

ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDES: UMA ESTRATÉGIA PARA O MANEJO DO HIOPARATIREOIDISMO PERMANENTE COMO COMPLICAÇÃO DE TIREOIDECTOMIAS.

LARISSA ANNE DE SOUZA¹; DANIEL ALBERTO DE SOUSA ROCHA NOGUEIRA²; GABRIELLE BORTOLON³; LUCA CONSTANTE MARTINS⁴; VINICIUS KAISER QUEIROZ⁵; CLÁUDIO STAPASSOLI FILHO⁶

¹ Universidade Federal de Pelotas – larissa.anne.souza@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – danielsrnogueira@gmail.com

³ Universidade Católica de Pelotas – gabrielle-mf@hotmail.com

⁴ Universidade Católica de Pelotas – luca_cmartins@hotmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas – viniciuskaiser2015@gmail.com

⁶ Universidade Federal de Pelotas – claudiocc@live.com

1. INTRODUÇÃO

Na especialidade cirúrgica de cabeça e pescoço, o número de tireoidectomias e de esvaziamentos cervicais realizados tem aumentado devido a uma maior incidência de câncer de tireoide e outras patologias cervicais. Tendo em vista que a hipocalcemia e o hipoparatiroidismo são as complicações mais comuns desses procedimentos, é perceptível que suas incidências se elevaram, aparecendo em torno de 19-42% e 1–13% dos pacientes, respectivamente, de acordo com (METHA et al., 2020). Lesões por trauma mecânico e/ou elétrico, desvascularização e excisão não-intencional do tecido paratireoidiano são as causas mais comuns de insuficiência paratireoidiana e hipocalcemia no pós operatório.

O hipoparatiroidismo é uma condição clínica associada a hipocalcemia, hiperfosfatemia e baixos níveis de hormônio da paratireoide (PTH) (PALARETI et al., 2016). Esse distúrbio pode ser classificado em relação ao tempo de duração da insuficiência paratireoidiana: o hipoparatiroidismo temporário ou transitório tem duração de até 6 meses após a cirurgia, enquanto o hipoparatiroidismo permanente se caracteriza por níveis diminuídos ou não mais detectáveis de (PTH) por um período maior que 6 meses (ALMQUIST et al., 2015).

Com o metabolismo do cálcio comprometido, os pacientes com hipoparatiroidismo permanente necessitam de suplementação de calcitriol e de cálcio elementar para o resto da vida (ORLOFF et al., 2018). Mesmo assim, a homeostase desse elemento no organismo é difícil de ser alcançada artificialmente, impactando na qualidade de vida dos pacientes e elevando o risco do desenvolvimento de outras comorbidades como urolitíase, gastrite, nefrolitíase, nefrocalcinoze, calcificação dos gânglios da base, calcificações ectópicas de tecidos moles, catarata, doenças osteometabólicas, falência renal, entre muitas outras segundo (ORLOFF et al., 2018) e (PALARETI et al., 2016).

Portanto, para mitigar os transtornos associados ao tratamento do hipoparatiroidismo permanente, uma das estratégias é tema deste trabalho: o alotransplante de tecido paratireoidiano.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir da seleção de 15 artigos da plataforma PubMed, utilizando o descritor "parathyroid allotransplant", publicados no período de 2010 a 2020.

A seleção ocorreu no dia 11/09/2020 e foi adotado como critério a relevância nos temas de alotransplante de paratireoides e hipoparatiroidismo pós tireoidectomia total.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A principal forma de prevenir o hipoparatiroidismo permanente (HP) é buscando preservar *in situ* o maior número possível de paratireoides pois sabe-se que quanto maior o número de glândulas preservadas menor é o risco de complicações e comorbidades associadas, de acordo com (LORENTE-POCH et al., 2015).

