

Paratireoidectomia – Atualização para o Nefrologista

Parathyroidectomy – Up-to-date to the Nephrologist

Leandro Junior Lucca¹; Luiz Carlos Conti de Freitas²

¹ Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Nefrologia, Unidade de Osteodistrofia Renal; ² Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP), Ribeirão Preto/SP.

RESUMO

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação comum nos pacientes com doença renal crônica(DRC), influenciando a morbidade e a mortalidade desses pacientes. Estratégias clínicas de tratamento nem sempre alcançam o resultado esperado, e frequentemente recorre-se ao tratamento cirúrgico, a paratireoidectomia. Os avanços no conhecimento da fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário influenciam as condutas clínicas e cirúrgicas. O número de pacientes necessitando de tratamento cirúrgico tem aumentado assustadoramente. A paratireoidectomia cirúrgica tem sido utilizada amplamente, entretanto, é necessário definir o melhor tratamento baseando-se em evidências. A paratireoidectomia farmacológica representa uma nova possibilidade terapêutica, porém, com resultados ainda bastante controversos. Este trabalho apresenta um panorama histórico da literatura vigente, visando melhor padronização das condutas e do seguimento dos pacientes, além de estimular novos centros e grupos de estudo a se lançarem no tratamento cirúrgico.

Descritores: Insuficiência renal crônica. Hiperparatireoidismo Secundário. Paratireoidectomia.

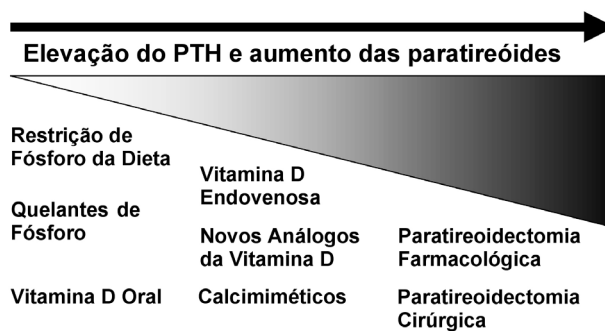
ABSTRACT

The secondary hyperparathyroidism is a common complication of chronic kidney disease, having an influence on mortality and quality-of life of patients. Clinical strategies of treatment not always reach the expected results, and the surgical treatment, parathyroidectomy, is frequently necessary. The progress in knowledge of pathogenesis, histopathology and pathophysiology of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease has substantially influenced the decisions regarding the surgical procedures. The number of patients demanding surgical treatment increased considerably. The surgical parathyroidectomy has been broadly described, however, an evidence based best way of treatment is still missing. Nowadays, the pharmacological parathyroidectomy appears as a new possibility of treatment, but data are still very inconsistent. This paper presents a brief historical report with a focus on the best way to treat patients based on the literature suggesting a better standardization of follow-up and treatment. It also encourages new centers to assemble groups devoted to study the subject and to accomplish the surgical procedures.

Keywords: Chronic kidney disease. Secondary hyperparathyroidism. Parathyroidectomy.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma complicação da doença renal crônica (DRC), influenciando a mortalidade e a morbidade dos pacientes¹. Estratégias de tratamento do HPTS estão descritas na figura 1. A paratireoidectomia (PTX) é considerada como a terapia *gold standard*, contudo, não é isenta de risco². Aproximadamente 10 % dos pacientes com mais de 10 anos de tratamento dialítico e 30% daqueles com mais de 20 anos desenvolvem HPTS e necessitam de PTX³.



Adaptado de Fukagawa e col.⁴

Figura 1. Modalidades de Tratamento para o Hiperparatireoidismo Secundário na DRC

PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA DO HPTS

Os fatores que participam da fisiopatologia do HPTS na DRC⁴ estão descritos na tabela 1 e são abordados nas páginas 6 a 10 deste suplemento.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E REVERSÃO DA HIPERPLASIA DAS GLÂNDULAS PARATIREÓIDES

Mais de 85% das glândulas paratireóides com peso >500mg exibem hiperplasia nodular e, pacientes com no mínimo uma glândula maior que 0,5cm³ ou 1cm de diâmetro, são refratários a pulsoterapia com calcitriol⁴. Uma vez refratário ao tratamento, a PTX é indicada.

