136-141.
 119. Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1995;67:885-892.
 120. Francis MD, Fergusson DL, Tofe AF, Bevan JA, Michael JA. Comparative evaluation of three diphosphonates: In vitro adsorption(C-14 labeled) and in vivo osteogenic uptake(Tc-99m complexed). *J Nucl Med* 1980;21:1185-1189.
 121. Boyde A. Electron microscopy of the mineralization front. In: *Bone Histomorphometry*. 1ª ed. France; Armour Montague, 1981.p.69-78.