

Uso da dosagem tardia de paratormônio no tratamento do hiperparatireoidismo primário

Use of late dosage of parathyroid hormone in the treatment of primary hyperparathyroidism

Ana Beatriz Tabosa Negrão Xavier, Clímério Pereira do Nascimento Júnior
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Introdução: É cada vez mais frequente o uso do paratormônio intraoperatório no tratamento do hiperparatireoidismo primário. Alguns hospitais não dispõem do paratormônio. O objetivo do presente estudo é verificar se é possível a utilização da dosagem tardia de paratormônio como preditor de cura para avaliação pós-operatória na mesma internação. **Método:** Análise retrospectiva de 33 pacientes submetidos à paratireoidectomia e à coleta do paratormônio tardio (até 24 horas do pós-operatório) entre 12/2017 e 12/2022. Avaliou-se a queda percentual de 70% do paratormônio tardio e a normalização do paratormônio tardio (em relação aos valores de referência) como preditores de cura em relação aos dados de 6 meses de acompanhamento. **Resultados:** Obteve-se 97% de cura. Dois pacientes, portadores de disfunção renal, apresentaram paratormônio tardio elevado em relação aos valores de referência. Desses, um paciente apresentou persistência de doença e outro evoluiu para cura após 6 meses. Seis pacientes não apresentaram queda > 70%. Entre eles, apenas um paciente apresentou persistência de doença após 6 meses. **Conclusão:** Observou-se que o uso do paratormônio tardio se mostrou seguro para prever a cura do tratamento do hiperparatireoidismo primário em pacientes com função renal normal.

Descritores: Hormônio Paratireóideo; Hiperparatireoidismo Primário.

ABSTRACT

Introduction: The use of intraoperative parathyroid hormone in the treatment of primary hyperparathyroidism is increasingly common. Some hospitals do not have parathyroid hormone. The objective of the present study is to verify whether it is possible to use late dosage of parathyroid hormone as a predictor of cure for postoperative evaluation in the same hospitalization. **Method:** Retrospective analysis of 33 patients who underwent parathyroidectomy and late parathyroid hormone collection (up to 24 hours postoperatively) between 12/2017 and 12/2022. The percentage drop of 70% in late parathyroid hormone and the normalization of late parathyroid hormone (in relation to reference values) were evaluated as predictors of cure in relation to data from 6 months of follow-up. **Results:** 97% cure was achieved. Two patients, with renal dysfunction, had elevated late parathyroid hormone in relation to reference values. Of these, one patient presented persistent disease and another progressed to cure after 6 months. Six patients did not show a decline > 70%. Among them, only one patient showed persistence of the disease after 6 months. **Conclusion:** It was observed that the use of late parathyroid hormone proved to be safe for predicting cure in the treatment of primary hyperparathyroidism in patients with normal renal function.

Keywords: Parathyroid Hormone; Hyperparathyroidism, Primary.

Correspondência:

Ana Beatriz Tabosa Negrão Xavier
E-mail: anabeatrizxavier08@gmail.com
Data de submissão: 15/02/2024
Data de aceite: 25/06/2024

Trabalho realizado:

Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO - SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo primário (HPT1) é uma doença endócrina que apresenta aumento progressivo de sua prevalência devido à maior disponibilidade de exames laboratoriais, com um conseqüente aumento de indicação de paratireoidectomias e uso maior de técnicas para a localização e a predição de cura pós-operatória.

Dentro deste contexto, é cada vez mais frequente o uso do paratormônio intraoperatório (PTHio) no tratamento do HPT1, principalmente para pacientes com exames localizatórios positivos, o que pode reduzir a manipulação cirúrgica. Contudo, o uso deste recurso gera mudança de conduta apenas quando apresenta resultado negativo (ausência de queda do PTHio), com persistência de atividade hipersecretora após retirada de uma glândula paratireoide. Esse resultado é descrito em literatura em uma frequência de aproximadamente 7-10% dos casos, com um valor preditivo negativo entre 22 - 40%¹⁻². O valor mostra que uma quantidade considerável de pacientes apresentam-se curados mesmo com o PTHio elevado, o que pode relacionar-se a explorações adicionais desnecessárias.

