

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Transplantation of parathyroid glands in definitive Hypoparathyroidism

A literature review

Ana Rita Carvalho

M

2022



Transplantation of parathyroid glands in definitive Hypoparathyroidism

Artigo de revisão bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante:

Ana Rita Teixeira de Carvalho

Estudante do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço de correio eletrónico: rita6carvalho98@gmail.com

Orientador:

Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Associado Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Coorientador:

Prof. Drª. Maria Helena Cardoso

Assistente Graduada Sénior de Endocrinologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Catedrática Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Maio de 2022

Transplantation of parathyroid glands in definitive Hypoparathyroidism

Artigo de revisão bibliográfica

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, maio de 2022

Estudante:



(Ana Rita Teixeira de Carvalho)

Orientador



(Dr. Vítor Valente)

Co-orientadora:

Assinado por : **MARIA HELENA CARDOSO PEREIRA
DA SILVA**

Num. de Identificação: BI03001313

Data: 2022.05.30 09:26:24+01'00'



(Prof. Dra. Maria Helena Cardoso)

Maio de 2022

Agradecimentos

Na conclusão de mais um marco do meu percurso, gostaria de agradecer em primeiro lugar, àqueles que desde sempre foram os pilares da minha vida, amando-me, apoiando-me e motivando-me incondicionalmente: os meus pais, avós e restante família. Ao Lécio e aos meus amigos por terem partilhado comigo importantes momentos desta jornada, apelando ao meu espírito de resiliência, perseverança e à minha valorização pessoal.

Gostaria ainda de deixar o meu forte agradecimento aos professores que abraçaram este projeto, o Dr. Vítor Valente (orientador), e Professora Dra. Maria Helena Cardoso (co-orientadora). Pela orientação científica, pela promoção das minhas capacidades crítica e clínica e pelo incentivo à expansão das fronteiras do meu conhecimento teórico dentro do mundo da Cirurgia Geral e da Endocrinologia, o meu sincero obrigado.

Resumo

O hipoparatiroidismo (hipoPT) é a complicação mais frequente da tireoidectomia total. Este distúrbio endocrinológico caracteriza-se por níveis séricos de cálcio baixos associados a valores de Paratormona (PTH) inapropriadamente diminuídos ou ausentes. Ora, a presença deste estado hipocalcémico perpetuado é responsável pelas principais manifestações clínicas inerentes à patologia em questão, com o desenvolvimento de quadros neuromusculares e cardiovasculares, predominantemente. Destes destaca-se a tetania, pelo seu elevado potencial para desencadear espasmo laríngeo e, conseqüentemente, a morte do doente. Na maioria dos casos, o hipoPT assume um caráter transitório, revertendo facilmente num período temporal de 6 meses recorrendo ao tratamento adequado. Contudo, estima-se que 1 a 3% dos doentes acabem por permanecer hipoparatiroídeos por mais de 6 meses, o que os torna portadores de um hipoPT definitivo ou crónico.

A terapêutica deve iniciar-se de imediato com a correção da hipocalcemia, recorrendo a suplementação com cálcio e vitamina D, estratégia bastante eficaz na abordagem da grande maioria dos casos de hipoPT pós-operatório, transitórios. Quando os níveis séricos de cálcio, mesmo com suplementação cuidada, persistem diminuídos e inclusivamente obrigam à administração de cálcio endovenoso por longos períodos, estamos na presença de hipoPT's mais complexos, com necessidade de equacionar o investimento noutras armas terapêuticas.

O recurso a PTH recombinante tem surgido como uma nova opção de tratamento médico, implicando injeções subcutâneas regulares. Contudo, para além do seu perfil de segurança a longo prazo não ser completamente conhecido, é uma terapêutica cara e com pouca adesão.

A terapêutica cirúrgica com recurso à transplantação (foco da presente revisão bibliográfica) constitui uma opção para a correção do hipoPT definitivo, contribuindo para melhorar a qualidade de vida destes doentes. Esta técnica pode assumir essencialmente duas vertentes: a autotransplantação (sistemática *versus* seletiva) e a alotransplantação. O método de autotransplantação das glândulas paratiróides depende em grande parte da experiência pessoal do cirurgião, optando-se muitas vezes pela reimplantação de fragmentos da glândula em diferentes locais criados entre fibras musculares (técnica de *Wells*). Outra opção é a injeção intramuscular de suspensão salina de tecido paratiróideo (técnica de *Gauger*). A grande limitação desta técnica prende-se com o aumento do risco de desenvolvimento de hipoPT transitório pós-transplantação, apesar da redução eficaz da incidência de hipoPT definitivo nestes doentes.

Relativamente ao planeamento da alotransplantação das glândulas paratiróideas, tudo começa pela seleção de um dador: dador vivo (como por exemplo familiares, pacientes com

glândulas hiperplásicas por hiperparatireoidismo (hiperPT) secundário, doentes com hiperPT primário) ou dador em morte cerebral. Segue-se a preparação de células paratireoideias para transplantação, fase crítica na preservação da sua viabilidade e funcionalidade. Para condicionamento da amostra, e sempre com o objetivo de melhorar a eficácia e a sobrevida do enxerto paratireoideu, têm sido desenvolvidas e estudadas diferentes soluções e técnicas, como a *University Of Wisconsin Solution* (comumente utilizada) e a *Parathyroid Transport Solution*, mas também o gel termorreversível feito de Polietilenoglicol-polialanina-co-fenilalanina (PEG-PAF) de tecido tireoideu e o microencapsulamento de células paratireoideias.

Uma das grandes questões que se levanta neste tipo de transplantação é a necessidade de imunossupressão pós-operatória crónica, uma vez que estas glândulas apresentam um potencial alógeno similar ao de outros órgãos sólidos frequentemente transplantados e, consequentemente, um risco significativo de insucesso terapêutico por uma reação imunológica de rejeição do enxerto. As desvantagens que o tratamento imunossupressor a longo prazo acarreta (como a maior predisposição a patologia oportunista e os custos elevados da terapêutica) levaram à procura e aperfeiçoamento de métodos de preparação das células paratireoideias que minimizem a resposta imunológica contra o enxerto.

Palavras-chave:

Hipoparatiroidismo definitivo; Hipocalcemia; Autotransplantação paratireoideia; Alotransplantação paratireoideia; Imunossupressão crónica

Abstract

Hypoparathyroidism (HipoPT) is the most frequent complication of total thyroidectomy. This endocrinological disorder is characterized by low serum calcium levels associated with inappropriately decreased or absent parathyroid hormone (PTH) values. The presence of this perpetuated hypocalcemic state is responsible for the main clinical manifestations inherent to the pathology in question, with the development of neuromuscular and cardiovascular conditions, predominantly. Of these, tetany stands out for its high potential to trigger laryngeal spasm and, consequently, patient death. In most cases, hypoPT is transient in nature, easily reversing within 6 months with appropriate treatment. However, it is estimated that 1 to 3% of patients end up remaining hypoparathyroid for more than 6 months, making them carriers of definitive or chronic hypoPT.

Treatment should start immediately with the correction of hypocalcemia, using calcium and vitamin D supplementation, a very effective strategy in the approach of the vast majority of transient postoperative hypoPT cases. When serum calcium levels, even with careful supplementation, remain low and even require the administration of intravenous calcium for long periods, we are in the presence of more complex hypoPT's, with the need to consider investing in other therapeutic weapons.

The use of recombinant PTH has emerged as a new medical treatment option, involving regular subcutaneous injections. However, in addition to its long-term safety profile not being fully understood, it is expensive and with poor adherence.

Surgical therapy using transplantation (the focus of this literature review) is an option for the correction of definitive hypoPT, helping to improve the quality of life of these patients. This technique can essentially take two forms: autotransplantation (systematic *versus* selective) and allotransplantation. The method of autotransplantation of the parathyroid glands depends largely on the personal experience of the surgeon, often opting for the reimplantation of fragments of the gland in different sites created between muscle fibers (Wells technique). Another option is intramuscular injection of saline suspension of parathyroid tissue (Gauger's technique). The major limitation of this technique is related to the increased risk of developing transient post-transplantation hypoPT, despite the effective reduction in the incidence of definitive hypoPT in these patients.

Regarding the planning of allotransplantation of parathyroid glands, it all starts with the selection of a donor: living donor (such as relatives, patients with hyperplastic glands due to secondary hyperparathyroidism (hyperPT), patients with primary hyperPT) or brain-dead donor. This is followed by the preparation of parathyroid cells for transplantation, a critical stage in preserving their viability and functionality. For sample conditioning, and always aiming to improve the efficacy and survival of the parathyroid graft, different solutions and techniques have been developed and studied, such as the *University Of Wisconsin Solution* (commonly used) and the *Parathyroid Transport Solution*, but also the thermoreversible gel made of PEG-PAF from thyroid tissue and the microencapsulation of parathyroid cells.

One of the major issues that arises in this type of transplantation is the need for chronic postoperative immunosuppression, since these glands have an allogeneic potential similar to that of other solid organs frequently transplanted and, consequently, a significant risk of therapeutic failure due to an immunological reaction of graft rejection. The disadvantages of long-term immunosuppressive treatment (such as increased predisposition to opportunistic pathology and high therapeutic costs) have led to the search for improvement of methods of parathyroid cell preparation that minimize the immune response against the graft.

Key-words:

Definitive hypoparathyroidism; Hypocalcemia; Parathyroid autotransplantation; Parathyroid allotransplantation; Chronic immunosuppression

Lista de Abreviaturas

25(OH)D – 25 -Hidroxivitamina D
ALG – Alginato
BAETS (sigla inglesa) – British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons
CaSR (sigla inglesa) – Calcium-sensing receptor
CO₂ – Dióxido de Carbono
DM – Diabetes *Mellitus*
DRC – Doença Renal Crónica
EMA (sigla inglesa) – European Medicines Agency
ESES (sigla inglesa) – European Society of Endocrine Surgeons
FDA (sigla inglesa) – Food and Drug Administration
HiperPT – Hiperparatiroidismo
HipoPT – Hipoparatiroidismo
HLA (sigla inglesa) - Antígeno leucocitário humano
IBP – Inibidor da Bomba de Prótons
MeSH (sigla inglesa) - Medical Subject Headings do Index Medicus
MPEG – Metoxi Polietilenoglicol
PEG-PAF - Polietilenoglicol-polialanina-co-fenilalanina
PTH – Paratormona Humana
rhPTH – PTH recombinante humana
TC – Tomografia Computorizada
UKRETS (sigla inglesa) – United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery

Índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo	iii
Abstract.....	v
Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Tabelas	ix
Introdução	1
Objetivos.....	3
Metodologia	4
Desenvolvimento	6
<i>HipoPT pós-cirúrgico</i>	6
Epidemiologia	6
Mecanismos cirúrgicos mediadores da doença.....	7
Fatores de Risco	7
Clínica e Diagnóstico.....	9
Tratamento convencionais e Vigilância Médica	10
Tratamento com PTH recombinante (rhPTH).....	12
<i>Transplantação</i>	13
Autotransplantação.....	14
Técnicas de identificação/seleção glandular	15
Técnica de autotransplantação	17
Local para autotransplante	18
Resultados dos autotransplantes de paratíroides	19
Criopreservação	22
Alotransplantação	22
Seleção de doadores de tecido paratiroideu	23
Técnicas de preparação e implantação de enxerto.....	24
Terapia com Stem Cells	27
Impacto do HLA no sucesso do transplante e Imunossupressão pós-transplantação alogenica	28
Conclusão.....	33
Anexos	35
Lista de Tabelas	35
Referências bibliográficas	38

Lista de Tabelas

Tabela I. Influência de importantes alterações bioquímicas e hormonais perioperatórias no risco de desenvolvimento de um hipoPT pós-cirúrgico.

Tabela II. Sinais e sintomas resultantes da ação do hipoPT, por sistemas.

Tabela III. Comparação das atuais terapêuticas médicas e cirúrgicas para abordagem do hipoPT definitivo.

