



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA - RENORBIO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

DANIEL DUARTE GADELHA

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE PARATIREOIDE DE DOADOR VIVO
COMO TRATAMENTO DO HIOPARATIREOIDISMO PÓS-CIRÚRGICO
PERSISTENTE

FORTALEZA

2023

DANIEL DUARTE GADELHA

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE PARATIREOIDE DE DOADOR VIVO COMO
TRATAMENTO DO HIOPARATIREOIDISMO PÓS-CIRÚRGICO PERSISTENTE

Tese de Doutorado submetida à avaliação da banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- G12t Gadelha, Daniel Duarte.
Transplante alogênico de paratireoide de doador vivo como tratamento do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente / Daniel Duarte Gadelha. – 2023.
109 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Rede Nordeste de Biotecnologia), Fortaleza, 2023.
Orientação: Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior.
1. Aloenxertos. 2. Hipocalcemia. 3. Hipoparatiroidismo. 4. Transplante de tecidos. I. Título.
CDD 660.6

DANIEL DUARTE GADELHA

TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE PARATIREOIDE DE DOADOR VIVO COMO
TRATAMENTO DO HIOPARATIREOIDISMO PÓS-CIRÚRGICO PERSISTENTE

Tese de Doutorado submetida à avaliação da banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia em Saúde.

Aprovado em 28/07/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renan Magalhães Montenegro Junior (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Adriana Rolim Campos Barros
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Profa. Dra. Maria Izabel Florindo Guedes
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Profa. Dra. Tainá Veras de Sandes-Freitas
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Janaína de Almeida Mota Ramalho
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

À minha família e amigos, especialmente à minha
mãe, Mirtes.

Dedico, com amor.

AGRADECIMENTOS

A execução deste projeto não teria sido possível sem a intervenção “ousada” do Professor Dr. Renan Magalhães Montenegro Júnior, de quem recebi a proposta de singrar por mares ainda não navegados. O projeto é formado por várias peças importantes, interdependentes, necessárias umas às outras a fim de que um determinado desfecho venha à luz. O Professor Renan é o mentor desta obra, e me considero como o principal executor, porém, estou muito longe de ser o único.

Meus mais sinceros agradecimentos aos diversos personagens que, direta ou indiretamente, tornaram-na factível:

Dra. Helane Gurgel, no processo de adequação para aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa.

Dra. Catarina Brasil, por quem tenho uma admiração de longa data, referência no Brasil em osteometabolismo.

Dr. Wellington Alves, cirurgião de cabeça e pescoço responsável pelos transplantes, pelo profissionalismo e disponibilidade. Estendo meus agradecimentos aos seus residentes.

Dra. Virgínia Fernandes, pela sua orientação, sugestão de pacientes, apoio e amizade.

Profissionais da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas: Ocília, Rosângela, Diana e Flávio.

O colega Adil, sempre solícito na resolução de problemas logísticos.

Por fim, minha gratidão aos pacientes envolvidos (doadores e receptores), pela coragem, perseverança e confiança. Em última instância, esta pesquisa é feita para vocês. Homenagem especial à doadora Berenice da Silva Ângelo (*in memoriam*).

RESUMO

O hipoparatiroidismo é um distúrbio caracterizado pela secreção deficiente ou inapropriada de paratormônio (PTH), levando a hipocalcemia e hiperfosfatemia. O tratamento padrão tem sido usado durante décadas, que consiste na reposição de cálcio e de vitamina D (calcitriol). Entretanto, tal tratamento mostra-se ineficaz, levando à manutenção ou agravamento das condições já relacionadas ao hipoparatiroidismo (fadiga, câibras, parestesias, convulsões, calcificações intracerebrais, disfunção cognitiva e nefrolitíase / nefrocalcinose). As terapias baseadas no PTH recombinante humano (rhPTH) vem emergindo nos últimos anos, mas ainda têm baixa viabilidade devido, principalmente, ao seu alto custo. Apesar de escassos relatos na literatura, o alotransplante de paratireoide tem sido descrito como uma estratégia alternativa de tratamento para os casos mais graves. Assim, o presente estudo propôs implementar um protocolo de alotransplante de paratireoide viável e de forma inédita no Brasil, tendo como indicação pacientes com hipoparatiroidismo grave, refratários ao tratamento convencional. Os pacientes recrutados como doadores tinham doença renal crônica terminal e hiperparatiroidismo com indicação de tratamento cirúrgico. O tecido paratireoideano foi removido, preparado e imediatamente implantado no antebraço não dominante do receptor. Doadores e receptores foram ABO compatíveis e o rastreamento imunológico foi realizado em dois casos (tipificação HLA, PAINEL de Reatividade a Anticorpos e Prova Cruzada). Um esquema de imunossupressão de curto prazo foi adotado, consistindo em três dias de metilprednisolona seguidos por sete dias de prednisona. O primeiro aloenxerto não mostrou evidência de funcionalidade 12 meses após o transplante. Nas duas pacientes seguintes os níveis séricos de PTH não aumentaram como esperado. Entretanto, os níveis séricos de cálcio aumentaram e ambas as pacientes constataram alívio dos sintomas hipocalcêmicos. No Caso 2, a suplementação oral reduziu para metade da dose inicial um mês após o transplante, e para um quinto ao final de 12 meses de seguimento. No caso 3, a administração de cálcio intravenoso pôde ser descontinuada uma semana após o transplante e não foi mais necessária. Os níveis de PTH aumentaram no Caso 4 e os sintomas hipocalcêmicos também reduziram. Nenhum efeito adverso grave foi observado. Em conclusão, o alotransplante de paratireoide mostrou-se seguro e eficaz, podendo ser considerado nos casos graves de hipoparatiroidismo. Este é um procedimento inovador que ainda não foi descrito no Brasil. O procedimento mostra-se como uma excelente opção de tratamento nos casos refratários e com a vantagem de ter um baixo custo. Estudos adicionais com seguimento prolongado e com maior casuística são necessários para confirmar tal eficácia a longo prazo.

Palavras-chave: aloenxertos; hipocalcemia; hipoparatiroidismo; transplante de tecidos.

ABSTRACT

Hypoparathyroidism is a disorder characterized by deficient or inappropriately low parathyroid hormone (PTH) secretion, leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia. The standard clinical treatment has been used for decades, which consists of calcium and vitamin (calcitriol) replacement. However, this treatment shows inefficacy, leading to maintenance or worsening of the conditions already related to hypoparathyroidism (fatigue, muscle cramps, paresthesia, seizures, intracerebral calcifications, cognitive dysfunction, and renal stones/nephrocalcinosis). Therapies based on recombinant human parathyroid hormone (rhPTH) have emerged in recent years but still have low availability mainly due to their high cost. Despite few reports in the literature, parathyroid allotransplantation has been described as an alternative strategy to treat more severe cases. Thus, this study aimed at implementing a viable parathyroid allotransplantation protocol, still unpublished in Brazil and applicable to patients who have severe hypoparathyroidism, refractory to conventional treatment. The patients recruited as donors had end-stage chronic kidney disease and hyperparathyroidism awaiting for surgery. Parathyroid tissue was removed, prepared and immediately implanted in the non-dominant forearm of the recipient. Donors and recipients were ABO-compatible, and immunological screening was performed in two cases (HLA typing, Panel Reactive Antibody, and crossmatch tests). A short-term immunosuppressive regimen was adopted, which consists of three days of methylprednisolone followed by seven days of prednisone. The first allograft showed no evidence of functionality 12 months after transplant. In the following two patients, serum PTH levels did not increase as expected. However, serum calcium levels increased, and both patients experienced relief from hypocalcemic symptoms. In Case 2, oral supplementation decreased to half of the initial dose one month after transplantation and to one-fifth at the end of a 12-month follow-up period. In Case 3, intravenous calcium could be discontinued one week post-transplantation, and it was not yet required. PTH levels increased in Case 4 and hypocalcemic symptoms also reduced. No serious adverse events were observed. In conclusion, parathyroid allotransplantation showed to be safe and effective, and it can be considered for severe hypoparathyroidism. This is an innovative and not yet described procedure in Brazil. The procedure demonstrates to be an excellent option of treatment for refractory cases and it has the advantage of being low cost. Further studies with longer follow-up and greater number of patients are needed to confirm such efficacy in the long term.

Keywords: allograft; hypocalcemia; hypoparathyroidism; tissue transplant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Paratormônio (PTH) – alça de retroalimentação que controla a homeostase do cálcio.....	13
Figura 2 – Caso 1: etapas do alotransplante de paratireoide.....	40
Figura 3 – Caso 2: etapas do alotransplante de paratireoide.....	42
Figura 4 – Caso 3: etapas do alotransplante de paratireoide.....	45
Figura 5 – Caso 4: etapas do alotransplante de paratireoide.....	47
Figura 6 – Alotransplante de paratireoide – representação esquemática.....	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Alotransplante de paratireoide com imunossupressão.....	26
Tabela 2 –	Alotransplante de paratireoide com imunossupressão.....	28
Tabela 3 –	Programação de coleta de exames laboratoriais.....	37
Tabela 4 –	Caso 1: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.....	40
Tabela 5 –	Caso 1: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.....	41
Tabela 6 –	Caso 2: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.....	43
Tabela 7 –	Caso 2: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.....	43
Tabela 8 –	Caso 3: tipificação HLA de doador e receptor.....	44
Tabela 9 –	Caso 3: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.....	45
Tabela 10 –	Caso 3: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.....	46
Tabela 11 –	Caso 4: tipificação HLA de doador e receptor.....	46
Tabela 12 –	Caso 4: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.....	47
Tabela 13 –	Caso 4: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.....	48

ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-CMV	Anticorpo contra o citomegalovírus
Anti-Hbc total	Anticorpos totais contra o core do vírus da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da Imunodeficiência Humana
Anti-HTLV	Anticorpo contra o vírus T linfotrópico humano
CDC	Citotoxicidade dependente do complemento
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DSA	<i>Donor Specific Antibodies</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEC	Fluido extracelular
HbsAg	Antígeno de superfície da hepatite B
HLA	<i>Human Leucocyte Antigens</i>
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IV	Intravenoso
MFI	Média de intensidade de fluorescência
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PRA	Panel Reactive Antibody
PTH	Paratormônio
rhPTH	PTH recombinante humano
SSO	<i>Sequence-specific oligonucleotide</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TP	Transplante de paratireoide
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	FISIOPATOLOGIA, ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DO HIPOPARATIREOIDISMO.....	13
1.2	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOPARATIREOIDISMO.....	14
1.3	TRATAMENTO DO HIPOPARATIREOIDISMO.....	16
1.3.1	Objetivos.....	16
1.3.2	Tratamento padrão.....	17
1.3.3	PTH recombinante humano (rhPTH).....	17
1.3.4	Alotransplante de paratireoide.....	19
1.3.4.1	<i>Imunogenicidade das paratireoides.....</i>	<i>19</i>
1.3.4.2	<i>Estudos publicados.....</i>	<i>20</i>
2	HIPÓTESE.....	29
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	GERAL.....	30
3.2	ESPECÍFICOS.....	30
4	MÉTODOS.....	31
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	31
4.2	PROTOCOLO DE ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDE.....	31
4.2.1	Critérios de inclusão.....	31
4.2.1.1	<i>Receptores.....</i>	<i>31</i>
4.2.1.2	<i>Doadores.....</i>	<i>32</i>
4.2.2	Critérios de exclusão.....	32
4.2.2.1	<i>Receptores.....</i>	<i>32</i>
4.2.2.2	<i>Doadores.....</i>	<i>33</i>
4.2.3	Preparo pré-operatório.....	33
4.2.3.1	<i>Receptores.....</i>	<i>33</i>
4.2.3.2	<i>Doadores.....</i>	<i>34</i>
4.2.3.3	<i>Compatibilidade imunológica.....</i>	<i>34</i>
4.2.4	Procedimento cirúrgico.....	34
4.3.5	Imunossupressão.....	36

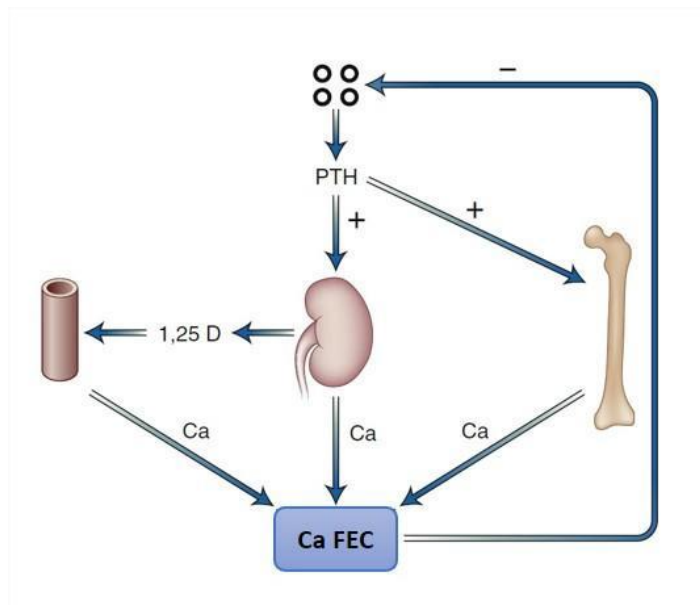
4.3.6	Avaliação da função do enxerto.....	36
5	REQUISITOS ÉTICOS.....	38
5.1	APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP).....	38
6	RESULTADOS.....	39
6.1	CASO 1.....	39
6.2	CASO 2.....	41
6.3	CASO 3.....	43
6.4	CASO 4.....	46
6.5	PROTOCOLO DE ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDE.....	48
7	DISCUSSÃO.....	54
8	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXO A - PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO: IS PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION A VIABLE OPTION IN THE TREATMENT OF PERMANENT HYPOPARATHYROIDISM? A REVIEW OF THE LITERATURE.....	64
	ANEXO B - PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO: LIVING- DONOR FRESH PARATHYROID TISSUE ALLOTRANSPLANTATION AS TREATMENT FOR PERMANENT HYPOPARATHYROIDISM: CASE REPORT.....	78
	ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP).....	83
	APÊNDICE A - ARTIGO 3 (SUBMETIDO): PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION FOR SEVERE POST-SURGICAL HYPOPARATHYROIDISM: A BRAZILIAN EXPERIENCE.....	90
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: RECEPTOR.....	103
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: DOADOR.....	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 FISIOPATOLOGIA, ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DO HIPOPARATIREOIDISMO

O paratormônio (PTH) é um peptídeo com 84 aminoácidos produzido pelas glândulas paratireoides cuja principal função é a regulação da homeostase do cálcio e do fósforo, atuando em quatro principais tecidos-alvo: paratireoides, osso, rins e intestino. No osso, regula a liberação de cálcio devido a sua ação no osteoclasto, ao passo que, nos rins, o PTH aumenta a reabsorção tubular de cálcio, diminui a reabsorção tubular de fosfato e estimula a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)₂D₃ (forma ativa da vitamina D ou calcitriol). O calcitriol atua no intestino, aumentando a absorção do cálcio dietético (SHLOMO *et al.*, 2019). A Figura 1 ilustra de forma esquemática as principais ações do PTH.

Figura 1 - Paratormônio (PTH) – alça de retroalimentação que controla a homeostase do cálcio.



Legenda: Quatro órgãos - glândulas paratireoides, intestino, rins e osso - juntos determinam os parâmetros para a homeostase do cálcio. Ca, cálcio; FEC, fluido extracelular; 1,25 D, 1,25-hidroxivitamina D; (-), efeito negativo; (+), efeito positivo.

Fonte: Shlomo *et al.* (2019)

No hipoparatiroidismo, os efeitos do PTH nos tecidos-alvo estão ausentes ou bastante atenuados, apresentando como resultado a hipocalcemia e a hiperfosfatemia. Trata-se de um distúrbio incomum, que pode ser dividido em primário (defeitos intrínsecos das glândulas paratireoides devido a causas genéticas) e adquirido ou secundário (a forma mais

comum), como ablação ou destruição glandular (SHOBACK, 2008; BILEZIKIAN *et al.*, 2011).

A cirurgia da região cervical anterior é a principal causa de hipoparatiroidismo adquirido e é responsável por cerca de 75% dos casos (BILEZIKIAN *et al.*, 2011). As cirurgias mais frequentemente implicadas são a tireoidectomia total e a dissecação extensa da região cervical no tratamento de doenças malignas da cabeça e pescoço. Nestas situações, as glândulas paratireoides podem ser inadvertidamente removidas ou lesionadas por trauma ou por comprometimento do seu suprimento sanguíneo. A paratireoidectomia com o objetivo de remoção de tumores de paratireoides também são uma causa potencial de hipoparatiroidismo (MANNSTADT *et al.*, 2017). Em segundo lugar, nos adultos, aparecem as doenças autoimunes, que podem afetar as paratireoides isoladamente ou em associação com múltiplas outras glândulas endócrinas (SHOBACK, 2008). Outras causas são secundárias a uma variedade de doenças infiltrativas raras, nas quais as glândulas paratireoides são afetadas por doenças metastáticas ou por sobrecarga de ferro ou cobre ou por radiação ionizante (CLARKE *et al.*, 2016).

Uma estimativa de prevalência de hipoparatiroidismo nos Estados Unidos revelou que aproximadamente 7,6% das cirurgias cervicais evoluíram com hipoparatiroidismo, dentre as quais 75% dos casos foram transitórios (< 06 meses de duração) e 25% crônicos ou persistentes (> 6 meses de duração) (POWERS *et al.*, 2013).

O diagnóstico do hipoparatiroidismo é dado através dos níveis séricos de cálcio abaixo do limite inferior da normalidade (cálcio ionizado ou cálcio total corrigido pela albumina sérica) em concomitância com níveis séricos baixos (<20pg/mL) ou indetectáveis de PTH, determinados por imunoensaios de segunda ou terceira gerações em pelo menos duas ocasiões distintas, com intervalo de pelo menos duas semanas. Os níveis de fosfato sérico ajudam no diagnóstico, mas não constituem um critério mandatório, e podem estar no limite superior da normalidade ou francamente elevados (BRANDI *et al.*, 2016).

1.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HIPOPARATIREOIDISMO

Várias morbidades associadas ao hipoparatiroidismo são diretamente relacionadas à hipocalcemia e/ou hiperfosfatemia, ou, indiretamente, ao seu tratamento (quantidade excessiva ou insuficiente de cálcio e vitamina D ativa). A hipocalcemia pode estar associada a vários sinais e sintomas, considerando que o cálcio desempenha papel crucial na função de vários órgãos e tecidos, incluindo o sistema nervoso central, coração,

músculo esquelético e rins. A severidade dos sintomas depende da duração e intensidade da hipocalcemia e da velocidade de surgimento das manifestações clínicas. Classicamente, a hipocalcemia se manifesta de forma aguda como parestesias na face e extremidades, fraqueza e dor muscular. São também característicos espasmos carpopedais, câibras e contraturas musculares. Em muitos casos, a contratura muscular excessiva pode levar à tetania espontânea ou desencadear convulsões generalizadas, que podem ser a manifestação inicial do hipoparatiroidismo. Além disso, a hipocalcemia aguda e grave pode potencialmente levar à dispneia súbita seguida de estridor laríngeo, caracterizando o laringoespasma, ou resultar em papiledema, associado ou não ao aumento da pressão intracraniana. No que se refere ao papel chave na excitação e contração do miocárdio, a hipocalcemia pode desencadear alterações eletrocardiográficas graves, como o prolongamento do intervalo QT, predispondo a progressão para fibrilação ventricular e parada cardíaca (MAEDA *et al.*, 2018).