Até o presente momento não se demonstrou que, uma vez estabelecida a hiperplasia nodular, ela possa ser revertida. Canella e col.⁶ estudaram pacientes urêmicos e, após tratamento com calcitriol, notaram diminuição da captação do 99m-sestamibi pelas glândulas paratireóides. Entretanto, isto não reflete obrigatoriamente involução da hiperplasia. Parfitt⁷ observou que o volume das glândulas paratireóides continuava a aumentar mesmo após 10 anos de transplante renal, sugerindo não ocorrer involução.

LOCALIZANDO AS GLÂNDULAS PARATIREÓIDES

Pacientes com quatro glândulas paratireóides é o achado mais comum. Entretanto, glândulas supranumerárias ocorrem em 13% dos casos, podendo-se notar seis ou mais^{4,8}. Glândulas rudimentares ocorrem em 24,8%, com localização mais freqüente no timo (46,2%)⁴.

Devido à variabilidade de localização é necessária a exploração da região cervical, do mediastino superior, da glândula tireóide, da bainha carotídea e das áreas retroesofageanas⁹. Se 4 glândulas não forem localizadas, o HPTS persistente ou recorrente ocorre em 14% dos casos, justificando como rotina a timectomia¹⁰.

Tabela 1. Principais fatores envolvidos na patogênese do HPTS secundário a DRC⁹

1. Hipocalcemia
2. Hiperfosfatemia, retenção de fósforo
3. Deficiência de vitamina D ativa
4. Diminuição da expressão de receptores da vitamina D (VDR) nas células paratireóideanas
5. Diminuição dos receptores sensíveis ao cálcio (CaR) nas células paratireóideanas
6. Resistência esquelética ao PTH.

Glândulas pesando mais de 200mg (normal 30-40mg) podem ser reconhecidas pela Ultrasonografia(US), técnica capaz de localizá-las próximas ou dentro dos lobos tireoidianos⁴. Ao medir o tamanho das glândulas a US pode prever a presença de hiperplasia nodular, porém, essa confirmação é anatomo-patológica. O Doppler US colorido é fundamental para a avaliação quantitativa do suprimento sanguíneo para a glândula paratireoidea com hiperplasia nodular¹¹. Medindo-se as três dimensões da glândula (a, b, c) pode-se estimar o volume através da fórmula¹⁸ ($a*b*c*\pi/6$). Comparando o volume a US e a cirurgia, Matsuoka e col.¹³ notaram que um volume de 330mm³ era equivalente a 500mg de peso. Portanto, glândulas >300mm³ ou 1cm de diâmetro têm grande probabilidade de apresentarem hiperplasia nodular e refratariedade ao tratamento clínico¹¹.

A cintilografia é outra técnica de localização pré-operatório geralmente realizada com o traçador Sestamibi e que tem uma sensibilidade de 77-91% na localização das glândulas aumentadas^{14,15}. A sensibilidade aumentou para 88% quando a US e a cintilografia foram associadas, resultando em um sucesso cirúrgico de 99%¹⁶.

INDICAÇÕES CIRÚRGICAS

A tabela 2 descreve as indicações para a PTX⁴. A *Association of European Dialysis Transplantation (EDTA)*¹⁷ considera o tamanho das glândulas como um fator decisivo na indicação de PTX. Sabendo que acima de 85% das glândulas pesando mais que 500mg apresentam hiperplasia nodular, e que a resposta ao tratamento clínico nestes casos é baixa, Tominaga e col⁵ advogam a PTX precocemente uma vez que o HPTS aumenta a morbidade e a mortalidade dos pacientes com DRC.

Tabela 2. Principais Indicações Cirúrgicas da Paratireoidectomia⁹.