Introdução

O cálcio é um íon essencial a diversas e importantes funções fisiológicas. A sua grande maioria (99%) entra na composição de biomateriais como ossos e dentes, pelo que se considera armazenada sob a forma ligada. Porém, 1% permanece a nível extracelular, em parte sob a sua forma iónica. Ora, é desta pequena percentagem de cálcio livre que dependem várias funções fisiológicas chave do cálcio (como potenciais de ação, contração muscular, divisão celular, hemóstase secundária, comunicação celular). Em circunstâncias fisiológicas, os níveis séricos de cálcio apresentam valores entre 8,8 – 10,6 mg/ dl (2,2-2,65 mmol/L), valores estes que podem estar sujeitos a variações quantitativas desreguladoras desta homeostasia. Assim, para que a estabilidade iónica seja mantida ou até recuperada, são essenciais mecanismos de *feedback* negativo. Através dos recetores celulares Calcium-sensing receptor (CaSR), as células dos túbulos renais e das glândulas paratiroides detetam elevações ou reduções nos níveis extracelulares de cálcio e sinalizam vias de resposta compensadoras da alteração da concentração iónica em questão. Esta resposta é então executada por um leque de agentes, dos quais se destaca o papel basilar da Paratormona (PTH).^[1, 2]

A PTH é uma proteína sintetizada pelas células paratiroideias sob a forma de um precursor, a pré-proPTH, que vai maturando intracelularmente até atingir a sua forma ativa, pronta a ser secretada na corrente sanguínea. Em condições normocalcémicas, existe um nível de PTH circulante basal, do qual 20% se encontra na sua forma biologicamente mais ativa (a PTH 1-84). Porém, perante episódios hipocalcémicos (mesmo que ligeiros), a degradação intracelular da PTH é inibida e uma grande proporção de PTH 1-84 é secretada. Já em casos de hipercalcemia, a degradação intracelular da PTH é promovida e a biodisponibilidade de PTH 1-84 é reduzida. Isto porque a PTH estimula a atividade osteoclástica, promovendo, assim, a ocorrência de reabsorção óssea e consequente libertação de cálcio para a corrente sanguínea. Por outro lado, a PTH aumenta a reabsorção de cálcio e a excreção de fosfato nos túbulos renais, bem como estimula a hidroxilação renal do precursor da vitamina D ativa, o 25(OH)D (25-Hidroxivitamina D). Destaque-se que este aumento dos níveis séricos de cálcio associada à diminuição dos níveis de fosfato proporcionado pela ação da PTH permite minimizar o valor do produto fosfocálcio e aumentar a percentagem de cálcio ionizado (livre).^[1-3]

No caso de níveis séricos de PTH inapropriadamente baixos ou mesmo ausentes, ocorre o comprometimento da atividade dos osteoclastos (diminuindo a reabsorção óssea), uma maior excreção urinária de cálcio (por diminuição da reabsorção tubular renal do mesmo íon) e menor

de fosfato (por aumento da sua reabsorção tubular) e uma diminuição da estimulação da hidroxilação do 25(OH)D pelas células renais (com consequente menor absorção de cálcio a nível intestinal), levando a um estado de hipocalcemia associado a hiperfosfatemia. Estamos então perante um quadro de hipoPT. [2, 4, 5]

Quanto à etiologia, o hipoPT pode dever-se essencialmente a: causas primárias (como as hereditárias e as autoimunes) ou a causas secundárias (como a iatrogenia, as doenças infiltrativas, a hipomagnesemia severa e prolongada e a irradiação cervical). [2, 5-7]

A etiologia mais prevalente é a secundária de tipo iatrogénico. Um estudo longitudinal do *Rochester Epidemiology Project* analisou, em 2009, os diagnósticos de hipoPT feitos a partir de 1945 em residentes em *Olmsted County, Minnesota*. Concluiu-se que 78% dos casos de hipoPT tinham história de cirurgia cervical.^[2] Assim, a presente revisão bibliográfica centrar-se-á apenas na abordagem do hipoPT iatrogénico pós-cirúrgico.

Objetivos

Os objetivos desta revisão centram-se na abordagem diagnóstica e tratamento do hipoPT pós-cirúrgico, com base numa contextualização inicial acerca da fisiopatologia, epidemiologia, clínica e complicações desta entidade patológica. Pretende-se elaborar uma análise geral relativa às várias opções terapêuticas neste âmbito. É destacado nesta dissertação o grau de evidência científica relativa à possibilidade de inclusão da transplantação de paratiroides como opção terapêutica nos doentes com hipoPT's definitivo. Assim, o objetivo passa por analisar as diferentes técnicas e metodologias transplantacionais até hoje utilizadas, sumariando os estudos mais recentes nesta área e realizando uma comparação e análise crítica das estratégias em questão e dos seus resultados.

Metodologia

A metodologia adotada na realização desta revisão baseia-se na pesquisa e análise de artigos específicos da área em questão e publicados em diversas plataformas científicas que lhe conferem a credibilidade e profundidade necessárias para serem o alicerce teórico desta dissertação. Artigos como “Parathyroid allotransplantation for the treatment of permanente hypoparathyroidism: A systematic review” publicado em *The American Journal of Surgery* e “Parathyroid Autotransplantation During thyroid Surgery. Where we are? A Systematic Review on Indications and Results” publicado em *Journal of Investigative Surgery* constituíram os pontos de partida para uma revisão teórica, que prosseguiu com uma pesquisa literária a partir de palavras-chave em inglês (*MeSH do Index Medicus*): “definitive hypoPT”, “hypocalcemia”, “parathyroid autotransplantation”, “parathyroid allotransplantation” and “chronic immunosuppression” e do seu posterior emparelhamento, como por exemplo “parathyroid allotransplantation[MESH] IN definitive hypoPT[MESH]”.

Esta pesquisa foi realizada nas plataformas *PubMed*, *Elsevier* e *MedCrave*. De seguida, prosseguiu-se com a seleção dos artigos, usando como critérios a análise de títulos e resumos, dos autores envolvidos, dos anos de publicação e da revista ou jornal de publicação. Para além destes parâmetros, os artigos a eleger deveriam ainda encontrar-se redigidos em inglês ou português. Foi ainda possível enriquecer o conteúdo teórico desta dissertação com a pesquisa de mais algumas referências bibliográficas após e a partir da primeira seleção literária, ou seja, dos artigos primeiramente selecionados e considerados mais atuais e de maior relevância e importância para o desenvolvimento da temática proposta. Para além dos artigos, foi também incluída informação extraída de alguns livros intimamente relacionados com a temática e de folhetos informativos de instituições científicas de renome como sendo a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA).

A pesquisa culminou na reunião de um total de 78 artigos (entre originais e revisões) publicados. Destes, foram selecionados 51 para a elaboração desta dissertação (de entre 2003 e 2021, com apenas um a datar de 1975), por reunirem a investigação mais recente relativamente a esta temática, com maior grau de evidência científica (essencialmente estudos de coorte retrospectivos e revisões sistemáticas), e por esclarecerem questões-chave para a conexão de ideias e elaboração de raciocínio crítico sobre o tema. Para a exclusão de artigos (24) foram eleitos os seguintes critérios: datas de elaboração e publicação anteriores a 2000; artigos cujo âmbito se direcionasse para áreas mais individuais do hipoPT e não detalhadas na presente

dissertação (como por exemplo a abordagem do hipoPT em idade pediátrica e a xenotransplantação de tecido paratiroideu isolado de adenomas e criopreservado para coelhos normocalcémicos); artigos originais relativos a estudos potencialmente afetados pelo viés de seleção amostral.

Procedeu-se à organização bibliográfica deste trabalho através do recurso à ferramenta informática *EndNote*®.

Desenvolvimento

HipoPT pós-cirúrgico

A complicação mais comum da tireoidectomia total é o hipoPT. O hipoPT pós-cirúrgico transitório define-se por níveis baixos ou nulos de PTH sérica por um período inferior a 6 meses. Já o hipoPT pós-cirúrgico definitivo define-se também por níveis baixos ou nulos de PTH sérica por um período superior a 6 meses. É de salientar que alguma literatura tem como *cut-off* temporal desta definição os 12 meses.^[8, 9]

Há, ainda que raros, casos de hipoPT pós-cirúrgico com aparecimento anos após a cirurgia. Pensa-se que tal fenómeno esteja ligado ao desenvolvimento de alterações vasculares das paratiroides próprias do avanço da idade, alterações estas que acabam por comprometer a vitalidade das glândulas residuais e/ou das que já se encontravam menos funcionantes em consequência da cirurgia prévia.^[2]

Epidemiologia

Estima-se que a incidência do hipoPT pós-cirúrgico transitório esteja entre 25,4 a 83% dos casos. Já o hipoPT pós-cirúrgico definitivo ocorre em aproximadamente 0,12% a 4,6% das cirurgias cervicais.^[4]

No que toca à prevalência, sabe-se que o hipoPT transitório representa a grande maioria dos casos de hipoPT pós-cirúrgico, sendo o hipoPT definitivo uma entidade relativamente rara. Na Europa, estudos retrospectivos dinamarqueses realizados entre 2013 e 2015 permitiram estimar uma prevalência de hipoPT pós-cirúrgico definitivo de 22/100000 e não-cirúrgico de 2,3/100000. Estes últimos estudos permitiram ainda analisar o grupo de doentes com hipoPT pós-cirúrgico relativamente ao motivo de recurso à terapêutica cirúrgica, tendo-se concluído que 33% decorreram na sequência de patologia maligna (nomeadamente, carcinoma tiroideu), outros 33% por bócios não tóxicos, 25% por bócios tóxicos e 10% por hiperPT primário.^[4]

Porém, a prevalência e incidência do hipoPT são difíceis de estimar a partir da literatura publicada e disponível por serem dados epidemiológicos que dependem fortemente da metodologia do estudo em questão. De facto, uma limitação que se coloca a estes projetos é o facto de diferirem muitas vezes nas definições de hipocalcemia e hipoPT, nos *cut-off's* de valores

bioquímicos (em particular, de PTH e cálcio séricos), nos intervalos de tempo para a determinação de evolução para cronicidade (hipoPT transitório *versus* definitivo), nos protocolos de suplementação eletrolítica no pós-operatório, entre outros.^[8, 10] Assim, um estudo prospectivo realizado por membros da *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons* (BAETS) a partir de dados da *United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery* (UKRETS) reportados entre julho de 2010 e junho de 2015 procurou evitar este tipo de viéses: definiu o tipo de abordagens cirúrgicas a entrar na amostra em estudo, bem como a presença de hipocalcemia a partir de um cálcio sérico inferior a 2,10 mmol/L ou de cálcio ionizado inferior a 1,2 mmol/L no primeiro dia de pós-operatório. Para além disso, procurou identificar os doentes que realizaram suplementação com cálcio e vitamina D logo no primeiro dia (normo ou hipocalcémicos), realizando um *follow-up* da necessidade desta terapêutica. Foi obtida uma taxa de hipocalcemia precoce após tiroidectomia total de 23,6%, valor que parece concordante com os relatados nos estudos supracitados.^[10]

Mecanismos cirúrgicos mediadores da doença

As intervenções cirúrgicas que mais se associam ao desenvolvimento de hipoPT são a tiroidectomia total e o esvaziamento cervical radical para tratamento de patologia maligna. O hipoPT pós-cirúrgico pode ocorrer ainda após cirurgia das paratiroides.^[2]

Os mecanismos intraoperatórios que levam ao hipoPT são: o compromisso arterial ou venoso das paratiroides, a sua lesão mecânica, térmica ou elétrica e ainda a sua remoção parcial ou completa de forma inadvertida.^[8] Alguns autores referem ainda que o stress cirúrgico promove a produção e secreção de endotelina-1, uma substância vasoconstritora que vai atuar temporariamente a nível das paratiroides, frenando a produção de PTH e, assim, condicionando um hipoPT transitório.^[9]

Fatores de Risco

Vários fatores de risco têm vindo a ser descritos na literatura. Estes podem estar relacionados com características não modificáveis do doente (idade e sexo), com a patologia de base que motivou a cirurgia e com a intervenção cirúrgica em si.^[11]

No que toca às características não modificáveis do doente, destaca-se o maior risco de desenvolvimento de hipoPT no sexo feminino.^[5] O mecanismo inerente a este fenómeno ainda

não é totalmente conhecido, apesar de se pensar estar relacionado com a presença de campos cirúrgicos menores em indivíduos do sexo feminino (e, consequentemente, maior dificuldade na intervenção cirúrgica) e com uma maior prevalência de déficit de vitamina D e de patologia tiroideia em mulheres.^[11]

Relativamente à patologia de base que motivou a terapêutica cirúrgica, sabe-se que a Doença de *Graves* se encontra associada a um maior risco de hipoPT pós-cirúrgico transitório (pela reversão pós-cirúrgica da osteodistrofia relacionada com o efeito pré-cirúrgico da tireotoxicose - síndrome do osso faminto). A preservação das paratiroides é ainda mais difícil nestes casos por haver um aumento da vascularização tiroideia e maior hemorragia intra-operatória.^[2, 5, 8, 10-12]

Por outro lado, bócios mergulhantes implicam uma maior extensão cirúrgica e disseções cervicais mais longas, encontrando-se assim associados a um maior risco de desenvolvimento de hipoPT pós-cirúrgico. O mesmo se passa nas cirurgias por carcinoma da tiroide, intervenções mais radicais que requerem muitas vezes esvaziamento ganglionar, acarretando maior probabilidade de hipocalcemia pós-cirúrgica, quer transitória quer definitiva.^[8, 10-12]

As análises bioquímicas perioperatórias da PTH poderão também auxiliar na predição do risco de desenvolvimento de um hipoPT pós-cirúrgico, como se resume na **tabela I**.^[2, 11] Destaca-se apenas que alguns autores referem que níveis pré-cirúrgicos baixos de 25-vitamina D correspondem a um fator de risco independente na determinação das hipocalcemias pós-cirúrgicas.^[2, 8, 11] Não obstante, tal achado é contestado por outros, que apontam para um caráter meramente fortuito desta relação. Um estudo português prospetivo, não randomizado, realizado entre janeiro e setembro de 2018 com 186 doentes submetidos a tireoidectomia total num centro hospitalar terciário teve por objetivo “... analisar possíveis associações entre a prevalência e a gravidade do hipoPT e hipocalcemia após tireoidectomia total e os níveis de vitamina D séricos no pré-operatório imediato.” (*Devezas V. et al., 2020*). Este estudo concluiu que os níveis de vitamina D pré-operatórios não parecem ter influência na prevalência ou gravidade do hipoPT ou hipocalcemia no pós-operatório de tireoidectomia total.^[13]

Por último, conhecem-se alguns fatores de risco relacionados com a cirurgia em si: a realização de uma tireoidectomia total, o esvaziamento ganglionar central, a paratiroidectomia ou desvascularização glandular inadvertida que não permite a preservação de duas ou mais glândulas paratiroides funcionantes *in situ*^[5], tempo cirúrgico mais prolongado, a realização de laqueação central das artérias tiroideias inferiores (quando comparada à periférica), a re-intervenção cirúrgica por hemorragia local ou para tratamento de recidivas de patologia tiroideia (dado não se saber o grau de viabilidade das glândulas paratiroides após a primeira cirurgia tiroideia). Já a

autotransplantação seletiva das paratiroides, ainda que esteja ligada a um maior risco de hipoPT pós-cirúrgico transitório, parece reduzir o risco de hipoPT pós-cirúrgico definitivo.^[2, 5, 8, 10-12, 14]

É reconhecido por alguns autores que um reduzido volume operatório anual do cirurgião (de intervenções cervicais anteriores) pode condicionar um maior risco de desenvolvimento de hipoPT pós-cirúrgico. Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de uma base de dados da UKRETS com o objetivo de avaliar a relação entre o volume operatório de um cirurgião (relativamente apenas a tireoidectomias) e a ocorrência das principais complicações de uma tireoidectomia total: hipoPT, paralisia do nervo recorrente laríngeo e hematoma cervical. Foram analisados casos compreendidos entre setembro de 2010 e agosto de 2016. O estudo concluiu que existe uma associação negativa entre o volume operatório anual do cirurgião e a ocorrência de complicações relacionadas com a cirurgia, sendo que os melhores *outcomes* surgiram nas cirurgias desempenhadas por cirurgiões com mais de 100 intervenções por ano. Particularizando no hipoPT, concluiu-se que a sua taxa de ocorrência apenas aumenta significativamente para volumes operatórios inferiores a 50 intervenções por ano.^[15]

Clínica e Diagnóstico

O diagnóstico de hipoPT tem por base uma anamnese cuidada, com detalhada caracterização sintomática e dos antecedentes do doente, exame físico e meios complementares de diagnóstico adequados.