As manifestações crônicas do hipoparatiroidismo estão associadas à progressão da doença e/ou ao seu tratamento. Durante muitos anos elas têm sido negligenciadas e dados de complicações a longo prazo são escassos. As principais complicações crônicas são descritas a seguir: 1) Renais: decorrentes da hiperfosfatemia e hipocalcemia crônicas devido ao distúrbio da regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo. O tratamento com grandes quantidades de cálcio e vitamina D ativa leva à hipercalcúria, além do aumento da absorção intestinal de fósforo, intensificando a hiperfosfatemia e aumentando o produto cálcio-fósforo, predispondo à nefrolitíase e nefrocalcinose (MAEDA *et al.*, 2018). Estudo realizado por Mitchell (2012) e colaboradores. em pacientes com hipoparatiroidismo, níveis elevados de cálcio sérico foram associados com elevação dos níveis urinários de cálcio (prevalência de 38%), enquanto nefrolitíase e nefrocalcinose foram observados em 31% dos indivíduos. Redução da função renal foi observada em 52% dos pacientes e foi associada à idade, duração da doença e proporção do tempo com hipercalcemia; 2) Cardiovasculares: embora estudos conduzidos para desfechos de mortalidade não tenham demonstrado claramente um aumento na sua ocorrência, há demonstração de aumento na taxa de eventos cardiovasculares, como doença cardíaca isquêmica, acidente vascular encefálico e arritmias cardíacas, em relação à população geral (MANNSTADT *et al.*, 2017; MAEDA *et al.*, 2018; BILEZIKIAN, 2020;); 3) Oculares: aumento de quatro vezes no risco de desenvolvimento de catarata em relação à população geral (MAEDA *et al.*, 2018); 4) Musculoesqueléticas: a ausência do PTH leva a uma redução do remodelamento ósseo tanto cortical quanto trabecular, com consequente aumento da densidade mineral óssea (DMO). O risco de fraturas, de uma forma geral, tem sido descrito como semelhante à população geral. Entretanto, com recentes achados de

aumento da prevalência de fraturas vertebrais morfométricas em pacientes com hipoparatiroidismo, a monitorização radiológica da coluna tem sido recomendada em indivíduos de alto risco (BRANDI *et al.*, 2016; MANNSTADT *et al.*, 2017; MAEDA *et al.*, 2018; BILEZIKIAN, 2020); 5) Neuropsiquiátricas: decorrentes de calcificações cerebrais, redução do limiar convulsivo, convulsões, depressão e redução da qualidade de vida. As calcificações cerebrais variam de 12-74% e são associadas à duração da hipocalcemia. As convulsões são frequentes e associadas a aumento do risco de hospitalização. A redução da qualidade de vida é bastante comum e relaciona-se com uma etiologia multifatorial. Estima-se que a qualidade de vida seja afetada em 32 a 65% dos pacientes com hipoparatiroidismo. Sintomas físicos (espasmos musculares, redução da força muscular, fadiga, mialgia e parestesias), sintomas cognitivos (lentificação cognitiva, dificuldade de concentração) e depressão/ansiedade estão diretamente envolvidos. Depressão e transtornos afetivos são duas vezes mais frequentes no hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e estão associados ao sentimento de saúde debilitada. O tratamento tradicional do hipoparatiroidismo não é capaz de prevenir essas manifestações. Resultados obtidos da reposição de PTH mostram discrepância entre os estudos (BRANDI *et al.*, 2016; MANNSTADT *et al.*, 2017; MAEDA *et al.*, 2018; BILEZIKIAN, 2020); 6) Qualidade de vida: redução da qualidade de vida é uma importante complicação relacionada à etiologia multifatorial, onde se somam sintomas físicos (parestesias, fadiga, câibras, redução de força muscular), sintomas cognitivos (baixa concentração, classicamente denominada como “*brain fog*”), depressão e ansiedade (BRANDI *et al.*, 2016; MAEDA *et al.*, 2018; BILEZIKIAN, 2020).

1.3 TRATAMENTO DO HIPOPARATIREOIDISMO

1.3.1 Objetivos

O tratamento do hipoparatiroidismo tem como objetivo a correção da hipocalcemia e da hiperfosfatemia, reduzir os sintomas e prevenir as complicações crônicas (MAEDA *et al.*, 2018). A meta consiste em manter os níveis séricos de cálcio próximos ao limite inferior da normalidade (valores de referência entre 8,5-10,5mg/dL), os níveis séricos de fósforo próximos ao limite superior da normalidade e o cálcio na urina de 24h dentro da normalidade (<300mg/24h ou <4mg/kg/dia). A hipocalcemia aguda grave é uma situação de risco iminente de vida, sendo necessário o uso de formulações intravenosas de cálcio.

1.3.2 Tratamento padrão

O tratamento padrão clássico do hipoparatiroidismo persistente consiste na reposição crônica de vitamina D ativa (calcitriol) e cálcio, muitas vezes em doses elevadas (SHOBACK, 2008). A quantidade de cálcio necessária para minimizar os sintomas da hipocalcemia e aproximar os níveis séricos de cálcio da normalidade frequentemente é bastante elevada, podendo chegar à ordem de 9g de cálcio elementar por dia, assim como de calcitriol (0,25-2µg/dia). Terapias de suporte são utilizadas para manejo de distúrbios relacionados, como os diuréticos tiazídicos (para tratamento da hiper calciúria) e quelantes do fósforo (para tratamento da hiperfosfatemia grave) (BRANDI *et al.*, 2016).

Um aspecto chave a ser considerado é que o tratamento padrão não corrige o distúrbio fisiopatológico de base: a secreção deficiente de PTH. O uso de calcitriol pode agravar a hiperfosfatemia através do aumento da reabsorção intestinal de fósforo. A excessiva reposição de cálcio associada à ausência da ação do PTH na reabsorção renal de cálcio pode culminar em hiper calciúria. O aumento do produto cálcio-fósforo pode precipitar a deposição de fosfato de cálcio, agravando os distúrbios renais e podendo evoluir para piora da função renal (BRANDI *et al.*, 2016; MANNSTADT *et al.*, 2017; MAEDA *et al.*, 2018).

1.3.3 PTH recombinante humano (rhPTH)

Em busca de um tratamento mais fisiológico, com o objetivo de restaurar a secreção de PTH, o uso de moléculas de PTH recombinante humano (rhPTH) tem sido relatado, nos últimos anos, na forma de três compostos: 1. PTH (1-34) - o fragmento amino-terminal biologicamente ativo do peptídeo intacto de PTH (WINER *et al.*, 2003; GAFNI *et al.*, 2018; PALERMO *et al.*, 2019); 2. PTH (1-84) - a molécula inteira de PTH (RUBIN *et al.*, 2016; CLARK *et al.*, 2017; TAY *et al.*, 2019); 3. TransCon PTH - uma pró-droga de longa duração de PTH (1-34) ligada de forma transitória a um carreador inerte que é clivado quando em condições fisiológicas de pH e temperatura (KHAN *et al.*, 2022).

Uma coorte de 42 pacientes com hipoparatiroidismo foi avaliada com o uso de PTH (1-34) em administração subcutânea na dose de 20µg em duas aplicações diárias (PALERMO *et al.*, 2018). Os níveis séricos de cálcio aumentaram e os níveis séricos de fósforo diminuíram, mesmo após a redução da suplementação de cálcio e de calcitriol. O uso do PTH (1-84) evidenciou redução da suplementação de cálcio em torno de 53% e de calcitriol em torno de 67% após seis anos de uso (RUBIN *et al.*, 2016). Resultados similares

foram descritos em 24 pacientes com hipoparatiroidismo tratados com PTH (1-84) durante oito anos (TAY *et al.*, 2019). A suplementação de cálcio e calcitriol reduziu em 57 e 76%, respectivamente, com uma média de redução de 38% na excreção urinária de cálcio. Um recente ensaio clínico randomizado avaliou o uso de TransCon PTH em pacientes com hipoparatiroidismo (KHAN *et al.*, 2022). Após 26 semanas, 91% dos pacientes estavam independentes de suplementação de cálcio e de calcitriol.

Portanto, os resultados de estudos com rhPTH mostram que esta pode ser uma opção de tratamento do hipoparatiroidismo bastante promissora. Alguns estudos relatam ainda uma melhora global na qualidade de vida (CUSANO *et al.*, 2014; PALERMO *et al.*, 2018; TABACCO *et al.*, 2019). Entretanto, existem dois principais problemas que podem limitar o seu uso: o risco de osteossarcoma que foi observado em estudos com animais (VAHLE *et al.*, 2002; JOLETTE *et al.*, 2006) e o seu custo elevado. A ocorrência de osteossarcoma em humanos ainda não foi relatada com nenhuma das moléculas de rhPTH. No estudo de maior duração, que avaliou oito anos de uso de PTH (1-84), não ocorreram casos de câncer ósseo. Porém, faltam estudos que validem a sua segurança e que avaliem o uso dessas substâncias por tempo mais prolongado. A relação de custo-efetividade de rhPTH foi comparada com o tratamento padrão do hipoparatiroidismo (CHOMSKY-HIGGINS *et al.*, 2018). O rhPTH mostrou somente uma discreta maior efetividade e mínima melhora na qualidade de vida do que o tratamento padrão. Os autores concluem que o rhPTH não é custo-efetivo, mas que pode ser justificado o seu uso em pacientes com quadro clínico mais grave e de difícil manejo.

Em 2015, o FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso do PTH recombinante humano (rhPTH 1-84) para o tratamento do hipoparatiroidismo nos Estados Unidos (NATPARA, 2015). Na Europa, o mesmo composto foi aprovado com restrições: somente para adultos com doença refratária à terapia convencional, exceto pacientes com hipocalcemia autossômica dominante que não foram contemplados em ensaios clínicos. A molécula de rhPTH (1-34) foi aprovada para o tratamento de osteoporose durante dois anos, mas ainda não foi aprovada para o tratamento do hipoparatiroidismo (GAFNI; COLLINS, 2019).

1.3.4 Alotransplante de paratireoide

1.3.4.1 Imunogenicidade das paratireoides

Os genes da família do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex (MHC)*) codifica os antígenos leucocitários humanos (*Human Leucocyte Antigens (HLAs)*), que são moléculas expressas na superfície das células que desempenham papel na ativação da resposta imune contra patógenos estranhos e na vigilância imunológica contra tumores. Os polimorfismos no MHC têm sido diretamente implicados na rejeição a aloenxertos após o transplante. Por exemplo, o grau de compatibilidade (“*match*”) HLA é considerado um fator chave no risco de rejeição em transplantes renais. Quanto maior o grau de incompatibilidade (“*mismatch*”) entre doador e receptor, maior a probabilidade de falência do enxerto (MONTGOMERY *et al.*, 2018).

Em algumas modalidades de transplantes, notadamente no transplante renal, as estratégias para minimizar a rejeição aos enxertos têm evoluído ao longo das últimas décadas. Historicamente, o grau de sensibilização de um indivíduo é realizado através do escore do Painel de Reatividade a Anticorpos (*Panel Reactive Antibody - PRA*), que consiste na porcentagem de amostras de diferentes indivíduos contra as quais o soro de um paciente reage. Ou seja, o Painel (*PRA*) identifica vários anticorpos contra um grupo de potenciais doadores dentro de uma determinada população. Já as provas cruzadas (“*crossmatch*”) identificam se o paciente apresenta anticorpos contra um doador específico de interesse (ALTHAF *et al.*, 2017; MONTGOMERY *et al.*, 2018).