Alguns trabalhos mostram que o uso do PTHio produz um aumento discreto no índice de cura após paratireoidectomias de 95% para 98%³. Portanto, é necessário avaliar o custo-benefício do uso do PTHio, ao se considerar que seu uso pouco modifica a conduta.

Alguns hospitais não dispõem do PTHio. Seria possível a utilização da dosagem tardia de PTH como preditor de cura para avaliação pós-operatória na mesma internação?

OBJETIVO

Avaliar o uso da dosagem tardia de PTH pós-operatório no tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma única instituição, o Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO de São Paulo, quanto à experiência com a dosagem tardia de PTH (em até 24 horas após a cirurgia). Quarenta e nove pacientes realizaram paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário entre dezembro de 2017 e dezembro de 2022.

Foram excluídos quatro pacientes que não possuíam dosagem tardia de PTH e 12 pacientes que perderam seguimento pós-operatório em menos de 6 meses. Selecionaram-se, então, 33 pacientes para análise.

Foram avaliados: sexo; idade; presença de hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, cardiopatia, doença renal crônica, osteoporose, urolitíase e sintomas.

Os seguintes exames laboratoriais foram analisados: cálcio iônico, vitamina D, Fósforo, PTH pré-operatórios; PTH tardio; e cálcio iônico e PTH após 6 meses. Realizaram-se estudos localizatórios pré-operatórios (ultrassom, cintilografia de paratireoide e tomografia computadorizada).

Aplicou-se como critério de cura, cálcio iônico dentro da normalidade (1,17 - 1,43 mmol/L) até seis meses após a cirurgia. A persistência de doença foi definida por hipercalcemia antes de

6 meses de acompanhamento. As características e comorbidades dos pacientes são detalhadas a seguir, na tabela 1.

Tabela 1 – Características e comorbidades dos pacientes do estudo

| Características e comorbidades | Quantidade de pacientes (%) |
|---|-----------------------------|
| Sexo Feminino | 27 pacientes (81,1%) |
| Idade (média ± desvio padrão) | 66 ±13 anos |
| Hipertensão arterial sistêmica | 20 pacientes (60,6%) |
| <i>Diabetes mellitus</i> | 7 pacientes (21,2%) |
| Cardiopatía | 5 pacientes (15,1%) |
| DRC (CI Cr < 60mL/min/1,73m ²)* | 9 pacientes (27,3%) |
| Osteoporose/ Osteopenia | 26 pacientes (78,8%) |
| Urolitíase | 14 pacientes (42,4%) |

Os dados laboratoriais pré-operatórios dos pacientes estão na tabela 2:

Tabela 2 - Exames laboratoriais pré-operatórios dos pacientes

| Exames | Valores (média ± desvio padrão) |
|------------------------|---------------------------------|
| Cálcio iônico (mmol/L) | 1,7 ± 0,7 mmol/L |
| 25-Vitamina D (ng/mL) | 23,6 ± 8,2 ng/mL |
| Fósforo (mg/dL) | 2,7 ± 0,5 mg/dL |
| Paratormônio (pg/mL) | 315,8 ± 276,8 pg/mL |

Os exames localizatórios realizados pelos pacientes estão na tabela 3:

Tabela 3 - Exames localizatórios pré-operatórios realizados pelos pacientes

| Exames | Número de pacientes que realizaram o exame (%) |
|----------------------------|--|
| Ultrassom | 29 pacientes (17%) |
| Cintilografia | 31 pacientes (45%) |
| Tomografia computadorizada | 21 pacientes (61%) |

RESULTADOS

Em 7 casos, as paratireoides não foram localizadas em qualquer exame (21%) e em 4 casos obteve-se dois exames localizatórios positivos e concordantes (12%). Em apenas um, observou-se a tomografia com localização positiva que não foi comprovada durante o procedimento cirúrgico.

Observou-se nos procedimentos cirúrgicos, a maioria de doenças uniglandulares (31 casos - 94%). Em dois casos, houve a ressecção de duas glândulas paratireoides (ambos pacientes com cura da doença no acompanhamento após 6 meses).