Ele pode apresentar manifestações clínicas várias, desde formas assintomáticas até quadros fatais, com possibilidade de envolvimento de quase todos os órgãos e sistemas.^[6] A semiologia é dominada pelo aumento da irritabilidade neuromuscular desencadeada pela hipocalcemia (como parestesias, espasmos musculares), tendendo a ocorrer após as primeiras 24 a 72h.^[2, 9] Contudo, outros órgãos e sistemas podem ser atingidos pelas alterações iónica do hipoPT, daí resultando sinais e sintomas sintetizados na **tabela II**.^[2, 5, 8, 9]

Em termos analíticos, são de maior importância para o diagnóstico a medição do cálcio sérico e a da PTH, o estabelecimento de uma relação entre estes valores e a comparação com as alterações fisiológicas expectáveis.^[9]

A avaliação quantitativa do cálcio sérico pode ser realizada recorrendo ao cálculo da sua concentração total ou apenas da sua porção ionizada (forma biologicamente ativa). O cálcio total inclui a porção que circula ligada à albumina e, como tal, o valor da sua concentração depende dos níveis de plasmáticos desta proteína; assim, em casos de hipoalbuminemia, deve ser corrigido o valor do cálcio total em função da albumina. Já os níveis de cálcio ionizado não dependem do

valor de albumina circulante, podendo ser medidos diretamente através de uma gasimetria venosa. Podemos definir, de um modo geral, a presença de um estado hipocalcémico para valores de cálcio total corrigido inferiores a 8,8 mg/dl (2,2 mmol/L), considerando o intervalo de referência de 8,8 – 10,6 mg/ dl (2,2-2,65 mmol/L), ou valores de cálcio ionizado inferiores a 4,5 mg/dL (1,125 mmol/L), para um intervalo de referência de 4,5 – 5,6 mg/dl (1,125 – 1,4 mmol/L).^[9, 16]

No que respeita à medição dos níveis de PTH séricos, esta deve ser realizada recorrendo a radioimunoensaios em duas ocasiões distintas, separadas por intervalo de tempo de duas semanas.^[17] Considera-se ainda que a sua análise deve ser comparativa, numa tentativa de determinar a sua relação com os níveis séricos de cálcio.^[5]

É a associação bioquímica de hipocalcemia com valores de PTH inapropriadamente baixos que permite fazer o diagnóstico diferencial entre hipoPT e outras importantes causas de hipocalcemia, como sendo o pseudohipoparatiroidismo (uma patologia de etiologia genética caracterizada por uma resistência das células alvo à ação da PTH, pelo que surge hipocalcemia e hiperfosfatémia associadas a níveis de PTH plasmáticos elevados) e a hipocalcemia secundária a défice primário de vitamina D (entidade na qual se manifesta uma elevação de PTH apropriadamente compensatória).^[2, 17]

Tratamento convencionais e Vigilância Médica

Os objetivos do tratamento do hipoPT definitivo consistem no alívio sintomático da hipocalcemia e na melhoria da qualidade de vida destes doentes crónicos. Para isso, é essencial manter níveis séricos de cálcio no limite inferior do normal e evitar a hipercalcemia, sustentar níveis de fosfato sérico no intervalo da normalidade e o produto fosfocálcio abaixo dos 55 mg²dL² (4,4 mmol²L²) e minimizar a hipercalcúria (promovendo uma excreção urinária de cálcio inferior a 250 mg/dia nas mulheres e inferior a 300 mg/dia nos homens).^[2]

Nestes doentes, está recomendada uma dieta pobre em fosfato e rica em cálcio (de modo a minimizar a hipocalcemia e a melhor controlar e diminuir a hiperfosfatemia). No entanto, o aconselhamento dietético vem apenas complementar aquele que é o tratamento médico *standard*: a suplementação com cálcio e vitamina D ativa.^[5]

No que toca à suplementação com cálcio, a primeira linha considerada é o carbonato de cálcio, composto com cerca de 40% de cálcio elementar. Em algumas situações específicas, pode ser considerado o uso de citrato de cálcio, com 20% de cálcio elementar (casos de acloridria, na terapêutica crónica com inibidores da bomba de protões (IBP) ou em doentes que não toleram a terapêutica com carbonato de cálcio). Ora, a suplementação deve ser iniciada com doses de 1500-

2000 mg de cálcio elementar por dia, feita em várias tomas diárias, sendo depois passível de reajuste com o decorrer da doença e de manifestações de instabilidade clínica.^[16, 18]

A adição de vitamina D ao esquema terapêutico é feita, regra geral, com 1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol (metabolito ativo da vitamina D e, portanto, sem necessidade de hidroxilações sistêmicas adicionais). Geralmente, a toma de calcitriol é feita com doses que podem ir dos 0,25 µg até um máximo de 2 µg diárias. Por último, note-se que através de uma titulação adequada da dosagem de vitamina D a suplementar é possível reduzir a quantidade de cálcio requerida para o cumprimento dos objetivos terapêuticos.^[17]

Para tratamento de comorbilidades inerentes ao hipoPT, devemos ainda ter em conta outros grupos farmacológicos importantes, como diuréticos tiazídicos na abordagem da hipercalcúria (com atenção para a possibilidade de hipocalémia decorrentes do seu uso), os quelantes de fosfato para a hiperfosfatemia severa (com valores superiores a 6,5 mg por dL) e a suplementação com magnésio (em casos com sobreposição de um hipoPT funcional por défice deste ião).^[2, 5, 17]

Estes doentes devem manter vigilância médica e analítica regular. À cabeça surge a necessidade de monitorização dos níveis séricos de cálcio, cuja periodicidade depende essencialmente do grau de estabilidade atingido com um determinado regime de suplementação: no início da suplementação com cálcio e vitamina D e nas fases de ajuste de dose, os níveis de cálcio sérico devem ser medidos semanalmente ou mensalmente; já quando é atingida uma dose ótima associada a um *plateau* clínico, os níveis séricos de cálcio devem passar a ser medidos no mínimo duas vezes por ano. Deve associar-se ainda a monitorização dos níveis de fosfato e magnésio séricos, bem como do produto fosfocálcio.^[2, 17]

A medição da excreção urinária de cálcio em 24h é importante para a deteção precoce da hipercalcúria, devendo ser realizada pelo menos anualmente. A função renal deve ser monitorizada com a mesma periodicidade.^[2, 17]

Outras meios auxiliares de diagnóstico podem mostrar-se necessários na suspeita ou necessidade de vigilância de complicações do hipoPT, como por exemplo um estudo imagiológico renal com ecografia (despiste de nefrocalcinose, litíase renal e de estigmas Doença Renal Crónica (DRC), e uma Tomografia Computorizada (TC) craniana (em quadros de hipoPT com manifestações neurológicas de novo, duvidosas ou inexplicáveis).^[2, 17]

Tratamento com PTH recombinante (rhPTH)

A terapêutica convencional com cálcio e vitamina D encontra-se à cabeça na abordagem dos doentes com hipoPT crónico. Contudo, ela apresenta algumas limitações: em primeiro lugar, as suplementações de cálcio e vitamina D requerem, por norma, administrações em doses suprafisiológicas com vista ao cumprimento do alvo terapêutico, fator que pode potenciar o desenvolvimento de algumas complicações (hipercalcúria, a litíase renal, a nefrocalcinose, as calcificações ectópicas, e a disfunção renal); em segundo lugar, casos há de doentes que, apesar destas elevadas doses suplementares, facilmente apresentam flutuações dos níveis séricos de cálcio, fenómeno que se traduz em crises hipo ou hipercalcémicas frequentes^[19]; por último, mesmo no grande grupo de pacientes em que é atingida a pretendida estabilidade sérica de cálcio, não há recuperação de todas as funções fisiológicas da PTH no organismo, dentro das quais se destaca a ação no *turnover* ósseo e a estimulação da reabsorção de cálcio renal.^[2, 17]

Assim, tendo em vista a busca de uma terapêutica mais fisiológica para o hipoPT crónico, foram surgindo estudos relativos à aplicação de uma nova terapia com rhPTH.^[2] E de facto, a terapêutica com rhPTH tem revelado grandes vantagens: otimiza o controlo dos parâmetros bioquímicos séricos de doentes com hipoPT crónico a curto e longo prazo, permitindo uma estabilização sérica do cálcio e uma diminuição da excreção urinária do mesmo ião associadas a significativas reduções nas necessidades suplementação convencional; por outro lado, a rhPTH contribui para o retorno e manutenção de um normal *turnover* ósseo; por último, é uma terapêutica bem tolerada, e com grande impacto na melhoria da qualidade de vida, nos seus diferentes domínios (em particular, na saúde física e mental).^[17, 19-23]

Há duas formas de PTH recombinante humana que têm vindo a ser alvo de estudo nesta área, a rhPTH(1-84) e a rhPTH(1-34). A rhPTH (1-84), de nome comercial Natpara®, é um polipéptido constituído por 84 aminoácidos, sendo que apenas os 34 aminoácidos N-terminais contribuem para a bioatividade da molécula. Já a rhPTH (1-34) ou Teriparatide (nome comercial Forteo®), corresponde a um polipéptido do qual fazem parte estes mesmo 34 aminoácidos N-terminais.^[24]

Apenas a rhPTH(1-84) ou Natpara® foi aprovado pela FDA e pela EMA, em 2015 e 2017, respetivamente, para o uso no tratamento do hipoPT crónico. Considera-se ainda que a terapêutica deve ser oferecida a doentes que: possuem uma hipocalcemia refratária à suplementação com vitamina D e cálcio, com valores instáveis de cálcio sérico; manifestem hipercalcúria e/ou outros indicadores bioquímicos e fatores de risco para o desenvolvimento de litíase renal; apresentem já litíase renal, nefrocalcinose ou diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) a baixo dos 60 ml/min; possuam valores de fosfato sérico ou de produto

fosfocálcio persistentemente elevados; necessitem de quantidades de suplementação excessivamente elevadas para se manterem assintomáticos; possuam patologia gastrointestinal que leve a alterações na absorção dos suplementos administrados.^[17, 25-27]

A FDA deixou ainda um alerta relativamente à segurança da terapêutica com rhPTH: foi detetada uma associação dose e tempo-dependente entre uma terapia com rhPTH e o desenvolvimento de osteossarcoma em modelos animais de laboratório. Esta associação ainda não foi estudada em humanos. Deve ter-se em conta este potencial risco e reservar a terapêutica com rhPTH para os grupos de doentes supramencionados.^[17, 25, 27]

A área da terapêutica de reposição com rhPTH ainda se encontra em bruto em termos de literacia científica, sendo necessária mais investigação, especialmente no que toca os efeitos a longo prazo do uso de rhPTH, já que esta se apresenta como uma nova proposta de abordagem ao doente com hipoPT crónico muito aliciante. Contudo, a terapêutica com rhPTH acarreta elevados custos, sendo que o seu sucesso está em parte dependente da presença ou ausência de uma boa adesão do paciente à terapêutica (com as administrações subcutâneas regulares). Por outro lado, o perfil de segurança do uso deste péptido a longo prazo é ainda incerto. Deste modo, a terapêutica de substituição com rhPTH pode ser considerada como uma segunda linha para abordagem do hipoPT pós-cirúrgico crónico.^[28, 29]

Transplantação

O hipoPT pós-cirúrgico está associado a um aumento da morbimortalidade do doente. Os custos em saúde destes doentes são bastante elevados por se encontrarem na dependência da realização de estudos analíticos bioquímicos frequentes, de suplementação eletrolítica a longo prazo e de internamentos hospitalares mais prolongados.^[30]

Mais se acrescenta que, perante um distúrbio endocrinológico hipofuncionante como o hipoPT crónico, é esperada uma clínica insidiosa associada a alterações metabólicas que podem não ser suficientemente colmatadas pela abordagem convencional ou até pela terapêutica de reposição hormonal de longa duração.^[31] Ora, um estudo de *Hadker et al.* permitiu concluir que, de um total de 374 doentes diagnosticados com hipoPT, 72% se mantinham sintomáticos apesar de instituição de terapêutica médica já com um ano de duração, 79% necessitaram de admissão hospitalar e inclusivamente de assistência na sala de emergência e 85% manifestaram incapacidade de cumprimentos das atividades da vida diária.^[30, 32]