Em contraposição, em outras modalidades de transplante, o impacto da presença de anticorpos anti-HLA nos resultados a curto e longo prazo não está claramente definido, de modo que, classicamente, o fígado tem sido considerado resistente à rejeição por anticorpos (O’LEARY *et al.*, 2014). Quanto ao transplante de córnea, a baixa expressão de antígenos MHC da classe II tem sido relatada como um dos “privilégios imunológicos corneanos”, em que também a compatibilidade HLA não é necessária (COSTA; KARA-JOSÉ, 2008).

As células endócrinas humanas em geral apresentam uma baixa expressão de moléculas MHC classe I e II. Células de paratireoides saudáveis expressam de forma fraca antígenos MHC classe I e praticamente não expressam antígenos MHC classe II (DAAR *et al.*, 2017a, 2017b). Embora considere-se que as células de paratireoides em si apresentem baixa imunogenicidade, cerca de 50% da composição das glândulas consiste em tecido não-endócrino. Denominadas de “*passenger cells*”, trata-se de células endoteliais, linfócitos,

fibroblastos e macrófagos que expressam fortemente antígenos HLA classe II, e a elas atribui-se a rejeição de enxertos paratireoideanos (NAWROT *et al.*, 2007; BARCZYŃSKI *et al.*, 2017). Entretanto, diferentemente do transplante renal, ainda não há protocolos bem estabelecidos para o transplante de paratireoide, nem se sabe ao certo a real relevância da tipificação HLA e das provas de compatibilidade nesta modalidade de transplante.

1.3.4.2 Estudos publicados

A viabilidade de realização de um transplante baseia-se na probabilidade dos benefícios suplantarem os seus riscos. Assim, a perpetuação da doença de base pode ser mais danosa do que os riscos relacionados ao procedimento. O risco de morte de receptores transplantados renais é menos da metade daquele de pacientes em programas de diálise (KDIGO, 2009). Merion *et al.* (2005) relataram que pacientes em fila de transplante hepático tinham uma redução global do risco de morte de cerca de 79% quando submetidos ao transplante de fígado de um doador cadáver. As taxas de sobrevida após o transplante hepático variam de 79,5 a 84,6% no primeiro ano e de 65 a 79,1% após 05 anos. A introdução e o aperfeiçoamento dos regimes de imunossupressão têm reduzido as taxas de rejeição do aloenxerto, embora ainda contribuam para uma suscetibilidade maior a complicações, como câncer e infecções (PRUINELLI *et al.*, 2017). Portanto, algumas modalidades de transplante (por exemplo, de fígado e rins) são reconhecidamente efetivas e seguras quando se leva em conta o ônus da doença de base. Entretanto, o mesmo não pode ser literalmente dito em relação ao transplante de paratireoide (TP). Primeiro, o hipoparatireoidismo não é uma condição de imediato risco de morte. Segundo, o tratamento padrão, apesar de todas as limitações e desvantagens acima mencionadas, consegue restabelecer a calcemia na maioria dos casos.

Porém, é importante considerar que: o tratamento padrão não é suficiente para o controle adequado da doença em alguns casos, ou seja, a constatação de persistência de manifestações clínicas, elevado risco ou piora de complicações crônicas e baixa qualidade de vida neste subgrupo de pacientes; a terapia com rhPTH apresenta elevado custo e não está disponível para a maioria dos pacientes.

O alotransplante de células de paratireoide, ou seja, o transplante de tecido paratireoideano entre indivíduos da mesma espécie, vem despontando como uma opção terapêutica mais fisiológica para pacientes com hipoparatireoidismo persistente grave, uma vez que traz a proposta de restaurar o tecido paratireoideano funcional. Alguns

procedimentos bem-sucedidos têm sido descritos esporadicamente nos últimos anos em indivíduos com doença severa e não controlada com o tratamento padrão e/ou quando a terapia com rhPTH não está disponível ou não foi bem sucedida. Entretanto, a maioria deles foi realizada em indivíduos que já se submeteram ao transplante renal, já em vigência de imunossupressão (TORREGROSA *et al.*, 2005; CHAPELLE *et al.*, 2009).

O primeiro alotransplante bem-sucedido de glândula paratireoide foi publicado em 1973 por Groth *et al.* O paciente, que tinha doença renal crônica dialítica devido a rins policísticos, foi submetido a ressecção de três e meia paratireoides devido a hiperplasia das mesmas. Houve estabilização do quadro, porém, após a realização do transplante renal, o paciente evoluiu com franco hipoparatiroidismo, refratário à reposição de cálcio. O doador foi um outro paciente transplantado renal submetido a paratireoidectomia subtotal. Uma vez que o receptor já estava em imunossupressão e o doador necessitava realizar a excisão cirúrgica das paratireoides, o alotransplante configurava-se como uma terapia atrativa. O enxerto de paratireoide sobreviveu 21 meses.

Outros relatos também descreveram o TP em indivíduos já imunossuprimidos. Um paciente de 38 anos desenvolveu hipocalcemia grave duas semanas após o transplante renal. Ele havia previamente realizado paratireoidectomia subtotal para tratamento de hiperparatiroidismo secundário à doença renal crônica. O tratamento padrão consistia na reposição diária de 7,5g de cálcio elementar e 1µg de calcitriol. O doador foi um indivíduo de 40 anos que necessitou passar pelo mesmo procedimento (paratireoidectomia subtotal). Os pacientes eram ABO compatíveis e HLA idênticos em três *loci* (A3, B35 e DR4). O receptor necessitou manter a reposição de cálcio e de calcitriol durante apenas três meses. Houve aumento progressivo dos níveis de PTH com posterior normalização, que se manteve desta forma após dois anos de seguimento (TORREGROSA *et al.*, 2005). Um outro estudo descreveu o transplante duplo de paratireoides/rim de doador cadáver. A receptora foi uma paciente de 32 anos de idade, com doença renal terminal devido a rins policísticos. Ela desenvolveu hiperparatiroidismo secundário, com necessidade de paratireoidectomia. Apesar de ter sido realizado o autoimplante das paratireoides, houve perda do enxerto e evolução para hipoparatiroidismo grave, com episódios de tetania. A paciente também já havia sido submetida a duas cirurgias de transplante renal (a primeira com doador cadáver e a segunda com doador vivo), ambas evoluindo com perda do enxerto. Um novo transplante renal de doador cadáver foi realizado, desta vez duplo (paratireoide/rim), com implante das paratireoides no músculo braquiorradial. O acompanhamento pós-transplante evidenciou

normalização dos níveis de PTH e descontinuação da reposição de cálcio e vitamina D, mesmo após um ano de seguimento (CHAPELLE *et al.*, 2009).

Garcia-Roca *et al.* (2016) publicaram o primeiro caso bem-sucedido de alotransplante simultâneo de paratireoide e rim de doador vivo (membro saudável da família doou um rim e uma paratireoide). A receptora foi uma paciente de 23 anos de idade com hipoparatireoidismo congênito (ausência completa das paratireoides), que evoluiu com doença renal terminal devido a nefrocalcinose. Nove meses após o transplante, a receptora permaneceu assintomática, com função renal e níveis de PTH normais (com suplementação oral de cálcio de 2g/dia).

Hermosillo-Sandoval *et al.* (2015). realizaram cinco alotransplantes de paratireoides em pacientes com hipoparatireoidismo iatrogênico, sem imunossupressão prévia. Os doadores eram vivos e com hiperparatireoidismo primário ou secundário, com necessidade de tratamento cirúrgico. Quatro dos enxertos permaneceram funcionantes dois anos após o transplante, mas a suplementação de cálcio continuou necessária, porém em doses menores que antes do procedimento. Não se observaram efeitos adversos da imunossupressão.

Um relato de caso publicado por Agha *et al.* (2016) evidenciou resultados animadores de transplante de paratireoide de doador vivo saudável para receptor com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente sem imunossupressão prévia. Após cerca de três anos, a receptora permaneceu com níveis normais de cálcio e PTH, sem necessidade de suplementação.

Um outro estudo envolveu 10 mulheres com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente, em que foram submetidas ao transplante alogênico de paratireoides, com uma técnica de cultivo celular a curto prazo (AYSAN *et al.*, 2016). As glândulas foram oriundas de cinco doadores com hiperplasia de paratireoides e doença renal crônica que necessitavam de paratireoidectomia. As receptoras não eram previamente imunossuprimidas e foram submetidas a um esquema simplificado de imunossupressão, consistindo em metilprednisolona 250mg intravenosa 30 minutos antes do transplante. As pacientes foram acompanhadas por três dias no ambulatório de cirurgia e doses de prednisolona parenteral foram reduzidas gradualmente. Após a última dose parenteral, receberam alta com 5mg de prednisolona oral por sete dias, quando então a medicação foi descontinuada. A função do aloenxerto foi observada em sete pacientes (70%), com uma média de seguimento de 12 meses. A suplementação oral de cálcio e vitamina D foi descontinuada em sete pacientes. Nenhuma complicação (maior ou menor) foi observada.

Yucesan *et al.* (2017) publicaram dados sobre o transplante alogênico de paratireoides em duas mulheres com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente (ambas foram submetidas a tireoidectomia total). Os doadores consistiram em um homem e uma mulher com hiperplasia de paratireoides secundária à doença renal crônica que necessitavam realizar a paratireoidectomia. O esquema de imunossupressão consistiu na administração intravenosa de 250mg de metilprednisolona uma hora antes dos transplantes, seguindo-se de doses de 125mg no primeiro dia pós-operatório e 60mg no segundo dia. As receptoras receberam alta com 5mg de prednisona/dia, suspendendo seu uso após este período. A descontinuação completa da suplementação de cálcio e calcitriol ocorreu após uma semana na primeira paciente e após um mês na segunda paciente. Nenhuma complicação foi observada, seja entre os doadores, seja entre as receptoras, após seguimento de um ano.

Recentemente, o transplante simultâneo de paratireoide-rim foi descrito numa menina de 11 anos de idade com hipoparatiroidismo congênito (VALLANT *et al.*, 2022). O doador foi o seu pai. Após um ano, os níveis de PTH e cálcio mostraram-se estáveis (32ng/dL e 8,9mg/dL), mantendo somente uma baixa dose de reposição de cálcio e de calcitriol.