Quando isso não é possível, rotineiramente opta-se pelo autotransplante de paratireoide, que é um método bem estabelecido, mas cuja viabilidade dos enxertos nem sempre pode ser prevista, apesar da existência de relatórios com taxas de sucesso de 75 a 86%. (KURILOFF et al., 2010). Portanto, é importante ressaltar que mesmo que o autotransplante de 3-4 glândulas possa oferecer alguma proteção contra o HP, ainda é difícil provar que esse tecido se adapte ao local de inserção (músculo esternocleidomastóideo ou bolsa subcutânea). E, embora seja detectável função endócrina nos fragmentos de paratireoide enxertados, não significa que essa seja suficiente para evitar HP, conforme (BARCZYŃSKI et al., 2017). Além disso, essa modalidade de transplante implica em aumento do tempo operatório, dos custos cirúrgicos e, potencialmente, da incidência de hipocalcemia transitória, de acordo com (KURILOFF et al., 2010) e (ORAN et al., 2016).

Tendo em vista essa problemática e o ônus inerente à suplementação de cálcio e calcitriol no HP, o alotransplante cresce cada vez mais como opção terapêutica alternativa para esses pacientes e, apesar de ser conhecida há mais de três décadas, ainda é subestimada e subutilizada por exigir equipes treinadas e maquinaria laboratorial avançada (KURILOFF et al., 2010). Contudo, o alotransplante tem como vantagem sua aplicabilidade sem imunossupressão crônica, uma vez que as células paratireoidianas não expressam抗ígenos MHC classe II mas somente pequena quantidade de抗ígenos MHC classe I, o que diminui as possibilidades de rejeição dos enxertos, conforme (AYSAN, et al 2016). Alguns estudos implementaram terapia imunossupressora com prednisona e/ou ciclosporina via oral em regimes temporais que variaram entre 2 semanas a 1 ano, entretanto não foram observadas diferenças clinicamente relevantes (PARAMESWARAN et al., 2020).

O tecido alotransplantado pode ser obtido tanto de familiares quanto de doadores compatíveis submetidos a paratiroidectomia por hiperparatiroidismo secundário à Injúria Renal Crônica. Pode ser preparado em formas seguras e factíveis como tecido fresco de cultivo *in vitro*, tecido criopreservado e tecido macro ou microencapsulado, de acordo com (PARAMESWARAN et al., 2020), (SITTADJODY et al., 2017), (KHYRSHCHANOVICH et al., 2016), (GONCU et al., 2018) e (YUCESAN, et al., 2019). Nas referências bibliográficas, os transplantes foram realizados em diferentes locais como músculo deltoide (AYSAN, et al 2016), artéria femoral (KHYRSHCHANOVICH et al., 2016), omento (YUCESAN, et al., 2019) e musculatura do antebraço não-dominante (PARAMESWARAN et al., 2020).

A utilização de tecido fresco com imunossupressão de curta duração é uma técnica promissora por ser mais econômica, de baixa complexidade técnica, com baixo risco de efeitos colaterais e complicações mínimas com compatibilidade para condições HLA. Entretanto, pouco se sabe sobre o acompanhamento desses pacientes a longo prazo, de acordo com (PALARETI et al., 2016).

Nos métodos que envolveram criopreservação, a isquemia a frio pode causar dano tecidual, inflamação e adesão de leucócitos, aumentando a alorreatividade no enxerto transplantado. Pensando nisso, o estudo de (GONCU et al., 2018) “NPTS: newparathyroid transport solution”, propõe uma solução de armazenamento e resfriamento mais eficaz. Houve diminuição de estresse mecânico e lesões por hipóxia, mantendo o tecido paratireoidiano viável e funcionante para o transplante em até 24h. No entanto, não foi feita avaliação comparativa às atuais soluções de armazenamento.

Os métodos de micro e macroencapsulação de tecido transplantado são baseados na formação de uma barreira mecânica de alginato puro (YUCESAN, et al., 2019) ou composto que impeça o sistema imune de destruir o enxerto, mas que permita a difusão dos hormônios (KHRYSCHANOVICH et al., 2016). Tamanho, resistência mecânica, permeabilidade e reação inflamatória do hospedeiro em relação às esferas influenciam no sucesso do transplante como tecido funcional e podem ser manipulados alterando-se a composição do alginato (SITTADJODY et al., 2017).

No estudo de (PARAMESWARAN et al., 2020), 47% dos enxertos permaneceram funcionantes durante o período examinado. Não foram registrados eventos adversos ou complicações tanto do procedimento, quanto da terapia imunossupressora em nenhum dos estudos revisados. Assim sendo, o alotransplante é seguro, factível e reproduzível e promoveu aumento nos níveis de cálcio sérico e PTH, eliminando ou reduzindo a necessidade de terapia de reposição oral de cálcio e calcitriol.