1. PTH intacto > 500pg/mL
2. Glândulas paratireóides aumentadas a US (volume >500mm³ ou 1cm de diâmetro)
3. Hipercalcemia (>10,2mg/dL) e/ou Hiperfosfatemia (>6,0mg/dL)

Sintomas associados que mostram indicação absoluta:

1. Alto remanejamento ósseo, osteíte fibrosa ao RX
2. Sintomas severos
3. Progressão de calcificação ectópica
4. Calcifilaxia
5. Progressão da perda da massa óssea
6. Anemia resistente a eritropoetina
7. Miocardiopatia dilatada-like

Pacientes com os primeiros três fatores da tabela são candidatos a PTX. Aqueles com os 3 fatores e um dos sintomas associados, têm indicação absoluta.

Não existem estudos controlados avaliando os riscos, em longo prazo, nos pacientes com HPTS moderado (PTH entre 200-800pg/mL), justificando assim, a opção pelo manejo clínico¹⁸.

A intoxicação por alumínio deve ser descartada antes da PTX, uma vez que pode ocorrer exacerbação de seus efeitos no tecido ósseo. Entretanto, a biópsia óssea não é recomendada para todos os pacientes antes da PTX, especialmente naqueles sem história de exposição significativa ao metal e com PTH elevado. Pacientes com intoxicação devem primeiro ser tratados com desferoxamina¹⁸. Entretanto na nossa experiência, o tratamento concomitante, ou seja, logo após o procedimento cirúrgico, não tem sido prejudicial aos pacientes.

TIPOS DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Os principais tipos de PTX são a subtotal, total e total com auto-implante. Na PTX subtotal retira-se 3 glândulas e ³/₄ da menor glândula (deixa-se 40-60mg), resultando em um substancial risco de persistência ou recorrência da doença, e elevado risco de morbidade em caso de re-exploração cirúrgica¹⁸.

A PTX total com autotransplante de pequenos fragmentos de tecido paratireoideo no músculo braquiorradial do antebraço é a preferida, mas também se pode implantá-los no músculo esternocleidomastoideo, no tecido subcutâneo do antebraço, na área pré-esternal ou na gordura abdominal. A vantagem deste procedimento é a fácil exeresse de fragmentos sob anestesia local em caso de recorrência⁴, sem a morbidade da re-exploração cervical.

A PTX total sem autotransplante tem sido pouco utilizada devido ao: desenvolvimento de doença óssea adinâmica, osteomalácia intratável, hipoparatiroidismo permanente, piora da remodelação óssea e ausência dos efeitos anabólicos do PTH, além da necessidade de uso prolongado de vitamina D e cálcio⁴.

Não existem evidências suficientes para recomendar um determinado tipo de PTX, contudo, nos parece pouco recomendável a PTX total sem autotransplante.

Para evitar-se a re-operação é fundamental executar a primeira PTX reconhecendo-se todas as glândulas, especialmente as ectópicas ou supranumerárias. Apesar desta estratégia cirúrgica detalhada, o HPTS persistente foi de 4%, e a recorrência 10% no terceiro, 20% no quinto e 30% no sétimo ano¹⁹.

A remoção de tecido paratireoideo hiperfuncionante do enxerto nem sempre é seguido da redução dos níveis de PTH, uma vez que nem sempre é fácil a localização do mesmo no local da implantação²⁰. A criopre-

servação de tecido paratireoideo não tem sido indicada, uma vez que, com a técnica descrita, a necessidade de re-implante é rara⁴.

Tominaga buscando retirar todas as glândulas na primeira intervenção cirúrgica confirma no intra-operatório, através de técnica histológica, a presença do tecido. Esse procedimento dura em média 10-15 minutos e o autor obtêm uma precisão de 100%. A dosagem de PTH no intra-operatório é método promissor⁴.

ESCOLHA DO TECIDO PARA AUTOTRANSPLANTE E RECORRÊNCIA DO HPTS

As glândulas retiradas são colocadas em solução salina resfriada até a confirmação histológica da hiperplasia difusa. Glândulas com padrão nodular são descartadas para implante. Trinta fragmentos de 1x1x3mm são implantados isoladamente em bolsas no músculo braquiorradial do membro superior contralateral ao da fístula arteriovenosa, totalizando 90mg de tecido⁴.