Alotransplante de paratireoide com imunossupressão de curta duração (dois dias de metilprednisolona) foi relatado utilizando-se células de tecido paratireoidiano cultivado e criopreservado (GONKU *et al.*, 2021). Doador e receptor eram HLA-A idênticos. Após um ano, houve redução da suplementação de cálcio e de calcitriol da ordem de um terço.

Há descrição na literatura de transplante de paratireoide sem a necessidade de imunossupressão: células de cultura (DECKER *et al.*, 1995), tecido criopreservado (FLECHNER *et al.*, 2010), depleção de microesferas magnéticas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) a partir de células de adenoma de paratireoides (DECKER *et al.*, 1995) e tecido paratireoidiano microencapsulado (CABANE *et al.*, 2009). Entretanto, a efetividade desses métodos em longo prazo é limitada. O maior estudo nesta perspectiva foi descrito por Nawrot *et al.* (2007), onde foram realizados 116 transplantes de paratireoides, entre 1990 e 2004, em 85 pacientes, cujas paratireoides transplantadas originaram-se de 20 doadores diferentes. As células paratireoidianas obtidas foram cultivadas por um período superior a seis semanas. As células que não expressavam antígenos HLA classe II foram isoladas usando anticorpos específicos. Um total de 20 a 30 milhões de células com viabilidade acima de 85% foram transplantadas sob a fáscia do antebraço não dominante do paciente, sem o uso de qualquer imunossupressor. A média de sobrevivência do enxerto foi de 6,3 meses. Esta é uma técnica de alto custo, que requer cultivo por tempo prolongado, equipamento de laboratório avançado e profissionais bem capacitados.

As metodologias empregadas nos diversos estudos não seguem um protocolo pré-definido. Desta forma, a heterogeneidade é a regra. Considerando, por exemplo, somente os estudos nos quais a imunossupressão foi empregada, há diferenças na escolha das drogas, doses e tempo de uso (variando de alguns dias até o uso crônico). Os locais de implante mais comuns são o músculo deltoide e o músculo braquiorradial, sendo este último bastante utilizado nos procedimentos de autotransplante após paratireoidectomia para tratamento do hiperparatireoidismo. O autotransplante é realizado nestes casos quando se observam paratireoides normais pouco vascularizadas, com o objetivo de preservar a sua função (WILHELM *et al.*, 2016). Algumas variações nas técnicas de autotransplante são relatadas. Um estudo utilizou três técnicas para avaliar o impacto da cirurgia na qualidade de vida de pacientes com hiperparatireoidismo secundário que estavam em programas de hemodiálise. Três grupos de tratamento foram definidos: 1) paratireoidectomia subtotal; 2) paratireoidectomia subtotal com autoimplante de 45 fragmentos e 3) paratireoidectomia subtotal com autoimplante de 90 fragmentos. Os autores concluíram que a paratireoidectomia melhora de forma significativa a qualidade de vida, independente da técnica utilizada (ALVES FILHO *et al.*, 2018).

Do mesmo modo, os estudos variam quanto a outros fatores: etiologia da doença de base: hipoparatireoidismo congênito ou adquirido; idade do receptor: crianças ou adultos; perfil do doador: vivo relacionado, vivo não relacionado, cadáver; tipo de tecido implantado: hiperplasiado (proveniente de pacientes com hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica terminal) ou saudável (doador vivo relacionado ou cadáver); preparo do tecido paratireoideano: tecido fresco, cultivado, criopreservado, encapsulado; tempo de seguimento: alguns meses até quatro anos. Também não há uma definição clara de “enxerto funcional” (PARAMESWARAN *et al.*, 2021). Os relatos descrevem como principais parâmetros a elevação dos níveis séricos de PTH e de cálcio, e a redução ou suspensão da suplementação oral de cálcio e/ou calcitriol. O sucesso do transplante parece estar relacionado a uma combinação de fatores que convergem para reduzir o risco de rejeição, como, por exemplo, a utilização de tecido criopreservado e microencapsulado atrelada à tipificação HLA. As tabelas 1 e 2 resumem os principais estudos publicados em alotransplante de paratireoide, divididos entre aqueles que utilizaram ou não protocolos de imunossupressão.

Considera-se, portanto, o transplante de paratireoide como uma terapia alternativa e potencialmente curativa (tratamento definitivo) do hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave, mesmo em indivíduos sem uso prévio de medicações imunossupressoras. Há evidências de sua eficácia e segurança, constatadas através do aumento dos níveis séricos

de PTH e de cálcio e da redução ou mesmo suspensão da suplementação oral de cálcio e calcitriol, com períodos variáveis, sem efeitos adversos oriundos da imunossupressão, seja ela por período limitado ou em uso crônico. O procedimento, todavia, carece de protocolos de validação.

No Brasil, nenhum caso de transplante de paratireoide foi publicado até o momento.

Tabela 1: Alotransplante de paratireoide com imunossupressão

Estudo	Receptor	Doador	Imunossupressão	Técnica	Resultados
TORREGROSA <i>et al.</i> , 2005	Homem de 38 anos, realizou paratireoidectomia por HPT secundário a DRCT e evoluiu com HP após o Tx renal.	Homem de 40 anos e HPT secundário a DRCT. ABO compatível. Tipificação HLA.	Doses decrescentes de metilprednisolona. Nenhuma variação nas doses de Imurel ou Tacrolimus	Implante: antebraço esquerdo.	Seguimento: 2 anos. Suplementação de Ca e vitamina D descontinuada após 3 meses e normalização dos níveis de PTH sérico.
CHAPELLE <i>et al.</i> , 2009	Mulher de 32 anos com DRCT.	Paciente com morte cerebral. HLA-B e HLA-DR compatível.	Doses decrescentes de metilprednisolona, micofenolato mofetil e ciclosporina.	Transplante simultâneo PT-rim. Implante: músculo braquiorradial.	Seguimento: 1 ano. Descontinuação da suplementação de Ca e vitamina D.
FLECHNER <i>et al.</i> , 2010	Homem de 36 anos, transplantado renal sob imunossupressão crônica.	Homem de 40 anos com DRCT em fila de Tx renal.	Tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona.	Células de PT criopreservadas. Implante: músculo braquiorradial esquerdo.	Seguimento: 11 meses. Novo implante (mesmo doador) após 3 meses. Normalização dos níveis de cálcio e de PTH.
HERMOSILLO-SANDOVAL <i>et al.</i> , 2015	5 mulheres com hipoparatiroidismo iatrogênico (pós-tireoidectomia).	Pacientes com HPT primário. Tipificação HLA, grupo sanguíneo e fator Rh.	Doses decrescentes de corticosteroides e ciclosporina com duração de 6 meses.	Implante imediato: antebraço não-dominante.	Aumento gradual dos níveis de PTH sérico e redução da suplementação de Ca.
GARCIA-ROCA <i>et al.</i> , 2016	Mulher de 23 anos com DRCT devido a nefrocalcinose por HP congênito (ausência de glândulas PTs).	Irmã saudável de 25 anos. HLA-haploindética. ABO compatível. Prova cruzada negativa.	Indução: metilprednisolona e basiliximab. Manutenção: micofenolato e tacrolimus.	Tx simultâneo rim e PT única na fossa ilíaca direita.	Seguimento: 9 meses. 1º mês pós-Tx: normalização dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Reposição residual de 2g/dia de Ca elementar.
AYSAN <i>et al.</i> , 2016	10 mulheres com HP.	5 pacientes com hiperplasia de PT devido a DRCT. ABO / Rh (não compatíveis em 6/10 pacientes).	Metilprednisolona IV (3 dias) seguida por prednisona oral (5mg/dia) durante 7 dias.	Células de paratireoide cultivadas e criopreservadas. Implante: músculo deltoide esquerdo.	Seguimento: média de 1 ano (9 a 15 meses). Enxerto funcionante: 7 pacientes. Disfunção do enxerto: 3 pacientes.

Tabela 1: Alotransplante de paratireoide com imunossupressão (continuação)

Estudo	Receptor	Doador	Imunossupressão	Técnica	Resultados
AGHA <i>et al.</i> , 2016	Mulher de 32 anos com hipocalcemia persistente intratável após tireoidectomia por CPT.	Irmão saudável de 31 anos. ABO compatível.	Adaptada do transplante renal: 1) Prednisolona e basiliximabe IV + tacrolimus.oral. 2) Prednisolona oral 2,5 mg/dia (manutenção).	Implante imediato: músculo braquiorradial esquerdo.	Seguimento: 3 anos. Normalização dos níveis séricos de PTH e Ca. Suspensão da terapia com rhPTH (1-84). Suspensão da suplementação de Ca e vitamina D.
YUCESAN <i>et al.</i> , 2017	2 mulheres de 39 anos com HP pós-cirúrgico.	Uma mulher de 32 anos e um homem de 36 anos com HPT secundário a DRCT.	Metilprednisolona IV: 250 mg 1h antes do Tx; 125 mg no 1º dia pós-Tx e 60mg no 2º dia pós-Tx seguidos por prednisolona oral 5mg/dia por 07 dias.	Implante imediato: músculo deltoide esquerdo.	Seguimento: 1 ano. Suspensão da suplementação de cálcio e vitamina D: Caso 1: 1 semana pós-Tx Caso 2: 1 mês pós-Tx
GONKU <i>et al.</i> , 2021	Paciente com HP pós-cirúrgico grave.	Paciente com hiperplasia de PT secundária a DRCT. ABO compatível. Prova cruzada negativa. HLA-A idêntico.	Metilprednisolona IV: 250mg 01 dia antes do Tx e 125mg 1h antes do Tx.	Células de paratireoide cultivadas e criopreservadas. Implante: superfície do omento por videolaparoscopia.	Seguimento: 1 ano. Redução da suplementação para um terço da inicial: Ca 1g/dia Colecalciferol 800 UI/dia Calcitriol: 0,5 µg/dia
VALLANT <i>et al.</i> , 2022	Criança do sexo feminino, 11 anos de idade, com HP congênito.	Pai (43 anos). Tipificação HLA ("mismatch" 0-1-1).	Basiliximab (dias 0 e 4) Tacrolimus Micofenolato mofetil Prednisolona (desmame precoce)	Tx simultâneo PT-rim. Implante: músculo reto.	Seguimento: 1 ano. DSA indetectável. Normalização dos níveis séricos de PTH e cálcio. Suplementação remanescente: Ca 1g e colecalciferol 2440 UI.