Assim, na iminência de complicações severas e da persistência de sintomatologia incapacitante mesmo após terapêutica médica otimizada, emergiram algumas armas terapêuticas com o objetivo de diminuir a prevalência do hipoPT pós-cirúrgico definitivo em doentes de risco.^[30] Falamos, assim, da área da transplantação, com técnicas de caráter bastante apelativo, em particular pela potencial capacidade de permitir uma abordagem mais fisiológica do hipoPT.^[33]

A transplantação na área da endocrinologia divide-se essencialmente em: transplantação de órgão endócrino, transplantação de tecido endócrino ou transplantação de células endócrinas. Por outro lado, o transplante pode ser efetuado tendo como ponto de partida órgãos/tecidos/células do próprio recetor – transplante autólogo -, de um dador geneticamente idêntico ao recetor, como no caso de gémeos monozigóticos – transplante singénico -, ou de um dador geneticamente distinto do recetor – transplante alogénico.^[31]

As primeiras tentativas de transplantação de glândulas paratiroideias (autóloga ou alogénica) remontam aos inícios de 1900, com as primeiras experiências em animais e humanos.^[34]

Autotransplantação

A primeira autotransplantação de paratíroides remonta ao ano de 1926, realizada por *Lahey* e colegas após uma tireoidectomia, sendo que apenas cinquenta anos mais tarde é que esta técnica foi retomada e descrita por *Wells et al.*^[31]

A partir dos anos setenta a autotransplantação começou então a ser amplamente utilizada, tendo vindo a sua técnica a tornar-se cada vez mais refinada/precisa. A sua utilização está então indicada em duas principais situações.^[34]

A primeira indicação prende-se com os casos de paratireoidectomia inadvertida (com uma incidência durante a tireoidectomia total que pode chegar aos 17,7%) ou de lesão accidental de uma paratiroide durante as cirurgias cervicais anteriores.^[28, 30] Nestas intervenções, cabe ao cirurgião endócrino decidir ou não pela realização da autotransplantação das glândulas excisadas, analisando para isso, primeiramente, a viabilidade da glândula excisada e determinando posteriormente o grau do benefício de se proceder com tal estratégia cirúrgica.^[28]

A segunda indicação diz respeito à abordagem da hiperplasia paratiroideia, quer seja ela primária ou secundária, patologias que se encontram fora do conteúdo programado e explanado na presente dissertação.^[34]

Técnicas de identificação/seleção glandular

A primeira grande estratégia para a avaliação do grau de vitalidade paratiroideu baseia-se na análise e interpretação das características macroscópicas de compromisso glandular intraoperatoriamente (em particular, a coloração), uma capacidade que os cirurgiões endócrinos têm vindo a desenvolver.^[30] Tipicamente, as glândulas paratiroides apresentam um diâmetro que ronda os 3-6 mm e uma coloração normal próxima do amarelo-acastanhado. Quando há lesão do plexo arterial que irriga estas estruturas, elas tendem a apresentar uma cor mais clara, mais pálida. Já quando a lesão ocorre mais ao nível da circulação venosa, elas adquirem uma tonalidade mais arroxeadas na sequência de fenómenos congestivos.^[35] Estudos denotaram que, apesar da adoção de uma disseção meticulosa, as glândulas *in situ* aparentemente intactas podem já não se encontrar funcionalmente viáveis, na sequência de fenómenos de microtrombose dos pedículos vasculares paratiroideus ou de edema da cápsula paratiroideia.^[30]

Têm também surgido e sido estudadas técnicas de fluorescência no contexto de identificação intraoperatória das glândulas paratiroides (como por exemplo, a perfusão de indocianina verde).^[28, 30] Isto porque estas estruturas exibem uma fluorescência significativamente elevada relativamente à dos tecidos adjacentes, permitindo usar esta técnica como uma ferramenta de identificação e localização. A grande desvantagem deste método é não permitir determinar o grau de viabilidade da glândula após a disseção, fator este imperativo na tomada de decisão relativa à transplantação.^[30]

Uma terceira proposta de alguns autores consiste na realização de um “*knife test*”, através de uma pequena incisão glandular cujo objetivo assenta na determinação da presença ou da ausência de hemorragia capilar. Este teste pode ser duplamente vantajoso pois, para além de permitir a identificação de glândulas em risco, pode assumir também uma ação terapêutica ao minimizar a congestão venosa glandular. A grande questão que se coloca a este método é o facto de se desconhecer o grau de compromisso funcional que ele pode exercer nas glândulas avaliadas.^[30]

Um outro indicador a considerar na avaliação intraoperatória da necessidade de autotransplantação é o doseamento de PTH sérica já que, e citando o Guia Português de Cirurgia, “permite a identificação de doentes com alto risco de desenvolver hipoparatiroidismo antes da conclusão da cirurgia”.^[9, 30] Num estudo realizado no âmbito da orientação da decisão clínica relativamente à realização de autotransplante, constatou-se que, medindo os níveis de PTH entre

10 a 20 minutos após a excisão total da tireoide e antes da conclusão da cirurgia, e considerando níveis de PTH inferiores a 10 ng/L como indicadores para a realização de autotransplantação, era conseguida uma diminuição da incidência de hipoPT transitório e uma redução do risco de desenvolvimento de hipoPT crónico.^[30, 36] Não obstante, o valor *cut-off* da PTH preditivo de hipoPT após tireoidectomia total também não é consensual, sendo adaptado por cada instituição de acordo com a sua *performance*.^[9] Mais se acrescenta que esta avaliação pode ser questionável, já que apesar de a medição de PTH ser intra-operatória, ela apenas permite predizer inequivocamente o risco de hipocalcemia nas primeiras 48h após a cirurgia.^[33]

O método chave e amplamente utilizado na determinação da realização de um autotransplante paratiroideu com potencial redução da incidência de hipoPT transitório e minimização do risco de hipoPT definitivo é o da associação entre a avaliação bioquímica da função paratiroideia e a análise visual do grau de viabilidade das glândulas excisadas inadvertidamente ou preservadas *in situ* mas com coloração sugestiva de comprometimento funcional.^[30]

Em 2018 surgiu então uma nova classificação das glândulas paratiroideias com base na relação posicional que estabelecem entre si, mas também com a tireoide e com o timo, de modo a auxiliar na decisão relativa à preservação *in situ* ou ao autotransplante durante a cirurgia da tireoide.^[37]

As glândulas paratiroides podem então ser classificadas como sendo do tipo A (quando apresentam relação de proximidade com a tireoide) ou do tipo B (quando não apresentam relação de proximidade com a tireoide, podendo apresentar, no entanto, para com o timo). Cada classe subdivide-se em três subtipos. Se dentro da classe A a estrutura for do subtipo A1, então estamos perante uma glândula paratiroide adjacente à tireoide mas externa à sua cápsula (extracapsular). As glândulas do subtipo A2 encontram-se parcialmente ou totalmente embebidas na tireoide mas ainda numa posição extracapsular. No caso das glândulas do subtipo A3, falamos já de estruturas englobadas no parênquima tiroideu (intraparenquimatosas ou intracapsulares); neste último caso, as paratiroides acabam por ser apenas detetadas no momento da análise anatomopatológica da peça cirúrgica. As glândulas paratiroides do subtipo B1 são aquelas que se localizam em torno da tireoide, e que não apresentem caráter de B2 ou de B3. Ora, no subtipo B2 encontramos uma glândula localizada ao nível do parênquima do timo e, como tal, de fácil preservação *in situ* aquando do momento cirúrgico. No subtipo B3, a paratiroide já se localiza na proximidade do timo, numa região vascularizada por ramos tímicos e mediastínicos no geral e portanto, também fácil de preservar *in situ*.^[37]

Perante esta proposta de classificação, foi sugerido então que durante a tireoidectomia total com esvaziamento cervical central fossem preservadas todas as glândulas paratiroideias dos

subtipos B2 e B3 e as glândulas dos subtipos A1 e B1 com uma localização superior, não invadidas por células tumorais e/ou não excisadas acidentalmente. Por outro lado, sugere-se que o autotransplante fique reservado para os subtipos A2 e A3 e também para os casos de subtipos de A1 e B1 com uma localização cervical inferior.^[37]

Um estudo retrospectivo realizado na China em 2018 procurou avaliar até que ponto a nova classificação posicional das paratiroides era capaz de influenciar e diminuir eficazmente a incidência de hipoPT pós-cirúrgico permanente. Os resultados obtidos foram: uma incidência de hipoPT transitório de 43,0% no grupo avaliado com a nova classificação e 35,8% no grupo guiado pelo método tradicional. Porém, no que toca à incidência de hipoPT permanente, os resultados obtidos foram já de 0,4% e 4,5%, respetivamente. Mais ainda, foram detetados níveis séricos de PTH e de cálcio significativamente mais elevados no grupo de doentes abordado de acordo com a nova classificação, ao fim de seis meses após a cirurgia.^[37]

Comparativamente à aplicação do método tradicional, a nova classificação posicional destas glândulas permite conduzir de forma mais razoável a decisão cirúrgica de preservar *versus* autotransplantar glândulas paratiroides, fator que apresenta como vantagem a potencial preservação da função das glândulas paratiroides e consequente diminuição da incidência de hipoPT definitivo.^[37]

Em síntese, a chave para a minimização da incidência de hipoPT crónico pós-cirúrgico consiste na combinação de estratégias: preservação *in situ* com autotransplantação seletiva.^[37]

Técnica de autotransplantação

Atualmente, podemos encontrar descrita uma variedade de técnicas de autotransplante que se baseia essencialmente no “*slicing*”, no “*mincing*” e na injeção de suspensão de tecido paratiroideu.^[30]

A técnica descrita então por *Wells et al.* nos anos 80 consiste na pedra basilar deste processo cirúrgico e tem por base os seguintes passos: imediatamente após a excisão, o tecido paratiroideu deve ser limpo, com remoção de resquícios de tecido adiposo e adventícia, e de seguida incubado numa solução salina a 4°C durante cerca de 30 minutos de modo a permitir o seu arrefecimento; após este processo, a consistência do tecido deve estar mais elevada de modo a permitir avançar para o passo seguinte, o corte em micrótomo (“*slicing*”); assim, a peça deverá ser seccionada em cubos de 1 milímetro de aresta, procurando não ultrapassar estas dimensões de modo a permitir a nutrição de todas as células do enxerto, desde a periferia até ao centro do fragmento; ora, são 10 a 20 destes pequenos cubos que serão implementados numa loca

muscular num período pós-excisão de 3 horas; as áreas musculares eleitas à cabeça são o esternocleidomastoideu, o músculo braquiorradial, o músculo grande peitoral ou, eventualmente, o tecido subcutâneo do antebraço não-dominante; o procedimento deve terminar com o encerramento dos diferentes planos, utilizando fio de sutura não absorbível ou um *clip* de modo a permitir a identificação futura do local de inserção do enxerto.^[30, 34] Esta é, portanto, uma técnica de reimplantação direta do enxerto^[38], preferida pelo grupo de cirurgia endócrina do Centro Hospitalar e Universitário do Porto.

Outra técnica utilizada e preferida por alguns autores é a injeção de suspensão de tecido paratiroideu em solução salina ao nível do músculo esternocleidomastoideu, também conhecida por técnica de *Gaucher* (com reimplantação indireta).^[30, 38] Para isso, secciona-se a glândula a transplantar em pequeníssimos fragmentos (“*mincing*” ou trituração) e recorre-se a 1 a 2 mililitros de solução salina fisiológica estéril (como a solução salina balanceada). Atente-se que, havendo uma previsão clínica de necessidade futura de revisão ou até mesmo excisão do enxerto ou parte dele, deve optar-se por outra técnica que não a injeção desta suspensão, na medida em que esta última leva a uma difusão do tecido paratiroideu no músculo e, conseqüentemente, a uma maior dificuldade na sua localização. Esta parece ser uma técnica mais prática e, como tal preferida em muitos centros hospitalares.^[30]

Segundo a literatura, os resultados obtidos são sobreponíveis quer se opte por uma reimplantação direta ou indireta.^[38]

Local para autotransplante

Ao contrário dos restantes transplantes de órgãos sólidos, em que é necessária a realização de anastomoses arteriais e venosas para garantir uma adequada vascularização do enxerto, o suprimento nutricional do tecido paratiroideu implantado começa por advir do fluido extracelular extravascular, até que o processo de neoangiogénese (derivado essencialmente do aumento da expressão de fatores de crescimento endotelial vascular) esteja estabelecido e concluído.^[33, 34] Por norma, todo este processo e subsequente aquisição de viabilidade e funcionalidade do enxerto começa ao fim dos primeiros vinte dias pós-operatório, podendo este período estender-se para dois meses até que seja atingida uma funcionalidade considerada dentro dos parâmetros da normalidade (até oito meses no caso dos autotransplantes com enxertos criopreservados).^[33]

Opta-se muitas vezes pelo músculo esternocleidomastoideu para alocação do enxerto glandular, pois, por um lado, é de mais fácil acesso aquando da cirurgia da tiroide e, por outro, permite minimizar a adoção de mais procedimentos invasivos para a transplantação (essencialmente mais incisões, mais cicatrizes, mais risco infeccioso). Acresce ainda o facto de o esternocleidomastoideu ser um músculo altamente vascularizado e, por isso, ideal para alocar e promover a funcionalidade de um enxerto paratiroideu.^[38]