Avaliando os níveis de PTH um dia após a PTX, Tominaga⁴ considerou que: 1) se o PTH era superior ao limite superior do normal, existia glândula(s) remanescente(s); 2) se o PTH era menor que o limite superior do normal e aumentava a seguir, existia recorrência do HPTS. Nesta série a recorrência foi de 4%, sendo que 1,6% dos pacientes necessitaram de re-operação.

A incidência de re-operação no HPTS moderado a severo é semelhante em ambas técnicas, variando entre 6-14%^{21,22}. A recorrência é de 33% com implante de tecido de glândula nodular e de 4% com tecido apresentando hiperplasia difusa²¹.

Cerca de 50% das recorrências tem origem no enxerto, e o restante em tecidos remanescentes na região cervical ou no mediastino²³, em metástases paratireoideanas no pulmão ou na implantação de tecido paratireoideo rodeando a paratireoide após manipulação da mesma (paratiromatose)⁴. Tominaga observou 1,4% de recorrência não dependente do enxerto, e aumento gradual do HPTS enxerto-dependente, atingindo 21,4% dez anos após a PTX⁴.

Estudo retrospectivo mostrou que tanto a PTX subtotal quanto a total com autotransplante, têm excelentes resultados em curto-prazo, e satisfatório em longo-prazo em aproximadamente 1/3 dos pacientes. Cerca de 2/3 dos pacientes permaneceram com hipoparatiroidismo ou desenvolveram HPTS recorrente, mais comum quando se enxerta glândula nodular²¹.

Quando ocorre recorrência, a sua origem deve ser determinada e, os procedimentos são: 1) determinar a pre-

sença de gradiente venoso entre os antebraços sugerindo o enxerto como causa, e a perda desse gradiente sugerindo que a origem esta na presença de tecido paratireoideano na região cervical ou no mediastino; 2) Teste de Casanova²⁴ – técnica do bloqueio isquêmico total circulatório por 10-20 minutos no membro do enxerto, sendo considerado enxerto hiperfuncionante quando ocorre redução de 46-87% no PTH sérico; 3) Avaliação de tecido ectópico cervical por US, cintilografia com Sestamibi ou ressonância magnética⁴.

RECONHECIMENTO DO TECIDO FUNCIONANTE

Dosando-se o PTH proximal e distal ao enxerto, ou no membro contralateral, a presença de um gradiente entre as duas dosagens superior a 1,5 significa que o enxerto é funcionante²⁵.

RESULTADOS E COMPLICAÇÕES PÓS PARATIREOIDECTOMIA

A melhora clínica dos sintomas após a PTX é acentuada¹⁹. Estudo com biópsia óssea mostrou imediata supressão da reabsorção e acelerada formação óssea²⁶. A cardiomiopatia dilatada-*like*, definida como uma disfunção ventricular esquerda difusa, não isquêmica e sem doença valvular, apresenta melhora acentuada²⁷. A mortalidade após a PTX, definida como morte no primeiro mês, foi de 0,15% conforme Tominaga⁴ e, 3,1% segundo Kestembaum e col.²⁸. 80% dos pacientes estavam vivos após 10 anos da PTX, e com boa qualidade de vida²⁹. Voz rouca por lesão do nervo recorrente ocorre em 2% dos casos, e sangramento com necessidade de reoperação em menos que 0,3%. Em 25% dos casos observam-se concomitantemente tumores de tireóide sendo 5,8% por câncer³⁰.

O PTH cai rapidamente após a PTX, uma vez que o enxerto somente é viável após 2-3 semanas da cirurgia⁴. Entretanto, estudo em nossa unidade, com objetivo de avaliar a reserva secretora e a supressibilidade do tecido paratireoideo autotransplantado em músculo braquiorradial através de testes dinâmicos, observou que estes pacientes apresentavam anormalidades da função secretora do enxerto durante o primeiro ano após a cirurgia e, incapacidade de supressão glandular no pós-operatório tardio e perda da resposta secretora ao estímulo no pós-operatório recente, com recuperação parcial no pós-operatório tardio³¹.