Legenda: HP: hiperparatireoidismo; HP: hipoparatiroidismo; DRCT: doença renal crônica terminal; PTH: paratormônio; Tx: transplante; PT: paratireoide; Ca: cálcio; IV: intravenoso(a); CPT: carcinoma papilífero de tireoide; rhPTH: PTH recombinante humano; DSA: *Donor Specific Antigen*; UI: unidades internacionais (adaptado de GADELHA *et al.*, 2022)

Tabela 2: Alotransplante de paratireoide sem imunossupressão

Estudo	Receptor	Doador	Técnica	Resultados
HASSE <i>et al.</i> , 1997	2 pacientes com HP pós-cirúrgico.	Paciente com hiperplasia de PT devido a HPT secundário. ABO compatível. HLA não compatível.	Tecido paratireoideano cultivado e microencapsulado. Implante: músculo braquiorradial do antebraço não-dominante. Material/matriz: alginato de sódio.	Seguimento: 12 semanas. Redução da reposição de Ca e vitamina D pela metade.
NAWROT <i>et al.</i> , 2007	85 pacientes com HP pós-cirúrgico (média de idade: 46 anos).	20 pacientes submetidos a paratireoidectomia devido a HPT secundário ou terciário.	116 alotransplantes de células paratireoideanas cultivadas. Implante: antebraço não-dominante.	Seguimento: 53 meses. Sobrevida média do enxerto: 6,35 meses. 55% preservaram a função endócrina por mais de 2 meses.
CABANÉ <i>et al.</i> , 2009	Mulher de 44 anos com HP pós-cirúrgico grave.	2 pacientes não compatíveis com HPT secundário a DRCT.	Tecido paratireoideano criopreservado e microencapsulado. Implante: antebraço direito. Material/matriz: alginato de sódio.	Seguimento: 21 meses. Suspensão da reposição de Ca IV e redução da suplementação oral de Ca para 1/3 da dose pré-transplante.
KHRYSHCHANOVICH <i>et al.</i> , 2016	Mulher de 39 anos com HP pós-cirúrgico grave.	Homem de 27 anos com hiperplasia de paratireoide devido a DRCT. ABO e HLA não compatível.	Tecido paratireoideano criopreservado e microencapsulado. Implante: lúmen da artéria femoral profunda. Material/matriz: difluoreto de polivinilideno.	Seguimento: 3 meses. Aumento dos níveis de PTH, redução dos níveis de fósforo. Suspensão da reposição de Ca intravenoso e redução da suplementação de Ca oral pela metade.
YUCESAN <i>et al.</i> , 2019	Mulher de 37 anos com HP pós-cirúrgico.	Homem de 29 anos com hiperplasia de PT devido a DRCT. ABO compatível. Prova cruzada negativa.	Tecido paratireoideano criopreservado e microencapsulado. Implante: superfície do omento por laparoscopia. Material/matriz: Alginato.	Seguimento: 1 ano. Descontinuação da suplementação de Ca e de calcitriol 10 dias após o Tx. Aumento dos níveis de PTH.

Legenda: HPT: hiperparatireoidismo; HP: hipoparatiroidismo; DRCT: doença renal crônica terminal; PTH: paratormônio; Tx: transplante; PT: paratireoide; Ca: cálcio; IV: intravenoso (adaptado de GADELHA *et al.*, 2022)

2 HIPÓTESE

O desenvolvimento de um protocolo e, a partir dele, a realização de transplante alogênico de paratireoide de doador vivo é viável em pacientes com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Desenvolver um protocolo de transplante alogênico de paratireoide viável em pacientes com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave.

3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia do transplante alogênico de paratireoide em pacientes com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave;
- Avaliar a segurança do transplante alogênico de paratireoide em pacientes com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo prospectivo, aberto, de intervenção, realizado nos Serviços de Endocrinologia e Diabetes, Cabeça e Pescoço e Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará/EBSERH.

4.2 PROTOCOLO DE ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDE

4.2.1 Critérios de inclusão

4.2.1.1 Receptores

Os receptores recrutados tiveram idade maior do que 18 anos, com diagnóstico de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente, com pelo menos um dos seguintes critérios: 1) requerimento oral de cálcio elementar $\geq 2,5\text{g}/\text{dia}$ ou de calcitriol $\geq 1,5\mu\text{g}/\text{dia}$ para controle dos níveis séricos de cálcio ou dos sintomas de hipoparatiroidismo; 2) controle inadequado da concentração de cálcio sérico devido a dificuldades na aderência medicamentosa, doenças intercorrentes, distúrbios de absorção ou outra condição intrínseca na qual os requerimentos estão além de uma fácil correção com reposição oral de cálcio e calcitriol; 3) presença de complicações do hipoparatiroidismo, como nefrolitíase, nefrocalcinose, ou redução da taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI (TFG $< 60\text{mL}/\text{min}$); 4) hiperfosfatemia refratária ao tratamento, definida como níveis de fósforo sérico acima de $6\text{mg}/\text{d}$; 5) redução da qualidade de vida, inferida de forma subjetiva, através do relato do próprio paciente sobre a intensidade dos sintomas hipocalcêmicos e sua repercussão nas atividades de vida diária.

Tais critérios foram baseados e adaptados nas indicações para uso das terapias com PTH recombinante humano em indivíduos com hipoparatiroidismo (MITCHELL *et al.*, 2012), refletindo doença refratária ou de manejo difícil com o tratamento padrão.

4.2.1.2 Doadores

Os doadores recrutados foram indivíduos com doença renal crônica, idade acima de 18 anos e com indicação de realização de paratireoidectomia subtotal devido a hiperparatireoidismo secundário.

Esses pacientes foram oriundos do ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC/EBSERH, encaminhados pelo Serviço de Nefrologia do mesmo hospital para realização do procedimento cirúrgico.

4.2.2 Critérios de exclusão

4.2.2.1 Receptores

Os critérios de exclusão abaixo foram aplicados a todos os receptores. Se qualquer um deles estivesse presente, o receptor era excluído:

- Mulheres grávidas ou em período de amamentação;
- Presença de malignidades ou história de doença maligna;
- Uso de imunossupressores por qualquer motivo;
- Pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos ou tecidos;
- Presença de doenças crônicas debilitantes;
- Menores de 18 anos de idade;
- Infecção ativa;
- História recente (<1 mês) de infecção suspeita ou confirmada por arbovírus (Zica, Dengue, Chikungunya);
- Sorologia positiva (exceto se apenas anti-CMV IgG e/ou toxoplasmose IgG positivo)
- Presença de distúrbios metabólicos e hematológicos.

As sorologias têm a finalidade de detectar infecções agudas ou crônicas assintomáticas ainda não diagnosticadas, cujo tratamento seria prioritário em relação ao transplante.

4.2.2.2 Doadores

Os critérios de exclusão abaixo foram aplicados a todos os doadores. Se qualquer um deles estivesse presente, o doador era excluído:

- Mulheres grávidas ou em período de amamentação;
- Presença de malignidades ou história de doença maligna;
- Uso de imunossupressores por qualquer motivo;
- Pacientes que foram submetidos a transplante de órgãos ou tecidos;
- Presença de doenças crônicas debilitantes;
- Menores de 18 anos de idade;
- Infecção ativa;
- História recente (<1 mês) de infecção suspeita ou confirmada por arbovírus (Zica, Dengue, Chikungunya);
- Sorologia positiva (exceto se apenas anti-CMV IgG e/ou toxoplasmose IgG positivo)
- Presença de distúrbios metabólicos e hematológicos;
- Incompatibilidade sanguínea ABO com o receptor.

As sorologias têm a finalidade de detectar infecções agudas ou crônicas assintomáticas ainda não diagnosticadas. Desta forma, o risco de transmissão destas doenças ao receptor através do transplante é inaceitável, devendo, pois, o potencial doador, ser excluído.

4.2.3 Preparo pré-operatório

4.2.3.1 Receptores

Todos os receptores realizaram a seguinte avaliação sorológica: hepatite B (HbsAg, anti-Hbc total), hepatite C (anti-HVC), sífilis (VDRL), Doença de Chagas, anti-HIV 1 e 2, citomegalovírus (anti-CMV IgG e anti-CMV IgM) e toxoplasmose (IgG e IgM), conforme protocolo do Serviço de Transplante Renal do Hospital Universitário Walter Cantídio. Também foi realizada a determinação da tipagem sanguínea.

A alocação dos receptores ocorreu conforme a constatação de pacientes com doença grave e refratária à terapia padrão.

Foi realizado tratamento anti-parasitário com albendazol 400mg/dia durante cinco dias e secnidazol 1g em dose única dentro do mês de realização do procedimento, como profilaxia contra disseminação de patógenos devido à imunossupressão.

4.2.3.2 Doadores

Todos os doadores realizaram a seguinte avaliação sorológica: hepatite B (HbsAg, anti-Hbc total), hepatite C (anti-HVC), sífilis (VDRL), Doença de Chagas, anti-HIV 1 e 2, citomegalovírus (anti-CMV IgG e anti-CMV IgM), toxoplasmose (IgG e IgM) e anti-HTLV 1 e 2, conforme Portaria do Ministério da Saúde Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009, que aprova o regulamento técnico do Sistema Nacional de Transplantes (SNT).

A alocação de doadores ocorreu conforme o tempo de inclusão em fila de cirurgia de paratireoidectomia. Pacientes com maior tempo de fila e dentro dos critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa.

4.2.3.3 Compatibilidade imunológica

A tipificação HLA foi realizada em dois casos. O Painel de Reatividade a Anticorpos (PRA) foi realizado utilizando-se a técnica por Luminex. As amostras positivas foram adicionalmente testadas por anticorpos específicos contra os loci HLA-A, -B, -DR e -DQ pelo método PCR SSO (*sequence-specific oligonucleotide primed*). A intensidade da fluorescência foi determinada pelo analisador Luminex3D e os dados foram analisados usando-se o software LABScan 3D. Os receptores foram considerados anti-HLA positivos quando tinham anticorpos anti-HLA com uma intensidade de fluorescência média (*median fluorescence intensity*) - MFI>1500. A prova cruzada foi realizada pelo método *complement-dependent cytotoxicity crossmatch* (CDC).