Porém, o recurso a este local de reimplantação é limitado pela ausência da possibilidade de monitorização posterior da função paratiroideia, já que a colheita de sangue seletiva a este nível se torna praticamente impossível.^[30, 38]

Desta forma, propõe-se a reimplantação ao nível do músculo braquiorradial do braço não dominante. Isto porque, nesta região, é possível avaliar o grau de funcionalidade do enxerto através de uma simples colheita de amostra de sangue venoso dos dois membros superiores.^[30] Posteriormente, calcula-se um gradiente de níveis de PTH entre os dois membros e infere-se acerca do grau de funcionalidade do enxerto.^[38] Assim, associando a clínica com o gradiente determinado, os enxertos podem ser classificados clinicamente em: completamente funcionantes, quando o doente permanece normocalcémico e assintomático após a descontinuação da terapêutica de reposição e o gradiente de PTH é superior a 1,5 ou 2; parcialmente funcionantes, quando o doente necessita de suplementação com cálcio e vitamina D, apresentando um gradiente de PTH superior a 1,5; não-funcionantes, quando o paciente permanece hipocalcémico e com necessidade de suplementação convencional e/ou terapia de reposição hormonal, juntamente com um gradiente de PTH inferior a 1,5.^[33] As vantagens deste método não se ficam por aqui. Estudos realizados tendo como base esta técnica de reimplantação têm documentado elevadas taxas de recuperação funcional das glândulas paratiroides, o que enfatiza a capacidade destas estruturas de manterem a sua vitalidade e viabilidade mesmo longe do seu nicho e vascularização fisiológicos.^[38]

A técnica mais recentemente estudada é a da reimplantação subcutânea do tecido paratiroideu, tendo demonstrado até agora e em diferentes estudos, ser segura e eficaz, além de menos invasiva que a técnica intramuscular e mais rápida.^[30]

Resultados dos autotransplantes de paratiroides

O transplante autólogo tem sido descrito como uma estratégia eficaz na restauração da função paratiroideia pós-cirúrgica, quer em termos clínicos como bioquímicos, com taxas de sobrevida funcional do enxerto de 93%.^[30, 37] Contudo, é difícil analisar isoladamente a utilidade

clínica do transplante autólogo de paratíroides. Isto porque os estudos de eficácia do transplante autólogo de paratíroides são em grande medida afetados pelo viés da falta de controlo do grau de funcionalidade do tecido paratiroideu restrito ao enxerto. Quer isto dizer que as eficácias estimadas para a transplantação autóloga têm também sido condicionadas pela presença e preservação de glândulas *in situ* que se mantêm funcionais e influenciam, como tal, os níveis séricos de PTH e de cálcio.^[38] Song *et al.* concluíram inclusivamente que até a preservação de apenas uma glândula *in situ* constitui um fator protetor contra o desenvolvimento de hipoPT crónico.^[30]

Mediante estes últimos dados, surge então uma questão relativa às indicações para a realização de autotransplante: até que ponto há benefício na reimplantação de glândulas inadvertidamente excisadas ou potencialmente desvascularizadas em doentes com preservação de pelo menos uma glândula *in situ*? A resposta parece encontrar-se no grau de viabilidade das glândulas remanescentes *in situ*, que pode não ser comprometida a curto prazo, mas sê-lo a longo prazo, pela instalação de fenómenos de isquemia tardia.^[30]

Por isso, e assumindo uma preservação da funcionalidade das glândulas autotransplantadas mais previsível do que a das remanescentes *in situ*, sugere-se por parte de alguns autores a realização de uma autotransplantação sistemática, de pelo menos uma glândula paratiroide, de modo a fornecer recursos ao doente que lhe permitam manter uma função paratiroideia minimamente íntegra mesmo perante glândulas *in situ* futuramente desvitalizadas.^[30, 37]

Em contrapartida, outros autores defendem que tal atitude cirúrgica deve ser aplicada de forma mais seletiva (reservada aos doentes em que seja clara a deteção de lesão vascular de paratíroides, em que sejam reconhecidas paratíroides com localização intra-tiroideia ou glândulas com alterações da sua coloração atribuíveis a isquemia ou défice na drenagem venosa).^[38] Isto porque a literatura documenta, de forma uniforme, um aumento significativo da incidência de hipoPT transitório associada à realização de um transplante autólogo sistemático.^[37]

A transplantação autóloga de paratíroides (quer sistemática quer seletiva) tem vindo a ser globalmente associada a um incremento do risco pós-operatório de desenvolvimento de hipoPT transitório.^[30] As taxas de hipoPT transitório após a autotransplantação podem ir de 4,0% a 70,5%, sendo que tal valor é tanto maior quanto maior o número de glândulas reimplantadas (significativamente maior quando duas ou mais glândulas são reimplantadas).^[38]

Por outro lado, grande parte da literatura documenta uma diminuição do risco de hipoPT definitivo associado à autotransplantação, com uma incidência de cerca de 0,3-4% após o transplante.^[30, 38] Porém, nem sempre se objetivaram tais resultados.

Um estudo retrospectivo realizado em 2018 pelo Departamento de Cirurgia da Tireoide do Centro Hospitalar *West China* da Universidade *Sichuan* pretendeu avaliar o efeito exercido pela transplantação autóloga de tecido paratiroideu na incidência do hipoPT, bem como no grau de recuperação funcional paratiroideia ao fim de seis meses após a tireoidectomia total com esvaziamento cervical central para abordagem do carcinoma papilar da tireoide. Neste estudo, foram comparados três grupos de doentes abordados cirurgicamente (tireoidectomia total com esvaziamento cervical central) para tratamento de um carcinoma papilar da tireoide de base: o grupo A com pacientes sem paratireoidectomia inadvertida mas com transplantação autóloga de uma das paratireoides; o grupo B com doentes que mantiveram todas as suas paratireoides preservadas *in situ*; por último, grupo C com doentes que sofreram uma excisão inadvertida ou uma lesão vascular de uma glândula paratiroide intraoperatoriamente mas não realizaram autotransplantação. Para isso, foram avaliados dados clínicos desde janeiro de 2013 até junho de 2016. Este estudo evidenciou que a autotransplantação de paratireoides apresenta um efeito potenciador do desenvolvimento de hipoPT pós-cirúrgico de carácter transitório. No entanto, algumas dúvidas permanecem relativamente ao seu papel na determinação de um hipoPT de carácter definitivo. Isto porque a prevalência de hipoPT definitivo após a tireoidectomia total foi semelhante nos três grupos, o que permitiu concluir que a função glandular que o autotransplante permite preservar não tem impacto no desenvolvimento de hipoPT definitivo. O que de facto se verificou foi ser necessária a preservação de pelo menos duas glândulas paratireoides *in situ* com adequada vascularização aquando da tireoidectomia total de modo a prevenir o desenvolvimento de um hipoPT crónico.^[39]

Neste ponto de situação, compreende-se que as indicações objetivas para a realização de autotransplante de paratireoides ainda são controversas, permanecendo a verdadeira questão por resolver.^[38]

Em suma: a autotransplantação de paratireoides veio alterar o paradigma da cirurgia endócrina da tireoide, sendo, sem dúvida, uma ferramenta a ser considerada em casos particulares de doentes de modo a evitar ou minimizar o risco de desenvolvimento de hipoPT após cirurgia da tireoide ou cirurgia anterior do pescoço; este método parece encontrar-se associado ao desenvolvimento de hipoPT transitório, mas também a uma possível diminuição do risco de hipoPT definitivo; por isso, perante a deteção de desvascularização ou comprometimento glandular, é de considerar a realização de um autotransplante, ponderando sempre o grau de previsibilidade de recuperação da função glandular *in situ* e o risco-benefício desta intervenção cirúrgica.^[30, 38, 39]

Criopreservação

A criopreservação é um método primeiramente aplicado por *Wells*, também com o objetivo de diminuir o risco de desenvolvimento de hipoPT definitivo mas através da realização de um autotransplante num segundo tempo cirúrgico. Para esse efeito, o tecido paratiroideu excisado aquando da tiroidectomia deve ser então congelado e armazenado para que, na eventualidade de surgir um hipoPT crónico, possa ser utilizado para transplantação autóloga e minimizar a progressão da doença.^[30]

Os autotransplantes em segundo tempo são realizados essencialmente nos doentes submetidos a cirurgia para tratamento de um hiperPT primário ou hiperPT persistente ou recorrente (como por exemplo, as paratiroidectomias totais). No entanto, é possível recorrer-se a este método em doentes sujeitos a tiroidectomia total e esvaziamento cervical central. Isto porque, nestes casos, havendo benefício na realização de um autotransplante, este é efetuado num primeiro tempo cirúrgico. Porém, prevalece sempre o risco de falência do primeiro enxerto, podendo o tecido criopreservado comportar-se como uma segunda linha útil para prorrogação deste tipo de abordagem cirúrgica.^[30, 33, 34]

A criopreservação apresenta-se, portanto, como um método permissor da extensão do benefício da autotransplantação a determinados grupos de doentes. A grande questão que se coloca prende-se com a eficácia da autotransplantação de uma amostra criopreservada. Há estudos a demonstrar uma viabilidade do tecido paratiroideu criopreservado muito incerta (podendo ir de 12 a 24 meses) e uma taxa de falência do transplante com este tipo de enxerto de 80% a partir dos 12 meses. Mais ainda, comparativamente à implantação da amostra paratiroideia num primeiro tempo cirúrgico, a criopreservação parece diminuir a eficácia da transplantação. Por estes motivos, a proposta de criopreservação de rotina nas cirurgias da tiroide permanece um procedimento muito controverso.^[30, 33]

Alotransplantação

A prevenção da disfunção paratiroideia pós-cirúrgica tem como principais pilares a cuidada preservação das glândulas paratiroides *in situ* e a realização de autotransplantação seletiva, sempre que necessário. Porém, apesar destas medidas, o desenvolvimento de quadros de hipoPT definitivo em doentes submetidos a tiroidectomia total continua a ser um problema, com taxas de hipoPT crónico baixas, mas persistentes.^[30]

Surge assim a proposta da alotransplantação. A primeira realizada foi em 1975 por *Wells et al.* Um paciente que já se encontrava imunossuprimido na sequência de um transplante renal prévio recebeu um enxerto paratiroideu alográfico de um dador vivo seu parente (e que, inclusivamente, já havia sido o seu dador de rim). Observou-se que o enxerto mantinha a sua funcionalidade ao fim de trinta meses de *follow-up*, realizando a sua secreção hormonal de forma eficaz e determinando uma homeostasia dos níveis séricos de cálcio. Porém, evidenciaram-se concomitantemente os efeitos adversos da necessidade de uma terapêutica imunossupressora vitalícia e seu impacto no *outcome* final.^[31, 40]

Atualmente observa-se uma variabilidade significativa no que diz respeito à técnica e aos *outcomes* do alotransplante de paratiroides, daí resultando alguma controvérsia literária acerca do melhor e mais eficaz método a utilizar, bem como da sua aplicabilidade clínica. No entanto, apesar de tal heterogeneidade metodológica e técnica, a literatura espelha questões comuns como sendo:^[29]

1. as características quer de dadores quer de recetores;
2. a origem e as possíveis características histológicas do tecido doado;
3. a excisão e processamento do tecido paratiroideu a doar;
4. as técnicas de condicionamento e transplantação;
5. a necessidade de imunossupressão de indução e manutenção pós-transplante;
6. a sobrevida e funcionalidade do enxerto para cada conjunto de condicionantes anteriormente mencionadas.

São estas as questões que se pretendem abordar seguidamente, em conjunto com as principais e mais unânimes preocupações nesta área: a possibilidade de rejeição do enxerto e os efeitos adversos de uma imunossupressão a longo prazo.^[29, 41]

Seleção de dadores de tecido paratiroideu

As amostras de tecido paratiroideu a implantar podem derivar tanto de dadores vivos como de dadores em morte cerebral.^[28]

No que toca à histologia, são comumente utilizadas as glândulas hiperplásicas de doentes com hiperPT secundário ou primário como fonte de tecido paratiroideu viável para transplantação.^[28, 29, 37] Isto porque a paratiroidectomia interventiva ou terapêutica em indivíduos com tecido hiperplásico constitui a via de doação mais acessível e viável, com a acrescida vantagem de acarretar apenas um baixo risco adicional do dador vir a necessitar de repor tecido

paratiroideu. Uma nota deve ser feita para o caso de dadores com hiperPT secundário a DRC, destacando-se que, após o transplante num recetor sem DRC de base, é expectável que o enxerto retorne à sua atividade basal.[28, 29]

Também pode equacionar-se o recurso a glândulas adenomatosas de doentes com hiperPT primário, na tentativa de alargar a amostra de potenciais dadores de tecido paratiroideu. Porém, a grande preocupação nestes casos diz respeito à possibilidade de progressão para a malignidade do tecido adenomatoso primário. No entanto, já se desenvolveram estudos em animais que não evidenciaram alterações do padrão histológico durante o *follow-up*. Outra preocupação relativa ao recurso a tecido adenomatoso para transplante refere-se à possível hiperfunção crónica do enxerto e consequente desenvolvimento de um hiperPT num doente previamente hipoparatiroideu.[28]

O recurso a tecido paratiroideu histomorfologicamente normal de um dador vivo deve ser menos considerado pelas consequências que pode acarretar: primeiramente, há que enfatizar que o processo de doação depende da submissão de um indivíduo sem antecedentes de relevo a uma paratiroidectomia não eletiva e não terapêutica, que mesmo realizada com toda a minúcia e segurança possível às mãos de um cirurgião experiente, está ligada a riscos cirúrgicos e ao possível desenvolvimento de complicações, inclusivamente o aumento da propensão para um hipoPT pós-cirúrgico se eventualmente for necessária uma reintervenção cervical anterior.[29]