PARATIROMATOSE E CARCINOMA DE PARATIREÓIDE

Paratiromatose é definida como a presença de múltiplos focos de tecido benigno paratireoideo hiperfuncionante na região cervical ou mediastino, secundários a ruptura da cápsula paratireoideana durante a exploração cirúrgica ou tratamento com injeção percutânea de etanol (TIPE), PTX subtotal e aspirações com agulhas finas para diagnóstico. O diagnóstico geralmente é feito durante reexploração cirúrgica, na qual se propõe ressecção radical de tecidos, entretanto a recorrência da doença é elevada⁴. O carcinoma de paratireóide é raro em pacientes com HPTS.

PARATIREOIDECTOMIA FARMACOLÓGICA

Fukagawa e col.³² descreveram o TIPE como “paratireoidectomia farmacológica”, sugerindo seu uso em pacientes com 1 ou 2 glândulas com provável hiperplasia nodular (glândulas maiores que 0,5cm³ no US). A redução do PTH ocorreu nos 600 pacientes e o manejo clínico foi possível em 75% dos mesmos. O risco de hipoparatiroidismo foi mínimo. Já Tominaga⁴ indica o TIPE somente em pacientes com apenas uma glândula aumentada devido o risco de lesão do nervo recorrente e dificuldade de intervenção cirúrgica pela fibrose pós TIPE. Nakanishi e col.³³ descreveram a injeção percutânea de calcitriol em 9 pacientes, com resultados semelhantes ao TIPE, e sem complicações.

PARATIREOIDECTOMIA APÓS TRANSPLANTE RENAL (TxR)

A PTX é indicada nos pacientes transplantados renais com HPTS persistente e hipercalcemia e/ou insuficiência renal progressiva e inexplicada. Não há consenso se a PTX deve ser realizada antes do TxR, visto que em 96% dos casos a evolução do HPTS é favorável. Entretanto, piora inexplicada da função renal tem sido observada após PTX, ou mesmo com a persistência do HPTS¹⁸, o que dificulta a escolha do melhor tratamento.

Evenepoel e col.³⁴ observaram que: a) HPTS persistente após TxR requerendo PTX é comum (8,89/1000/pacientes/ano); b) o risco é maior em mulheres com PTH elevado e hipercalcemia; c) embora a função do enxerto piore após a PTX, a sobrevida do enxerto não é diferente dos controles. Calcimiméticos facilitam o controle antes da PTX, devendo ser suspensos após o TxR em vista da sua não aprovação para uso neste caso³⁴. É

possível que se tenha melhor controle do HPTS com calcimiméticos, e que isto resulte em diminuição dos casos de PTX no pós-transplante.

CONDUÇÃO CLÍNICA APÓS PARATIREOIDECTOMIA

A reposição de cálcio é necessária quando os níveis séricos desse elemento forem inferiores a 8,0mg/dL. O ideal é manter os níveis de cálcio entre 8,0-9,0mg/dL. Se a fosfatase alcalina total (FAT) for superior a 500UI/L antes da PTX, espera-se uma síndrome da fome óssea intensa e prolongada. Recomenda-se nesses casos que o cálcio seja administrado endovenoso (1200mg/dia) além de oral (carbonato de cálcio 12g/dia), associado ao calcitriol (3µg/dia). Se a FAT for inferior a 500UI/L, geralmente só a suplementação oral de cálcio é necessária⁴. Os pacientes submetidos a PTX em nossa unidade, tem sido, na sua grande maioria, os portadores de HPTS muito severo, requerendo doses elevadas de cálcio endovenoso, carbonato de cálcio e calcitriol de até 2g/dia, 20g/dia e 7µg /dia, respectivamente.

CONCLUSÕES

O tamanho das glândulas paratireóides é decisivo no tratamento do HPTS. Hiperplasia nodular raramente responde ao tratamento com calcitriol. Intervenção cirúrgica ou farmacológica é preconizada antes do desenvolvimento de complicações irreversíveis e que comprometem a qualidade de vida dos pacientes com DRC. A PTX é eficaz no tratamento do HPTS. É necessário retirar todas as glândulas sem ruptura da cápsula.