O PTH tardio apresentou-se em média de $17,6 \pm 28,1$ pg/mL. Apenas dois casos tiveram valores acima da referência (12 - 65 pg/mL). Foram os seguintes: **Caso 1** - Ressecção de uma paratireoide; PTH tardio de 94 pg/mL. Após 6 meses manteve hipercalcemia (1,61 mmol/L). **Caso 2** - PTH tardio de 129 pg/mL, porém após 6 meses manteve normocalcemia (1,32 mmol/L).

É importante ressaltar que ambos os casos eram portadores de doença renal crônica. Todos os demais casos apresentaram PTH tardio dentro do valor de referência e mantiveram o cálcio iônico dentro da normalidade após 6 meses de acompanhamento.

Comparou-se a queda percentual do PTH tardio em relação ao PTH pré-operatório e evidenciou-se uma queda maior que 50% em todos os pacientes. Adotou-se este parâmetro como referência devido aos critérios de Miami, protocolo utilizado para predição de sucesso da queda do PTHio (queda do PTH maior que 50% após 10 minutos da ressecção da glândula)⁴. Também realizou-se uma comparação com a queda percentual de 70% visto que estudos mais recentes demonstram maior sensibilidade do PTHio⁵. Observou-se queda menor que 70% em 5 casos. Apenas um desses paciente apresentou persistência de doença (queda percentual de 64).

Avaliou-se o PTH tardio como teste preditor de cura em relação a sua normalização e em relação a sua queda percentual (tabela 4):

Tabela 4 - Dosagem tardia de PTH como preditor de cura

| | Queda do PTH tardio | Queda > 70% do PTH tardio |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|
| Sensibilidade | 96,8% | 87,5% |
| Especificidade | 100% | 100% |
| Valor preditivo positivo | 100% | 100% |
| Valor preditivo negativo | 50% | 20% |
| Acurácia diagnóstica | 96,9% | 87% |

Dessa forma, obteve-se um teste mais sensível, acurado e com maior valor preditivo negativo, utilizando a normalização do PTH tardio em comparação com o uso da queda percentual.

No acompanhamento após 6 meses do procedimento cirúrgico a média dos exames laboratoriais foi: cálcio iônico $1,3 \pm 0,1$ mmol/L, PTH $70,8 \pm 51,6$ pg/mL e apenas um caso de persistência de doença (3%).

DISCUSSÃO

Este estudo revelou que a grande maioria dos pacientes apresentou cura (97%), semelhante ao observado na literatura. Estudos mostram que as taxas de cura após paratireoidectomia por hiperparatireoidismo primário são de cerca de 95-99% independentemente do uso do PTHio⁶. A doença uniglandular está presente em cerca de 90% dos casos.

O PTH possui meia vida curta, de 3 a 4 minutos; mostra uma curva de decaimento rápida no intraoperatório, porém, progressiva no pós-operatório imediato⁷. Devido a este comportamento, os valores de dosagem de PTH mais tardios possuem maior acurácia relacionada à cura.

Um estudo realizado na França avaliou 263 pacientes submetidos à paratireoidectomia por HPT1. Foram dosados PTH pré-operatório, 5, 10 e 30 minutos após a retirada da glândula, além da dosagem na manhã seguinte ao procedimento. O número de exames falso negativos ocorreu em coletas precoces, com 33 casos em dosagem após 5 minutos, 12 casos após 10 minutos, 5 casos após 30 minutos e apenas 1 caso de falso negativo com a dosagem do PTH na manhã seguinte. Foram observados 8 casos verdadeiros negativos e 1 caso falso positivo, com resultados concordantes em todos os tempos de coleta. O valor preditivo negativo para o PTH após 5 minutos foi de 19,5% e de 88,9% para o PTH da manhã seguinte¹. Neste estudo foram observados valores preditivos negativos mais baixos em comparação com o PTH da manhã seguinte, porém, a casuística era menor com apenas dois casos com PTH tardio elevado e 5 casos de ausência de queda > 70%, o que torna o dado, no presente estudo, menos confiável.