4. CONCLUSÕES

As novas ferramentas disponíveis para o alotransplante de paratireoide possibilitaram avanços no tratamento de HP secundário à tireoidectomia. Apresentam considerável potencial de impacto benéfico na qualidade de vida dos pacientes uma vez que, caso seja bem sucedido, pode eliminar ou diminuir suplementação crônica, seus parafeitos clínicos e sua onerosidade financeira. Mesmo assim, a melhor forma de evitar o HP ainda é preservar as glândulas durante a tireoidectomia.

Contudo, quando isso não é possível o alotransplante de tireoide pode ser uma alternativa factível e segura para manejá-lo HP na tentativa de reduzir a necessidade de reposição crônica de cálcio e calcitriol. Entretanto, as técnicas discutidas ainda precisam de estudos mais aprofundados das questões técnico-cirúrgicas e das questões referentes ao acompanhamento dos pacientes a longo prazo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMQUIST, M. et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World Journal of Surgery*, [S. I.], v. 38, n. 10, p. 2613–2620, 2015.

AYSAN, E. et al. Parathyroid allotransplant with a new technique: A prospective clinical trial. *Experimental and Clinical Transplantation*, [S. I.], v. 14, n. 4, p. 431–435, 2016.

BARCZYŃSKI, M.; GOLKOWSKI, F.; NAWROT, I. Parathyroid transplantation in thyroid surgery. *Gland Surgery*, [S. I.], v. 6, n. 5, p. 530–536, 2017.

GONCU, B. et al. A New Transport Solution for Parathyroid Allotransplantation: Effects on Cell Viability and Calcium-Sensing Receptors. **Biopreservation and Biobanking**, [S. I.J, v. 16, n. 4, p. 278–284, 2018.

GSCHWANDTNER, E. et al. How many parathyroid glands can be identified during thyroidectomy?: Evidence-based data for medical experts. **European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca**, [S. I.J, v. 50, n. 1, p. 14–21, 2018.

KHRYSHCHANOVICH, V.; GHOUSSEIN, Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: Case report. **Annals of Saudi Medicine**, [S. I.J, v. 36, n. 2, p. 143–147, 2016.

KURILOFF, D. B.; KIZHNER, V. Parathyroid gland preservation and selective autotransplantation utilizing topical lidocaine in total thyroidectomy. **Laryngoscope**, [S. I.J, v. 120, n. 7, p. 1342–1344, 2010.

LORENTE-POCH, L. et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. **British Journal of Surgery**, [S. I.J, v. 102, n. 4, 2015.

MEHTA, S.; DHIWAKAR, M.; SWAMINATHAN, K. Outcomes of parathyroid gland identification and autotransplantation during total thyroidectomy. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [S. I.J, v. 277, n. 8, p. 2319–2324, 2020.

ORAN, E. et al. The risk of hypocalcemia in patients with parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. **Turkish Journal of Surgery**, [S. I.J, v. 32, n. 1, p. 6–10, 2016.

ORLOFF, L. A. et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. [S. I.: s. n.J, v. 28E-book.

PALARETI, G. et al. Fresh Tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: one year follow-up. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S. I.J, v. 38, n. 1, p. 42–49, 2016.

PARAMESWARAN, R. et al. Parathyroid allotransplantation to treat post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A review of case studies. **Surgeon**, [S. I.J, n. xxxx, 2020.

SITGES-SERRA, A.; LORENTE-POCH, L.; SANCHO, J. Parathyroid autotransplantation in thyroid surgery. **Langenbeck's Archives of Surgery**, [S. I.J, v. 403, n. 3, p. 309–315, 2018.

SITTADJODY, S.; SAUL, J. M.; OPARA, E. C. Microencapsulation of Parathyroid Cells for the Treatment of Hypoparathyroidism. [S. I.J, v. 1479, p. 225–235, 2017.

YUCESAN, E. et al. Microencapsulated parathyroid allotransplantation in the omental tissue. **Artificial Organs**, [S. I.J, v. 43, n. 10, p. 1022–1027, 2019.