Técnicas de preparação e implantação de enxerto

Para além de apurar a viabilidade das glândulas paratiroideias excisadas, é também de extrema importância garantir que a sua colheita, preservação e condicionamento para enxerto são realizados adequadamente. Para isso, têm sido analisadas diferentes estratégias.[28]

Para a preservação pós-colheita é comum o recurso à solução da Universidade de *Wisconsin*, capaz de suportar tempos de isquemia fria de 14 horas. Foi também desenvolvida na Turquia a Solução de Transporte das Paratiroides, desenhada especificamente para uso na área da transplantação de paratiroides. Este meio tem a vantagem de manter a viabilidade celular e a secreção de PTH, como também de proteger a funcionalidade do sistema CaSR até 24 horas de isquemia fria. Para preservação e condicionamento do enxerto pode recorrer-se ainda ao gel termorreversível constituído por Polietilenoglicol-Polialanina-co-Fenilalanina (PEG-PAF), desenvolvido na Coreia. Constatou-se que ao 70º dia pós-transplante os níveis de PTH já tinham recuperado em cerca de 50% dos casos.[28]

O método de alocação mais comumente utilizado é o de administração intramuscular a nível do deltóide ou dos músculos do antebraço, sendo que alguns centros recorrem ainda à inserção no omento por via laparoscópica.^[28]

A realização de um transplante alogénico clássico baseado apenas nos passos de condicionamento anteriores encontra-se associado à necessidade de instituição de uma terapêutica imunossupressora pós-cirúrgica capaz de, na realidade, acrescentar mais risco do que benefício ao doente pelos efeitos adversos que pode acometer.^[42]

Deste modo, têm vindo a ser estudadas estratégias capazes de ultrapassar a barreira da rejeição imune do enxerto e de proporcionar o prolongamento da sua sobrevida com evicção de esquemas de imunossupressão pós-cirúrgicos.^[42]

Uma delas passa pelo microencapsulamento de células paratiroideias, uma técnica de preservação e condicionamento da amostra revolucionária desenvolvida com o objetivo de organizar as células paratiroideias a transplantar numa estrutura imunologicamente inerte.^[29, 31]

As primeiras experiências com o microencapsulamento decorreram em 1980, nas mãos de *Lim* e seus colegas, quando procuraram recorrer ao encapsulamento de ilhotas de *Langerhans* com alginato de sódio com um fim curativo da DM (*Diabetes Mellitus*) tipo 1. Esta técnica foi aprimorada desde então, tendo sido colocada a hipótese do seu extrapolamento para o tratamento de outras eventuais patologias endocrinológicas, como o hipoPT.^[31] As primeiras tentativas de encapsulamento de tecido paratiroideu para transplante alogénico surgiram em 1983.^[42]

Essencialmente, o que se pretende com o método do encapsulamento é criar uma barreira entre as células do enxerto e as do hospedeiro, recorrendo para isso a um material biológico que tenha a característica de ser seletivamente permeável. Esta permeabilidade seletiva deve permitir às células do enxerto receber os nutrientes, iões e oxigénio de que naturalmente necessitam para a recriação do seu microambiente fisiológico sem, no entanto, aluir a passagem e o ataque de componentes do sistema imune do hospedeiro (como anticorpos e leucócitos). Esta barreira deve ter ainda a capacidade de permitir a passagem para a corrente sanguínea de moléculas produzidas pelo enxerto, como a PTH.^[31, 42] O desenvolvimento desta cápsula semi-permeável torna-se bastante promissor, na medida em que pode permitir a realização de alotransplantação sem posterior necessidade de imunossupressão.^[28, 42]

Ao longo dos anos têm vindo a ser testados e avaliados diferentes biomateriais para a composição desta cápsula de enxerto, sendo que o material que obteve os melhores resultados

foi o Alginato (ALG). Por se tratar de um polímero natural que é por norma extensamente contaminado, a manipulação do ALG deve sempre passar por uma fase de purificação para incrementar a biocompatibilidade do hidrogel e evitar a resposta inflamatória não específica no local de implantação (minimizando o risco de crescimento e desenvolvimento de tecido fibrótico em torno da microcápsula e uma possível disfunção consequente do enxerto).^[31]

A grande questão que se coloca desde os primórdios dos estudos na área do microencapsulamento prende-se com o nível de eficácia desta técnica na preservação da viabilidade e a funcionalidade do enxerto.^[31] Por exemplo, *C. H. Lee et al.* mostraram que o transplante de tecido paratiroideu através deste método permite que o enxerto se mantenha estável, com boa vitalidade e funcionante, quer *in vitro* quer *in vivo*. Neste estudo o design da microcápsula de células paratiroideias humanas foi realizado de modo a melhorar a resistência e a sua biocompatibilidade; a microcápsula apresentava três diferentes camadas: ALG, Poli-L-lisina fotossensível e ALG-co-MPEG (*polietilenoglicol metil éter*) de cadeia curta. O estudo do comportamento deste enxerto *in vitro* revelou que o tecido paratiroideu mantinha capacidade de diferenciação em cultura e que a membrana capsular permanecia completamente permeável à passagem da PTH. Os estudos *in vivo* foram já realizados em ratos paratiroidectomizados, tendo concluído que, após o transplante, os níveis séricos de cálcio haviam normalizado. Foi realizada uma avaliação histológica seriada do transplante que demonstrou que as microcápsulas permaneciam estruturalmente íntegras e livres de aderências de celulares.^[31, 43]

Outra questão relativa a este método diz respeito ao tipo de microcápsula capaz de proporcionar maior estabilidade ao enxerto: se a que engloba uma porção de tecido paratiroideu por inteiro ou a que contém apenas uma célula ou um *cluster* de células paratiroideias. *Moskalenko et al.* estudaram esta problemática e concluíram que as microcápsulas com amostras de tecido paratiroideu geravam deformações e imperfeições na cápsula que acabavam por comprometer a sua estabilidade, ao contrário do que acontecia com as microcápsulas contendo uma célula ou *clusters* de células.^[31, 44]

O microencapsulamento de facto tem obtido excelentes resultados quer *in vitro* quer *in vivo*, apesar de neste último caso se reportarem conclusões mais variáveis, com taxas de sucesso mais dispares entre si.^[29] Esta variabilidade de resultados inter-estudos pode contudo ser suportada pela presença de diferentes limites de períodos de *follow-up* e diferentes relações de “taxa de sucesso/período de *follow-up*” entre eles.^[29] Ainda assim, revisões estimam que esta técnica atinja níveis de sucesso transplantacional a rondar os 74%.^[31]

Deve então promover-se a otimização desta técnica partindo duma investigação mais aprofundada do microencapsulamento, com tempos de *follow-up* pós-transplantação maiores, tendo em conta parâmetros como a determinação mais precisa do grau porosidade de membrana mais adequado, do número de células a inserir em cada microcápsula e do número mínimo de microcápsulas a implantar, a avaliação da relação e da interação das microcápsulas com o tecido adjacente e a determinação do local anatómico com o microambiente mais favorável à inserção e sobrevivência do enxerto.^[29, 31, 42]

Terapia com *Stem Cells*

Mais recentemente a investigação na área da terapêutica do hipoPT pós-cirúrgico tem-se voltado para a regeneração de tecido paratiroideu a partir de *stem cells*, e os resultados têm sido bastante promissores. As células paratiroideias apresentam características ótimas que tornam esta estratégia terapêutica potencialmente ideal. Estas células têm todas a mesma capacidade funcional (não precisamos de escolher populações celulares específicas para transplantação) e também não necessitam de se encontrar sob uma estrutura arquitetónica para desempenhar as suas funções, pelo que este método parece ser também vantajoso.^[28, 30, 31]

Já foram estudados modelos celulares *in vitro* capazes de sintetizarem PTH, modelos estes que partiram de *stem cells* embrionárias de ratos (*Ignatoski et al.*) e até de *stem cells* embrionárias humanas (*Bingham et al.*).^[31, 45, 46]

Ignatoski et al. utilizaram uma combinação de soro bovino fetal em doses crescentes com exposições temporalmente programadas de Activina A para a diferenciação das células embriogénicas. No final, concluíram que as células paratiroide-*like* apresentavam genes e marcadores genéticos (como fatores de transcrição) de diferenciação paratiroideia. Mais ainda, foi relatada a capacidade destas células diferenciadas sintetizarem e secretarem PTH.^[31, 46]

É possível então equacionar a possibilidade de diferenciar células imaturas do doente de modo que passem a apresentar um fenótipo paratiroide-*like* e a secretar PTH, designando-se este processo de Terapêutica de Regeneração Celular.^[31]

Já se procurou isolar e caracterizar *stem cells* derivadas de tecido paratiroideu colhidas diretamente de glândulas humanas. Estas células estaminais demonstraram-se fenotipicamente semelhantes às mesenquimatosas, com uma elevada atividade da enzima telomerase que lhes confere potencial de diferenciação em vários tecidos.^[31, 47]

O recurso clínico a células paratiroide-*like* ainda não está disponível, sendo necessárias mais investigações e ensaios clínicos que averiguem a sua viabilidade e eficácia.^[28]

Impacto do HLA no sucesso do transplante e Imunossupressão pós-transplantação alogénica

Desde os seus primórdios, a idealização da alotransplantação assentou no reconhecimento da presença de antígeno leucocitário humano de superfície (HLA) classes I e II no tecido paratiroideu potenciadores de reações de histocompatibilidade no recetor e possíveis rejeições de enxerto. Desta forma, os estudos nesta área foram sendo orientados para a aplicação de diferentes métodos potencialmente capazes de ultrapassar esta barreira imunológica.^[48]

A imunossupressão sistémica é o principal método que nos permite minimizar a rejeição imunológica por parte do recetor, sendo realizada, por norma, durante alguns meses pós-transplante mas podendo, nalguns casos, ser necessária para toda a vida.^[31] Alguns dos fármacos utilizados neste âmbito foram glicocorticoides como a Metilprednisolona (um glucocorticóide utilizado em esquemas de curta duração - 2 dias - ou de longa duração - 1 mês), o Tacrolimus, o Micofenolato de Mofetil e a Ciclosporina A.^[28, 41]

J. M. Hermosillo-Sandoval et al. pretendiam analisar o resultado clínico da alotransplantação em 5 doentes com hipoPT pós-cirúrgico com um ano de *follow-up*. Este grupo de doentes apresentava idades entre os 16 e os 65 anos e encontravam-se sob terapêutica de suplementação convencional. Os dadores de tecido paratiroideu foram doentes com hiperPT primário ou secundário. Mais se acrescenta que os transplantes foram realizados tendo por base o estudo do grupo sanguíneo e dos antígenos HLA (quer do doente quer do dador). Relativamente à técnica cirúrgica, a implantação do enxerto foi realizada ao nível do antebraço não dominante. Após a cirurgia, os doentes foram submetidos a um regime imunossupressor de seis meses de duração (com Metilprednisolona como fármaco indutor, seguido de um esquema de Ciclosporina A com Prednisolona para manutenção).^[41]

Durante o primeiro trimestre do estudo, os níveis séricos de PTH destes doentes não se alteraram relativamente ao previamente determinado (mediana de 2,82 pg/ml). Porém, no terceiro trimestre já se detetaram valores significativamente mais elevados (mediana de 7,65 pg/ml), valores estes que permaneceram numa curva ascendente, atingindo uma mediana de 19,07 pg/ml ao fim de 24 meses de *follow-up*. Relativamente ao cálcio, os níveis médios pré-cirúrgicos eram de 8,14 mg/dl. Contudo, o aumento da concentração deste ião foi acentuado no terceiro trimestre de pós-operatório (pico médio de 9,26 mg/dl), mantendo-se posteriormente

em níveis estáveis até ao fim de dois anos de *follow-up* (com uma média de 8,51 mg/dl). Sabe-se que esta elevação do nível basal de cálcio sérico após a cirurgia foi acompanhada de uma redução significativa nas necessidades de suplementação deste ião – de 8,4 g/dia para 6 g/dia. Mais se destaca que a calciúria evoluiu positivamente de um valor pré-transplante de 146,60 mg/dl para um valor médio de 134,54 mg/dl, passados 24 meses da cirurgia.