4.2.4 Procedimento cirúrgico

A captação do tecido paratireoidiano foi realizada conforme técnica padronizada no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HUWC para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica.

O procedimento seguiu os seguintes passos:

- 1) Retirada das glândulas paratireoides hiperplasiadas do doador - 03 paratireoides e ½ (meia) – através de incisão cervical anterior;
- 2) O tecido paratireoidiano foi separado para o transplante, com volume aproximado de 1 ou 2 cm³. O restante foi enviado para o laboratório de patologia em solução de formaldeído para avaliação histopatológica. O volume inicial de tecido transplantado foi de 1cm³. Porém, com a evolução do protocolo, um volume maior passou a ser utilizado (2cm³);
- 3) As glândulas individualizadas foram preparadas para o transplante através da separação de tecido gorduroso, cápsula fibrótica e vasos sanguíneos por dissecação cuidadosa;
- 4) O tecido paratireoideano foi fragmentado em vários pequenos pedaços (45 ou 90 fragmentos) e lavado com solução salina a 36⁰C para serem implantados em sequência no receptor já alocado (tecido “fresco”). A divisão do tecido em 45 fragmentos foi realizada quando o volume empregado foi de 1cm³, ao passo que a divisão em 90 fragmentos foi realizada com o volume de 2cm³. A escolha deste padrão de fragmentação do tecido foi baseada em estudo publicado que avaliou esta técnica no autotransplante de paratireoide (ALVES FILHO *et. al.*, 2018)
- 5) Foi realizada uma incisão de aproximadamente 3cm de extensão no antebraço não dominante do receptor, sob anestesia local com xilocaína 1%;
- 6) O tecido paratireoidiano preparado foi implantado sob a fáscia do músculo braquiorradial;
- 7) O receptor permaneceu em observação no centro cirúrgico por aproximadamente uma hora após o implante para eventual suporte clínico (tonturas, sangramento, dor, etc). Não foi necessário realizar monitorização cardíaca ou outras formas mais avançadas de suporte, uma vez que o procedimento é de simples execução, com anestesia local. Na possibilidade de ocorrência de eventos adversos com o paciente no domicílio, o cirurgião assistente e o médico pesquisador estavam disponíveis para dar um suporte necessário.

4.2.5 Imunossupressão

O protocolo de imunossupressão foi adaptado dos estudos de Aysan *et al.* (2016) e Yucesan *et al.* (2017), que consistiu nos seguintes passos abaixo:

- 1) Uma hora antes do implante: administração de metilprednisolona 250mg intravenosa (IV) diluída em 200 mL de SF 0,9%.
- 2) Primeiro dia pós-operatório: administração de metilprednisolona 125mg intravenosa (IV) diluída em 200 mL de SF 0,9%.
- 3) Segundo dia pós-operatório: administração de metilprednisolona 60mg intravenosa (IV) diluída em 200 mL de SF 0,9%.
- 4) Foi realizada prescrição de prednisona 5mg/dia por sete dias, para uso no domicílio, totalizando dez dias de administração de corticosteróides. Depois deste período, o paciente permaneceu sem uso de qualquer terapia imunossupressora. As doses de metilprednisolona intravenosa foram aplicadas na Unidade de Pesquisa Clínica do Complexo Hospitalar da UFC/EBSERH, sem necessidade de internamento hospitalar.

4.2.6 Avaliação da função do enxerto

A função do enxerto foi avaliada através de três parâmetros: 1) Dosagem sérica dos níveis de PTH (PTH intacto, método por quimioluminescência – immulite 2000); 2) Dosagem sérica dos níveis de cálcio; 3) Necessidades diárias da suplementação de cálcio e de calcitriol.

A elevação dos níveis séricos de PTH e de cálcio em relação aos valores basais (pré-cirúrgicos) são indicativos de funcionalidade do enxerto, assim como a redução ou suspensão da suplementação oral de cálcio e de calcitriol.

A coleta de exames laboratoriais foi realizada por punção periférica da veia do antebraço ipsilateral ao enxerto no primeiro dia pós-transplante e após uma semana, duas semanas, e um, três, seis, nove e 12 meses do procedimento: cálcio, albumina, fósforo, PTH, e calciúria de 24 horas. Coletas sanguíneas em outros momentos do seguimento também foram realizadas, conforme a necessidade. A determinação de cálcio corrigido foi realizada através da fórmula: cálcio corrigido = cálcio total medido + 0,8 (4,0 - albumina). A calciúria de 24 horas foi utilizada como um parâmetro adicional para guiar os ajustes de doses do tratamento

oral com cálcio e calcitriol. A tabela 3 descreve de forma esquemática a programação de coleta de exames laboratoriais:

Tabela 3 - Programação de coleta de exames laboratoriais.

Dia	PTH (pg/mL)	Ca (mg/dl)	Alb (g/dL)	P (mg/dL)	CaU (mg/24h)
1º. PO					
1 semana					
2 semanas					
1 mês					
3 meses					
6 meses					
9 meses					
12 meses					

Legenda: PTH: paratormônio / Ca: cálcio / Alb: albumina / P: fósforo / CaU: calciúria de 24h / PO: pós-operatório.

Fonte: próprio autor.

O questionamento ativo sobre a dinâmica dos sintomas hipocalcêmicos (melhora, piora ou manutenção) também foi utilizado como ferramenta subjetiva e complementar de avaliação da função do enxerto.

5 REQUISITOS ÉTICOS

5.1 APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)

O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio em 27 de fevereiro de 2020 - CAAE 26000219.2.0000.5045 - número 3.857.828.

6 RESULTADOS

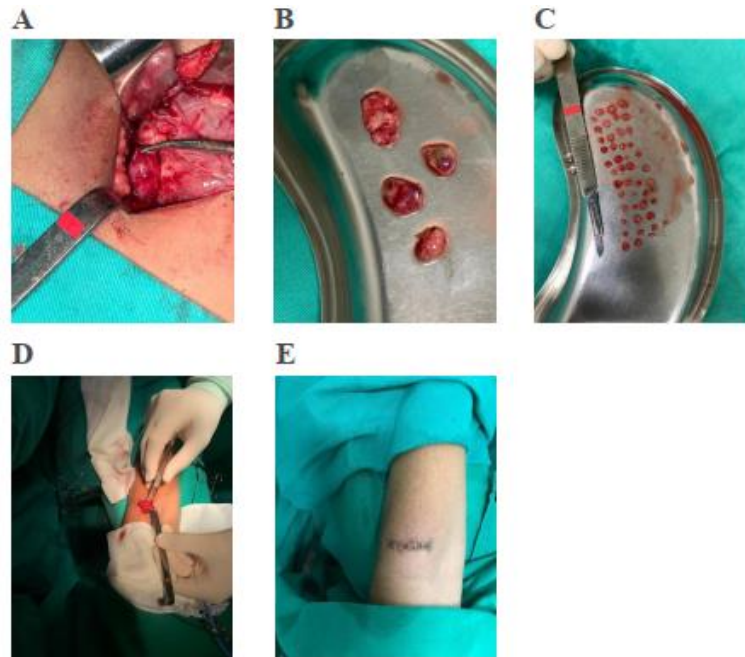
O protocolo de alotransplante de paratireoide foi aplicado em quatro pacientes do sexo feminino com hipoparatireoidismo pós-cirúrgico persistente grave no período de 02 de dezembro de 2020 a 24 de maio de 2023, conforme descrição abaixo:

6.1 CASO 1

A receptora foi uma paciente de 57 anos que havia sido submetida a cirurgia de tireoidectomia total para tratamento de carcinoma papilífero de tireoide em março de 2019. Ela evoluiu com hipoparatireoidismo grave e sintomatologia exuberante: adinamia, espasmos musculares e parestesias intensas e persistentes em extremidades, necessitando de internamento hospitalar em três ocasiões devido a hipocalcemia. O tratamento do hipoparatireoidismo consistia na ingestão diária de 3,6g de cálcio elementar e 1,75 μ g/dia de calcitriol, mas a paciente relatava alívio apenas parcial dos sintomas. Os níveis séricos de PTH eram persistentemente indetectáveis e os de cálcio eram sempre abaixo de 8,0mg/dL.

Devido à gravidade e refratariedade do caso, o alotransplante de paratireoide foi oferecido à paciente como uma terapia alternativa à sua doença. O doador foi um paciente de 36 anos, do sexo masculino, ABO compatível, com indicação de realização de paratireoidectomia subtotal devido a hiperparatireoidismo secundário a doença renal crônica terminal de causa desconhecida. O rastreamento sorológico mostrou-se negativo. A cirurgia do doador e o implante na receptora ocorreram sem intercorrências (figura 2) no dia 2 de dezembro de 2020. A paciente não apresentou complicações pós-cirúrgicas significativas, tais como dor, sangramento, febre ou outros sinais de clínicos indicativos de infecção.

Figura 2 - Caso 1: etapas do alotransplante de paratireoide.



Legenda: **A.** Identificação das paratireóides do doador. **B.** Isolamento das paratireoides após lavagem e remoção de tecidos circunjacentes. **C.** Fragmentação do tecido paratireoideano. **D.** Incisão no antebraço do receptor **E.** Finalização do implante do enxerto.

Fonte: Acervo próprio.

Após o transplante, os níveis séricos de cálcio aumentaram nas primeiras semanas, porém retornando a valores próximos aos basais depois do primeiro mês pós-transplante. Os níveis séricos de PTH permaneceram indetectáveis durante todo o seguimento (tabela 4). As tentativas de desmame da suplementação oral de cálcio e de calcitriol não obtiveram sucesso, e a paciente relatou piora importante dos sintomas mesmo durante reduções pequenas e gradativas (tabela 5).

Tabela 4 - Caso 1: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.

	Tempo de transplante							
	Pré-Tx	1o PO	2 sem	1 mês	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
PTH	In	3,07	In	In	In	In	In	In
Ca	<8,0	10	10,3	8,8	7,8	8,4	8,2	8,4
P	5,0 – 6,0	-	5,9	5,4	5,8	5,6	5,0	6,4
CaU	-	396	422	398	283	372	-	267

Legenda: Tx: transplante; PTH: paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; In: indetectável; CaU: calciúria de 24h; PO: pós-operatório; sem: semana. Valores de referência: PTH: 11-67 pg/mL; Ca: 8,6-10,2 mg/dL; P:2,5-5,6 mg/dL; CaU<300mg/24h.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 5 – Caso 1: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.