REFERÊNCIAS

- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:166-74.
- Fukagawa M, Nakanishi S. Role of parathyroid intervention in the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(Suppl 3):iii23-26.
- Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of dialysis treatment in Japan. 1997; Dec, 31.
- Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Upsala J Med Sci.* 2006;111:277-92.
- Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:78-86.
- Canella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int.* 1994; 46:1124-32.
- Parfit Am. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: diferencial diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Mineral Electrolyte Metab.* 1982;8:92-112.
- Arkestrom G, Malmaers J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95:14.
- Wells SA Jr, Asheley SW. The parathyroid glands. In: Sabiston DC Jr, ED, editor. *Textbook of surgery.* 14. ed. Philadelphia: Saunders; 1991. p. 598-615.
- Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Kawai M, Kano T, et al. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg.* 1984;200:18-23.
- Fukagawa M, kitaoka M, Inazawa T, Kurokawa K. Imaging of the parathyroid in chronic renal failure: diagnostic and therapeutic aspects. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1997;6:349-55.
- Giangrande A, Castiglione A, Solbiasti L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:412-21.
- Matsuoka S, Tominaga Y, Ueki T, Gotou N, Akio Katayama A, Haba T, et al. Relationship between size estimate by ultrasonography and hyperplastic pattern of parathyroid glands in patient with renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(Suppl 4):139. [Apresentado no World Congress of Nephrology; 2003; Berlin, Germany].
- Neumann DR, Esselstyn CB, Madera A, Wong CO, Lieber M. Parathyroid detection in secondary hyperparathyroidism with 123I/99mTc-sestamibi subtraction single photon emission computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3867-71.
- Hindie E, Ureña P, Jeanguillaume C, Mellièrè D, Berthelot JM, Menoyo-Calonge V, et al. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium 99m-labeled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet.* 1999;353:2200-4.
- Perie S, Fessi H, Tassart M, Younsi N, Poli I, St Guily JL, et al. Usefulness of combination of high-resolution ultrasonography and dual-phase dual-isotope iodine 123/technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy for the preoperative localization of hyperplastic parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:344-52.
- Clinical algorithms on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl 5):39-57.
- Berkoben M, Cronin RE, Quarles LD. Indications of parathyroidectomy in end-stage renal disease [acesso em 15 março 2008]. Disponível em: <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=dialysis/10919&view=text>.
- Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:87-96.
- De Francisco ALM, Fresnedo GF, Rodrigo E, Piñera C, Amado JA, Arias M. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002;(80):S161-6.

-
21. Cagne ER, Ureña P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:1008-17.
 22. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int Suppl*. 1990;(29):S62-8.
 23. Cattani P, Halimi B, Aidan K, Billotey C, Tamas C, Drüeke TB, et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery*. 2000;127:562-5.
 24. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A, Amado JA, Arias M, Dubost C. Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. *World J Surg*. 1991;15:546-9.
 25. Takagi H, Tominaga Y, Tanaka Y, Uchida K, Orihara A, Yamada N, et al. Total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*. 1988;208:639-44.
 26. Yajima A, Ogawa Y, Takahashi HF, Tominaga Y, Inou T, Otsubo O. Changes of bone remodeling immediately after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:729-38.
 27. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Katayama A, Haba T, et al. Cardiovascular complications caused advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; specific focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9:138-41.
 28. Kestembaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66:2010-6.
 29. Tominaga Y, Ueki T, Goto N, et al. Long-term results of parathyroidectomy for advanced renal hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:685A.
 30. Tominaga Y, Uchida K, Haba T, et al. Thyroid lesions in patients with renal hyperparathyroidism. *Thyroid Clin Exp*. 1998;10:275-7.
 31. Freitas LCC. Dinâmica da secreção de paratormônio após paratireoidectomia total e autotransplante [tese de doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2007.
 32. Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T, Kurokawa K. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int Suppl*. 1999;(73):S65-9.
 33. Nakanish S, Yano S, Nomura R, Tsukamoto T, Shimizu Y, Shin J, et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into parathyroid glands in uraemic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(suppl 3):iii47-9.
 34. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single center study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1730-7; Epub 2007 Mar 19.