Ainda de acrescentar que ao fim deste período, os doentes passaram a apresentar-se mais capazes para o desempenho das suas atividades da vida diária, essencialmente pela minimização dos eventos hipocalcémicos.^[41]

Assim, o estudo permitiu concluir que o transplante alogénico de paratiroides a partir de dador vivo não aparentado do recetor, seguido de um regime terapêutico imunossupressor de seis meses apresenta resultados favoráveis relativamente à melhoria da qualidade de vida dos doentes, através da redução das doses de suplementação necessárias e da melhoria do desempenho do doente para as atividades da vida diária por redução dos eventos de hipocalcemia.^[41]

Contudo, alguns centros tendem a não recorrer a esquemas de imunossupressão após a alotransplantação. Isto porque estamos perante uma terapêutica que, para além de bastante dispendiosa, não é inócua, podendo acarretar o desenvolvimento de complicações por mecanismo de toxicidade direta das células endócrinas, como também pela maior predisposição para a ocorrência de infeções oportunistas. Por ser isto verdade, o risco inerente à realização de um alotransplante pode ser superior ao benefício, especialmente quando em comparação com a abordagem clássica a longo prazo de um hipoPT definitivo.^[28, 30, 31] Um estudo foi realizado para avaliar as expectativas dos doentes com hipoPT pós-cirúrgico relativamente ao transplante autólogo e subsequente imunossupressão. Conclui-se que os doentes compreendiam que a sua qualidade de vida melhoraria substancialmente se o seu hipoPT estivesse controlado/corrigido apresentando como único “senão” a preocupação relativa à necessidade de posterior terapêutica imunossupressora duradoura.^[29, 49]

A ciência tem vindo a centrar a sua atenção no estudo de eficácia de diferentes tipos de imunossupressão e na identificação de novas técnicas de processamento das amostras de tecido paratiroideu que permitam evitar ou minimizar o recurso a esta terapêutica pós-transplante.^[31]

Yucesan e colegas abordaram um esquema imunossupressor diferente no pós-transplante de duas doentes. Este consistia então na administração de 250 mg de Metilprednisolona uma hora antes da cirurgia de transplantação, 125 mg no primeiro dia de pós-operatório e 60 mg no segundo dia, com o objetivo de minimizar a reação aguda do hospedeiro. Ambos os doentes

tiveram alta hospitalar. Foi também adicionada Prednisolona *per os*, na dose de 5 mg/dia, para toma durante a primeira semana de pós-operatório, apenas. Estes doentes mantiveram-se sob vigilância, com monitorização clínica e analítica (cálcio e PTH séricos) durante um ano, não tendo sido relatados novos eventos sintomáticos e/ou complicações patológicas ou terapêuticas. Mais ainda, foi possível interromper a suplementação clássica com cálcio e calcitriol. Assim, a transplantação alogénica de tecido paratiroideu fresco associado a terapêutica imunossupressora de esquema curto pode representar uma técnica promissora nesta área, relativamente fácil de executar, e com um baixo risco de desenvolvimento de efeitos laterais e complicações relativas à compatibilidade com os antígenos HLA.^[31, 50]

Sabe-se também que a preservação da sobrevida e da função do enxerto alogénico prende-se em particular com a ausência de células com forte expressão antigénica do HLA classe II. Ora, as células paratiroideias apresentam apenas uma fraca expressão de antígenos HLA classe I, antígenos estes com um papel pouco significativo no fenómeno de reação de rejeição pós-transplante. Por esse motivo, alguns autores consideram que a compatibilidade HLA pode não ter um impacto significativo no sucesso do alotransplante de paratiroides em indivíduos com hipoPT pós-cirúrgico.^[28, 41] No entanto, as glândulas paratiroideias são constituídas em 60% por tecido endócrino, 30% de células capilares e 10% de tecido adiposo e fibroso, o que significa que cerca de metade deste tecido é composto por células não-endócrinas altamente imunogénicas. Assim, a implantação de enxertos alogénicos sem recurso a imunossupressão poderia ser conseguida através do processamento da amostra de tecido de forma a obter uma cultura celular livre de células apresentadoras de antígeno com forte expressão de HLA classe II.^[31, 48, 51]

Um estudo polaco de 2007 pretendeu avaliar os resultados clínicos da alotransplantação de paratiroides em doentes com hipoPT pós-cirúrgico, sem recorrer a imunossupressão. Foram incluídos no estudo 85 doentes submetidos a 116 alotransplantes de células paratiroideias, entre março de 1990 e dezembro de 2004. Os dadores foram essencialmente doentes sujeitos a paratiroidectomia para tratamento de hiperPT secundário ou terciário. As glândulas excisadas do dador foram transportadas a 4°C no tempo máximo de 1 hora após a sua extração. Uma vez em laboratório anatomopatológico, as peças foram dissecadas, tendo sido removido todo o tecido extraparatiroideu (vasos, tecido adiposo, tecido capsular). Seguidamente, a amostra foi dividida em porções com três possíveis destinos: avaliação histopatológica, criopreservação direta ou cultura. Assim, apenas o tecido doado com hiperplasia difusa foi selecionado para cultura. Recorreu-se a uma técnica ajustada de preparação da cultura de progenitores de células paratiroideias *in vitro* com o objetivo de tornar esta população não imunogénica: as culturas foram realizadas em frascos *Nunc TC*, em meio de *Chang's medium C* suplementado com soro

fetal de bezerro inativado a 10%, 0,02 M L-Glutamina e Gentamicina, num ambiente a 37°C e com uma atmosfera a 5% de dióxido de carbono (CO₂).^[51]

Após 6 semanas de cultura e congelação, objetivou-se uma redução significativa da apresentação de antígenos HLA classe I e uma ausência de apresentação de antígenos HLA classe II. Para além disso, a viabilidade das células em cultura encontrava-se na ordem dos $95,15 \pm 2,94\%$, sendo que quase todas eram positivas para a presença de PTH. A sobrevida média do aloenxerto foi de $6,35 \pm 13,0,8$ meses, sendo que 55,1% dos doentes mantiveram um enxerto funcionante por períodos superiores a 2 meses.^[51]

Este estudo permitiu concluir que a alotransplantação de paratiróides sem imunossupressão é de facto uma estratégia a utilizar em alguns casos de hipoPT pós-cirúrgicos permanente. Isto porque em mais da metade dos doentes em estudo, o enxerto paratiroideu apresentou uma boa funcionalidade, ainda que esta tenha assumido um carácter apenas transitório. Foi ainda averiguado que a funcionalidade e/ou sobrevida do enxerto não dependeram da viabilidade ou atividade secretora de células cultivadas para uso no transplante. Porém, não foram identificados e distinguidos os fatores que claramente influenciam a sobrevida do enxerto, sugerindo-se ainda assim que, possivelmente, esta seja determinada por um maior e mais complexo componente imunológico a ser melhor estudado em investigação futura.^[51]

A literatura tem vindo a apontar para um melhor *outcome* dos alotransplantes realizados com tecido paratiroideu fresco em comparação com os executados a partir de tecido criopreservado. Contudo, alguns autores defendem o recurso à criopreservação visto esta técnica condicionar a perda de expressão antigénica de HLA à superfície das células do enxerto, reduzindo a sua imunogenicidade (método que permite associar apenas ciclos curtos de imunossupressão à transplantação). Porém, a viabilidade celular parece ser inversamente proporcional ao tempo de criopreservação, estimando-se que cerca de 70% do tecido criopreservado se mantém viável nos primeiros 2 anos. Apesar de geralmente ser criopreservado tecido paratiroideu em excesso para um eventual futuro enxerto, torna-se mandatário perceber qual a quantidade exata de tecido paratiroideu a criopreservar para o fim da alotransplantação, de modo a permitir uma mais eficaz e segura manutenção da viabilidade celular e, conseqüentemente, melhores *outcomes* em futuras transplantações alogénicas.^[29, 31]

Uma limitação dos estudos apresentados é o facto de não serem representativos de toda a população com hipoPT permanente. Isto porque os doentes que aceitam as suas condições podem ser motivados pelo desejo de encontrar uma solução definitiva para a sua patologia, muitas vezes pela apresentação de sintomas e sinais mais graves e com um maior

comprometimento da qualidade de vida; por outro lado, autores alegam que estes serão também doentes economicamente mais favorecidos e/ou com maiores e melhores acessos a cuidados de saúde. Mais ainda, uma grande parte dos estudos nesta área são não-randomizados e realizados sem controlo, com *follow-up's* e estudos de eficácia de curta duração. Existe ainda um potencial viés de seleção relacionado com a publicação apenas de sucessos transplantacionais, como nos estudos de caso único.^[29]

Resumidamente: a transplantação alogénica endocrinológica apresenta-se, de facto, como uma abordagem bastante apelativa para patologias hipofuncionantes como sendo o hipoPT, pela possibilidade de maximizar a aproximação do estado metabólico do doente de um registo fisiológico. Contudo, a barreira da ausência de uma tolerância imunológica completa deve ser ultrapassada de modo a conferir maior segurança e eficácia a este procedimento. As técnicas de transplantação devem ser estudadas amplamente e otimizadas, atentando na preservação máxima da função do enxerto, na minimização da morbilidade e na eleição de um local de implantação do enxerto que permita uma fácil vigilância bioquímica e estrutural. São por isso necessários estudos prospetivos em maior escala, multicêntricos, randomizados e com controle de modo a avaliar as características ótimas do dador, do recetor, as técnicas de manipulação do tecido a implantar e dos protocolos de imunossupressão a aplicar.^[29, 31]

Conclusão

O hipoPT definitivo é de facto a complicação mais comum e debilitante da cirurgia da tiroide, atualmente. Nesse sentido, tem vindo a ser aprimorada não só a abordagem terapêutica do hipoPT pós-cirúrgico mas, e ainda mais importante, a sua prevenção.

Em termos terapêuticos, têm vindo a ser estudados vários métodos relativamente à sua eficácia e risco/benefício (**tabela III**).

A terapêutica médica apresenta-se como uma forte ferramenta na abordagem do hipoPT pós-cirúrgico, capaz de resolver com eficácia os quadros hipocalcémicos da grande maioria dos hipoPT pós-cirúrgicos, ou seja, os hipoPT essencialmente de caráter transitório. Contudo, em muitos casos de hipocalcemias severas, a suplementação não é eficaz na estabilização do doente. Daí a necessidade de novas propostas terapêuticas para abordagem destes casos. O recurso a rhPTH tem sido alvo de estudo neste âmbito e, apesar de já terem sido relatados bons resultados neste âmbito, o possível risco de desenvolvimento de osteossarcoma com a terapêutica mantém-se veemente.

O transplante de paratiroides surge como uma técnica alternativa que pretende de forma permanente e mais fisiológica reduzir os eventos hipocalcémicos, os níveis de doses de suplementação e os efeitos adversos a longo prazo quer do distúrbio endocrinológico quer da sua terapêutica convencional.

A autotransplantação de paratiroides de facto evidencia-se como uma ferramenta importante na minimização do risco de desenvolvimento de hipoPT definitivo após cirurgia da tiroide, sem necessidade de recorrer a imunossupressão pós-transplante para manutenção da vitalidade e funcionalidade do enxerto. Porém, a grande desvantagem associada a este método diz respeito ao relato literário de aumento de risco de desenvolvimento hipoPT transitório.

Por outro lado, tem sido fortemente estudada a alotransplantação de paratiroides. Esta técnica tem-se revelado bastante apelativa pelo sucesso em alguns estudos e casos clínicos que a literatura disponível tem documentado até hoje. Todavia, a opinião científica relativa aos seus *outcomes* ainda não parece ser unânime. Como tal, o alotransplante encontra-se restrito a um pequeno número de doentes com características específicas, como os doentes gravemente sintomáticos apesar de terapêutica médica otimizada. Enquanto não for demonstrada a eficácia deste procedimento a longo prazo e forem definidos mais objetivamente os benefícios e limitações desta técnica, ela permanecerá restrita a uma pequena população de doentes.

Mais ainda, quando equacionamos a alotransplantação, não podemos descurar o pensamento clínico relativo à necessidade de imunossupressão posterior e dos respetivos efeitos adversos. Apesar de já alguns autores narrarem estudos relativos à necessidade e extensão da imunossupressão pós-transplante, esta é ainda uma temática que necessita também de mais investigação. Porém, o facto de haver já informação relativa ao sucesso de transplantação sem realização de esquema imunossupressor, mesmo que a curto prazo, é já bastante promissor.

Anexos

Lista de Tabelas

Tabela I. Influência de importantes alterações bioquímicas e hormonais perioperatórias no risco de desenvolvimento de um hipoPT pós-cirúrgico.^[2, 11]

Elemento bioquímico	Influência no risco de desenvolvimento de hipoPT pós-cirúrgico
PTH	• Níveis de PTH intra-operatórios e pós-operatórios baixos podem aumentar o risco de uma hipocalcemia pós-operatória transitória • A medição dos níveis de PTH nas primeiras 24h pós-cirurgia apresenta um excelente valor preditivo negativo na determinação do risco de desenvolvimento de um hipoPT pós-cirúrgico definitivo. • Níveis indetectáveis de PTH ao fim de 4 semanas após a cirurgia podem estar associados a um maior risco de hipoPT pós-cirúrgico definitivo.
Cálcio	• Níveis de cálcio pré-cirúrgicos baixos podem estar associados a uma maior probabilidade de um quadro de hipoPT pós-cirúrgico e uma maior probabilidade de este ser mais severo (achado controverso), sugerindo-se que níveis iguais ou inferiores 1,88 mmol/L nas 24 horas após a cirurgia estão relacionados com um maior risco de desenvolvimento de hipoPT pós-cirúrgico definitivo.
Magnésio	• Níveis séricos pós-cirúrgicos baixos constituem um fator de risco independente para a manutenção de hipocalcemia pós-operatória.
Fosfatase alcalina	• Níveis pré-operatórios de fosfatase alcalina elevados podem predizer aumento de risco de doente desenvolver uma hipocalcemia pós-cirúrgica (doentes com hipertireoidismo podem apresentar níveis de fosfatase alcalina elevados por aumento do <i>turnover</i> ósseo que, por sua vez, pode despoletar a síndrome do osso faminto).