Nesta casuística realizou-se inicialmente uma análise da queda percentual do PTH tardio em relação ao PTH pré-operatório. Utilizou-se como corte uma queda maior de 50% de acordo com o descrito nos critérios de Miami para o PTH após 10 minutos da excisão^{4, 8}. Porém, observou-se uma tendência de queda

maior que 70% nos estudos mais recentes, o que aumenta a sensibilidade do método para o mesmo intervalo de coleta⁵. Dentro da casuística obteve-se valores preditivos negativos mais baixos com o uso da queda percentual de 50% e 70%.

É provável que esse fato ocorreu devido à não padronização do momento da coleta do PTH pré-operatório, levando-se em conta a dosagem prévia à internação. Dessa forma, a dosagem prévia está sujeita a maior variação e por consequência maior falha na comparação percentual de queda.

O PTH possui meia vida curta, de 3 a 4 minutos; mostra uma curva de decaimento rápida no intraoperatório, porém, progressiva no pós-operatório imediato⁷. Devido a este comportamento, os valores de dosagem de PTH mais tardios possuem maior acurácia relacionada à cura.

No que se refere ao uso do parâmetro de normalização do PTH tardio em relação aos valores de referência, todos os pacientes com resultados positivos (queda de PTH) confirmaram cura no acompanhamento em 6 meses. Dos 2 pacientes que apresentaram resultado negativo, um apresentou cura (falso negativo) e o outro caso confirmou persistência de doença. É importante ressaltar que ambos os pacientes apresentavam doença renal crônica. A queda do clearance

de creatinina pode influenciar na depuração do PTH. Estudos mostram que a doença renal crônica apresenta influência na depuração do PTH principalmente durante os primeiros 10 a 15 minutos após a excisão cirúrgica da paratireoide⁹. É possível este fator possa representar um viés para a análise da queda do PTH neste estudo.

Verificou-se uma possível correlação da queda do PTH tardio e a avaliação da cura do hiperparatireoidismo, porém, por se tratar de um trabalho retrospectivo, é necessária melhor padronização das coletas de PTH (pré-operatório, intraoperatório e pós-operatório)

com acompanhamento prospectivo de um número maior de pacientes para confirmar a real

correlação, assim como avaliar o impacto na mudança de conduta cirúrgica.

CONCLUSÃO

O paratormônio tardio mostrou-se seguro e pode ser útil no tratamento do hiperparatireoidismo primário em pacientes com função renal normal, fato que pode contribuir para a conduta no pós-operatório

principalmente em instituições que não dispõem do paratormônio intraoperatório. Contudo ainda são necessários novos estudos de caráter prospectivo para comprovar a relação aqui demonstrada.

REFERÊNCIAS

1. Mozzon M, Mortier PE, Jacob PM, Soudan B, Boersma AA, Proye CA. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2004;240(6):949–54.
2. Agarwal G, Barakate MS, Robinson B, Wilkinson M, Barraclough B, Reeve TS, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: a cost-effectiveness study. *Surgery.* 2001;130(6):963–70.
3. Quinn AJ, Ryan ÉJ, Garry S, James DL, Boland MR, Young O, et al. Use of Intraoperative Parathyroid Hormone in Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(2):135–43.
4. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery.* 1993;114(6):1019–22.
5. Foley CS, Moore EC, Milas M, Berber E, Shin J, Siperstein AE. Receiver Operating Characteristic Analysis of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring to Determine Optimum Sensitivity and Specificity: analysis of 896 cases. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1117–26.
6. Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open.* 2018;2(6):364–70.
7. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in the Surgical Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2019;34(4):327–39.
8. Leiker AJ, Yen TW, Eastwood DC, Doffek KM, Szabó A, Evans DB, et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: are new intraoperative criteria needed? *JAMA Surg.* 2013;148(7):602–06.
9. Sohn JA, Oltmann SC, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. Is intraoperative parathyroid hormone testing in patients with renal insufficiency undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism accurate? *Am J Surg.* 2015;209(3):483–87.