Tabela II. Sinais e sintomas resultantes da ação do hipoPT, por sistemas.^[2, 5, 8, 9]

SISTEMA	AÇÃO DO HIPOPT E DA HIPOCALCEMIA	
Nervoso	<u>Periférico</u>	Despolarização parcial da membrana dos neurónios favorecida pela hipocalcemia promove uma <i>irritabilidade neuromuscular</i>, com : • sintomas sensitivos, como as parestesias (nas extremidades e na região peri-oral, principalmente) • sintomas motores, como os espasmos musculares ou a tetania. • Sinais ao exame objetivo (Sinal de <i>Chvostek</i> e do Sinal de <i>Trousseau</i>) (o mais específico e o mais precoce, respetivamente). Podem crises mais sustentadas de contração muscular com, por exemplo, laringospasmo (<i>life-threatening</i>).
	<u>Central</u>	Hipocalcemias graves podem promover: • crises epiléticas focais ou generalizadas (de tipo tónico-clónico). • formação de calcificações no Sistema Nervoso Central (mais comumente ao nível dos gânglios da base) por alterações do equilíbrio sérico fosfocálcio; pensa-se relacionar-se clinicamente com quadros de parkinsonismo e de distonia.
Cardiovascular	Alterações do eixo elétrico cardíaco: • Prolongamento do intervalo QT (que pode progredir para uma <i>Torsade de Pointes</i>, um tipo de taquicardia ventricular que pode, por sua vez, degenerar em Fibrilação Ventricular). • Ondas U proeminentes e alterações da onda T. • Nota: estas alterações normalizam com a correção da hipocalcemia. Em quadros de hipocalcemia severos e prolongados pode surgir cardiomiopatia dilatada (também esta reversível pela correção da hipocalcemia).	
Renal/Urínario	Sinais e sintomas mais ligados à terapêutica convencional com cálcio e vitamina D ativada do que ao hipoPT em si: • Hipercalemiúria por aumento da excreção urinária de cálcio, fator que promove a nefrocalcinose e a litíase renal. • Risco aumentado de desenvolvimento de doença renal crónica.	
Músculo-Esquelético	• Diminuição do <i>turnover</i> ósseo, com aumento da densidade mineral óssea, espessamento cortical e distorção da microarquitetura óssea. • Espondiloartropatia devida a calcificação de ligamentos e formação de sindesmófitos. • Miopatias em hipocalcemias severas (com aumento dos níveis séricos de fosfocinase e alterações histológicas).	
Dermatológico	• Desenvolvimento de pele seca e escamosa, unhas frágeis, onicólise e faneras mais ásperas e finas. • Em hipocalcemias severas, pode surgir uma psoríase pustulosa generalizada (rara), com tendência a reverter com a suplementação de cálcio e vitamina D.	
Neuropsiquiátrico	Risco aumentado de desenvolvimento de doenças como a depressão e a perturbação afetiva bipolar.	
Imunológico	Predisposição para infeções (pois o cálcio atua em diversas funções fisiológicas, uma das quais a resposta imune).	

Tabela III. Comparação das atuais terapêuticas médicas e cirúrgicas para abordagem do hipoPT definitivo. Adaptado de: Mihai, R. and R.V. Thakker, *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation*. 2021.^[28]

	Vantagens	Desvantagens
Suplementos de Cálcio e Vitamina D	• Terapêutica barata e acessível	• Necessidade de análises séricas regulares
rhPTH	• Segura • Substituição hormonal ideal • Muito eficaz quando administrada através de bomba infusora	• Ineficaz em muitos doentes • Cara • Efeitos a longo prazo desconhecidos, sendo o uso restrito por um período máximo de 2 anos (Teriparatide) devido ao potencial risco de desenvolvimento de osteossarcoma • Administração por via subcutânea
Autotransplantação	• Fácil de executar • Sem necessidade de imunossupressão.	• Necessidade de equipamento específico de condicionamento no caso da criopreservação • Sobrevida do enxerto imprevisível
Alotransplantação	• Potencial ilimitado de dadores de tecido/células paratiroideias. • Pode ser repetida.	• Necessidade de imunossupressão pós-transplante • Custos elevados para estudo de compatibilidade HLA e para execução cirúrgica • Necessidade de monitorização do enxerto

Referências bibliográficas

1. Lofrese, J.J., Basit, H. and Lappin, S. L., *Physiology, Parathyroid*, in *StatPearls*, StatPearls, Editor. 2022, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).
2. Mannstadt, M., Bilezikian, J. P. , Thakker, R. V. , et al., *Hypoparathyroidism*. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. **3**: p. 17055.
3. Mannstadt, M., *Parathyroid hormone secretion and action*, in *UpToDate®*. 2021: UpToDate. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-secretion-and-action>. Consultado pela última vez a 2022/05/09
4. Clarke, B.L., Brown, E. M., Collins, M. T., et al. , *Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(6): p. 2284-99.
5. Bollerslev, J., Rejnmark, L., Marcocci, C., et al. , *European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(2): p. G1-20.
6. Vadiveloo, T., Donnan, P. T. and Leese, G. P., *A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism*. *J Bone Miner Res*, 2018. **33**(3): p. 478-485.
7. Berkoben, M.a.Q., L. , *Hungry bone syndrome following parathyroidectomy in end-stage kidney disease patients*, in *UpToDate®*. 2020: UpToDate. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/hungry-bone-syndrome-following-parathyroidectomy-in-end-stage-kidney-disease-patients?search=hungry%20bone%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=default&display_rank=1. Consultado pela última vez a 2022/05/09.
8. Orloff, L.A., Wiseman, S. M., Bernet, V. J., et al. , *American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults*. *Thyroid*, 2018. **28**(7): p. 830-841.
9. Leite, V., Cavaco, B. M., Velez, A., et al. , *Capítulo de Cirurgia Endócrina*, in *Diagnóstico, Terapêutica e Seguimento do Cancro Diferenciado da Tiróide*, J.C.R. Costa, V., Editor. 2013: Sociedade Portuguesa de Cirurgia. Disponível em <https://www.spcir.com/guiasclinicos/Cirurgia%20Endocrina>. Consultado pela última vez a 2022/05/09.
10. Chadwick, D.R., *Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry*. *Gland Surg*, 2017. **6**(Suppl 1): p. S69-S74.
11. Edafe, O.a.B., S. P., *Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism*. *Gland Surg*, 2017. **6**(Suppl 1): p. S59-S68.
12. Page, C.a.S., V., *Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases*. *J Laryngol Otol*, 2007. **121**(3): p. 237-41.
13. Devezas V., S.-V., L., Santos-Sousa, H., et al. , *Vitamina D e Hipoparatiroidismo Pós Operatório: Uma Associação Fortuita?* *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2020; 15(1-2): p. 4.
14. Thomusch, O., Machens, A., Sekulla, C., Ukkat, J., Brauckhoff, M. and Dralle, H., *The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients*. *Surgery*, 2003. **133**(2): p. 180-5.
15. Aspinall, S., Oweis, D., Chadwick, D., *Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent Hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and Haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS)*. *Langenbecks Arch Surg*, 2019. **404**(4): p. 421-430.
16. Goltzman, D., *Hypoparathyroidism*, in *UpToDate®*. 2021: UpToDate. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/hypoparathyroidism?search=hypoparathyroidism&s>

ource=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

Consultado pela última vez a 2022/05/09

17. Brandi, M.L., Bilezikian, J. P., Shoback, D., et al. , *Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(6): p. 2273-83.
18. Brazão M. L. R., C.S., Claude J., et al., *Protocolos em Medicina Interna - Serviço de Medicina Interna Hospital Central do Funchal*. 2ªed. Lisboa:Bayer Portugal, Lda e HeartBrain-Consultores em Comunicação, Lda; maio de 2017. 280.
19. Rubin, M.R., Sliney, J. Jr., McMahon, D. J., Silverberg, S. J. and Bilezikian, J. P., *Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone*. Osteoporos Int, 2010. **21**(11): p. 1927-34.
20. Cusano, N.E., Rubin, M. R., McMahon, D. J., et al. , *The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(6): p. 2356-61.
21. Mannstadt, M., Clarke, B. L., Vokes, T., et al. , *Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013. **1**(4): p. 275-83.
22. Rubin, M.R., Cusano, N. E., Fan, W. W., et al. , *Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2742-50.
23. Santonati, A., Palermo, A., Maddaloni, E., et al. , *PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(9): p. 3590-7.
24. Fuleihan G. E-H. and Jüppner H., *Parathyroid hormone assays and their clinical use*, in UpToDate®. 2021: UpToDate. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/parathyroid-hormone-assays-and-their-clinical-use?search=Parathyroid%20hormone%20assays%20and%20their%20clinical%20use&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Consultado pela última vez a 2022/05/09
25. FDA, *Natpara: Highlights of Prescribing Information*, FDA, Editor. jun 2016.
26. EMA, *Natpar - Assessment report*. abril 2017, EMA.
27. Agency, E.M., *Forsteo: EPAR - Summary for the public*. 2016.
28. Mihai, R.a.T., R. V., *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation*. Eur J Endocrinol, 2021. **184**(5): p. R165-R175.
29. Kim, E., Ramonell, K. M., Mayfield, N. and Lindeman, B., *Parathyroid allotransplantation for the treatment of permanent hypoparathyroidism: A systematic review*. Am J Surg, 2021 ;**223**(4):652-661
30. Hicks, G., George, R. and Sywak, M., *Short and long-term impact of parathyroid autotransplantation on parathyroid function after total thyroidectomy*. Gland Surg, 2017. **6**(Suppl 1): p. S75-S85.
31. Miglietta, F., Palmini, G., Giusti, F., et al. , *Hypoparathyroidism: State of the Art on Cell and Tissue Therapies*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(19).
32. Hadker, N., Egan, J., Sanders, J., Lagast, H. and Clarke, B. L., *Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study*. Endocrine Practice, July 2014. **20**(7):671-679.
33. Jiménez, Á.L.a.H.H., J. R., *Autotrasplante de paratiroides*. Endocrinología y Nutrición (English Edition), April 2013. **60**(4): p. 161-163.
34. Wells, S.A., *Parathyroid Transplantation*. , in *Endocrine and Neuroendocrine Surgery*, 1ªed; J.R.H. (ed.), Editor. Alemanha: Springer; 2017.
35. Zhu, J., Tian, W., Xu, Z., et al. , *Expert consensus statement on parathyroid protection in thyroidectomy*. Ann Transl Med, 2015. **3**(16): p. 230.

36. Barczyński M., C.S., Konturek A., Cichoń W., *Applicability of Intraoperative Parathyroid Hormone Assay During Total Thyroidectomy as a Guide for the Surgeon to Selective Parathyroid Tissue Autotransplantation* World Journal of Surgery, may 2008. **32**(5): p. 822-828.
37. Su, A., Gong, Y., Wei, T., Gong, R., Li, Z. and Zhu, J., *A new classification of parathyroid glands to evaluate in situ preservation or autotransplantation during thyroid surgery.* Medicine (Baltimore), 2018. **97**(48): p. e13231.
38. Iorio, O., Petrozza, V., De Gori, A., et al. , *Parathyroid Autotransplantation During thyroid Surgery. Where we are? A Systematic Review on Indications and Results.* Journal of Investigative Surgery, Epub 2018 Apr 16;32(7):594-601.
39. Su, A., Gong, Y., Wu, W., Gong, R., Li, Z. and Zhu, J., *Effect of autotransplantation of a parathyroid gland on hypoparathyroidism after total thyroidectomy.* Endocr Connect, 2018. **7**(2): p. 286-294.
40. S. A. Wells, J., J. C. Gunnells, J. D. Shelburne, A. B. Schneider and L. M. Sherwood, *Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results.* Surgery, 1975. **78**(1): p. 34-44.
41. Hermosillo-Sandoval, J.M., Leonher-Ruezga, K. L., Jiménez-Gómez, J. A., Fuentes-Orozco, C., González-Ojeda, A. and Ramírez-González, L. R., *Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up.* Cir Cir, 2015. **83**(3): p. 188-92.
42. Khryshchanovich, V.a.G., Y., *Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report.* Ann Saudi Med, 2016. **36**(2): p. 143-7.
43. Lee, C.H., Wang, Y. J., Kuo, S. M. and Chang, S. J., *Microencapsulation of parathyroid tissue with photosensitive poly(L-lysine) and short chain alginate-co-MPEG.* Artif Organs, 2004. **28**(6): p. 537-42.
44. Moskalenko, V., Ulrichs, K., Kerscher, A., et al. , *Preoperative evaluation of microencapsulated human parathyroid tissue aids selection of the optimal bioartificial graft for human parathyroid allotransplantation.* Transpl Int, 2007. **20**(8): p. 688-96.
45. Bingham, E.L., Cheng, S. P., Woods Ignatoski, K. M. and Doherty, G. M. , *Differentiation of human embryonic stem cells to a parathyroid-like phenotype.* Stem Cells Dev, 2009. **18**(7): p. 1071-80.
46. Woods Ignatoski, K.M., Bingham, E. L., Frome, L. K. and Doherty, G. M., *Differentiation of precursors into parathyroid-like cells for treatment of hypoparathyroidism.* Surgery, Dec 2010. **148**(6): p. 1186-9.
47. Shih, Y.R., Kuo, T. K., Yang, A. H., Lee, O. K. and Lee, C. H., *Isolation and characterization of stem cells from the human parathyroid gland.* Cell Prolif, 2009. **42**(4): p. 461-70.
48. Barczynski, M., Golkowski, F., Nawrot, I., *Parathyroid transplantation in thyroid surgery.* Gland Surg, 2017. **6**(5): p. 530-536.
49. R., S.A.a.M., *Patients' views about parathyroid transplantation for post-thyroidectomy hypoparathyroidism.* Langenbecks Arch Surg, Aug 2018. **403**(5):623-629.
50. Yucesan, E., Goncu, B., Basoglu, H., et al. , *Fresh tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: 1-year follow-up.* Clin Transplant, 2017. **31**(11): e13086.
51. Nawrot, I., Woźniewicz, B., Tołłoczko, T., et al. , *Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results.* Transplantation, 2007. **83**(6): p. 734-40.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