Reposição diária	Tempo de transplante							
	Pré-Tx	1o PO	2 sem	1 mês	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Ca	3,6g	3,6g	3,6g	3,6g	3,6g	3,6g	3,6g	3,6g
Calcitriol	1,75µg	1,75µg	1,75µg	1,75µg	1,75µg	1,75µg	1,75µg	1,75µg

Legenda: Tx: transplante; Ca: cálcio; PO: pós-operatório; sem: semana.

Fonte: Dados da pesquisa.

6.2 CASO 2

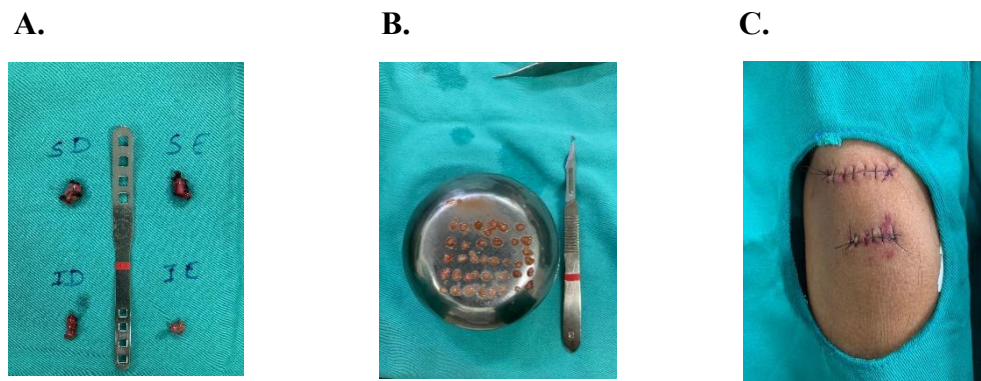
A receptora foi uma paciente de 36 anos, que desenvolveu hipoparatiroidismo grave após tireoidectomia total para tratamento de carcinoma papilífero de tireoide, em abril de 2016. Os sintomas iniciaram já no período pós-operatório imediato: câibras incapacitantes, parestesias difusas, notadamente mais intensas em região perioral e em extremidades. Ela permaneceu 10 dias internada para estabilização dos níveis séricos de cálcio. A paciente recebeu alta hospitalar com prescrição de suplementação de cálcio e de calcitriol, porém apresentou intolerância gastrointestinal importante aos comprimidos de carbonato de cálcio, havendo necessidade de troca para citrato de cálcio. Esta última apresentação, apesar de ser mais bem tolerada, comporta uma concentração mais baixa de cálcio elementar. Os comprimidos de carbonato de cálcio contêm cerca de 40% de cálcio elementar, enquanto o citrato de cálcio, cerca de 21%. Embora a paciente tenha relatado melhora parcial dos sintomas gastrintestinais, ela necessitava fazer uso de uma quantidade elevada de comprimidos para manter a calcemia em níveis toleráveis: 15 comprimidos/dia de citrato de cálcio (3g de cálcio elementar) e 03 comprimidos de calcitriol (0,75µg/dia). Fazia uso também de hidroclorotiazida 25mg/dia para controle da hipercalcúria. Ainda assim, a paciente referia parestesias quase diárias, câibras e astenia intensas, repercutindo negativamente na sua qualidade de vida. Durante o seguimento, o nível sérico de PTH era indetectável e os níveis de cálcio variavam entre 6,0-8,0mg/dL.

Devido ao quadro clínico exuberante e à gravidade da doença, o alotransplante de paratiroides mostrou-se como uma opção viável e a paciente foi convidada a participar do estudo. O doador foi um paciente de 34 anos, ABO compatível, apresentando

hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica terminal (nefropatia hipertensiva), com indicação de realização de paratireoidectomia subtotal. Ele não tinha história de outras doenças crônicas debilitantes ou malignidades. O rastreamento sorológico foi negativo.

A cirurgia do doador ocorreu conforme o planejamento, no dia 23 de fevereiro de 2022, e o paciente recebeu alta hospitalar sem complicações. Em decorrência da falha do transplante anterior, o protocolo foi aprimorado, sendo o volume de tecido paratireoideano utilizado aproximadamente o dobro do anterior (2cm³ em 90 fragmentos), implantado em duas lojas distintas sob a fáscia o músculo braquirradial. O implante ocorreu sem intercorrências e a receptora recebeu alta após uma hora de observação no hospital (Figura 3). Ela retornou nos dois dias seguintes para administração de metilprednisolona intravenosa, que também ocorreu sem complicações. A paciente não apresentou dor, sangramento ou edema clinicamente significativos no local da incisão nem sinais de infecção (local ou sistêmica).

Figura 3 - Caso 2: etapas do alotransplante de paratireoide.



Legenda: **A.** Isolamento das paratireóides do doador após lavagem com e remoção de tecidos circunjacentes. **B.** Fragmentação do tecido paratireoideano. **C.** Finalização do implante em antebraço.

Fonte: Acervo próprio.

Após um mês da cirurgia, a paciente estava necessitando de cerca de metade da suplementação de cálcio inicial. Os níveis séricos de cálcio e de fósforo mantiveram-se em 8,8mg/dL e 5,4mg/dL, respectivamente. Os níveis de PTH não se elevaram, porém foram detectáveis em dois momentos (tabela 6). Após 12 meses, ela estava em uso de apenas quatro comprimidos de citrato de cálcio (0,8g de cálcio elementar) e nenhuma suplementação de calcitriol, ou seja, quase um quinto da quantidade inicial de suplementos (tabela 7). A paciente relatou melhora importante dos sintomas relacionados à hipocalcemia.

Tabela 6 - Caso 2: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.

	Tempo de transplante								
	Pré-Tx	01 sem	03 sem	01 mês	03 meses	06 meses	08 meses	09 meses	12 meses
PTH	In	In	In	In	In	In	7,0	In	3,1
Ca	6,0-8,0	12,1	10,2	9,6	8,0	8,3	8,5	8,1	8,8
P	3,2-5,0	5,6	3,8	4,6	4,5	5,3	5,0	4,7	5,4
CaU	-	189	262	131	29	29	145	-	-

Legenda: Tx: transplante; PTH: paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; In: indetectável; CaU: calciúria de 24h; sem: semana. Valores de referência: PTH: 11-67 pg/mL; Ca: 8,6-10,2 mg/dL; P:2,5-5,6 mg/dL; CaU<300mg/24h.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 7 – Caso 2: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.

Reposição diária	Tempo de transplante								
	Pré-Tx	01 sem	03 sem	01 mês	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	
Ca	3g	3g	2,6g	1,6g	0,8g	0,8g	0,8g	0,8g	
Calcitriol	0,75µg	0,75µg	0,75µg	0,5µg	-	-	-	-	

Legenda: Tx: transplante; Ca: cálcio; PO: pós-operatório; sem: semana.

Fonte: Dados da pesquisa.

6.3 CASO 3

A receptora foi uma paciente de 40 anos, que desenvolveu hipoparatiroidismo grave após tireoidectomia total para tratamento de carcinoma papilífero de tireoide, em abril de 2008. Ainda no período pós-operatório imediato, a paciente passou a apresentar parestesias intensas e câibras, que persistiram após receber alta hospitalar. Relatava ainda uma sensação de adinamia incapacitante, que dificultava o desempenho em suas atividades de vida diária. Sua qualidade de vida era considerada muito baixa. A suplementação de cálcio e de calcitriol não melhorava os sintomas. As dosagens séricas de PTH variavam de valores indetectáveis a 15pg/mL, e os níveis séricos de cálcio mantinham-se quase sempre bem abaixo das recomendações (em média entre 6,0 e 8,0 mg/dL). Um fator agravante foi a ocorrência de intolerância gastrointestinal à suplementação de cálcio, mesmo após a troca de comprimidos de carbonato por citrato de cálcio. A paciente tolerava, no máximo, oito comprimidos diários de citrato de cálcio em associação com quatro comprimidos de calcitriol (1,0µg/dia). Ainda assim, os níveis séricos de cálcio permaneciam baixos e os sintomas relacionados à hipocalcemia persistiam. Então, passou a fazer uso de injeções intravenosas de cálcio (três ampolas semanais de gluconato de cálcio 10%) para obter alívio dos sintomas. A suplementação oral estabilizou-se em quatro comprimidos de citrato de cálcio (1,6g de cálcio

elementar) e quatro comprimidos de calcitriol (1,0µg/dia). Em 2017, ela foi submetida à cirurgia bariátrica, o que levou a uma preocupação extra em relação à absorção intestinal de cálcio. No entanto, não houve mudanças relevantes no quadro clínico ou nas necessidades diárias de cálcio e de calcitriol.

Devido à refratariedade ao tratamento padrão, a paciente foi convidada a realizar o transplante de paratireoide. A doadora foi uma paciente de 35 anos, ABO compatível, com hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica terminal (nefropatia hipertensiva), com indicação de realização de paratireoidectomia subtotal. Ela não tinha história de outras doenças crônicas debilitantes ou malignidades. O rastreamento sorológico mostrou-se negativo, viabilizando a realização do transplante, que ocorreu no dia 21 de setembro de 2022.

Neste caso, o protocolo foi novamente aprimorado, sendo incluída a determinação da compatibilidade imunológica entre doador e receptor. Foram realizadas a tipificação HLA, Painel de Reatividade a Anticorpos (*PRA*) e Prova Cruzada. Anticorpos anti-HLA classes I e II foram rastreados para os *loci* HLA-A, -B, -DR e -DQ (citometria de fluxo, método One Lambda, Luminex). Foi observado *match* em dois alelos, um correspondente ao *locus* HLA-B e outro ao *locus* HLA-DQ (Tabela 8). O painel da receptora foi negativo para anticorpos anti-HLA classes I e II. A Prova Cruzada foi realizada pelo método CDC (citotoxicidade dependente do complemento), onde não foi constatada reatividade com linfócitos T e B.

Tabela 8 - Caso 3: tipificação HLA de doador e receptor.

	Classe I		Classe 2	
	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Doador	A*03 / A*11	B*08 / B*61	DRB1*17 / DRB1*15	DQB1*02 / DQB1*06
Receptor	A*01 / A*29	B*57 / B*61	DRB1*07 / DRB1*07	DQB1*02 / DQB1*09

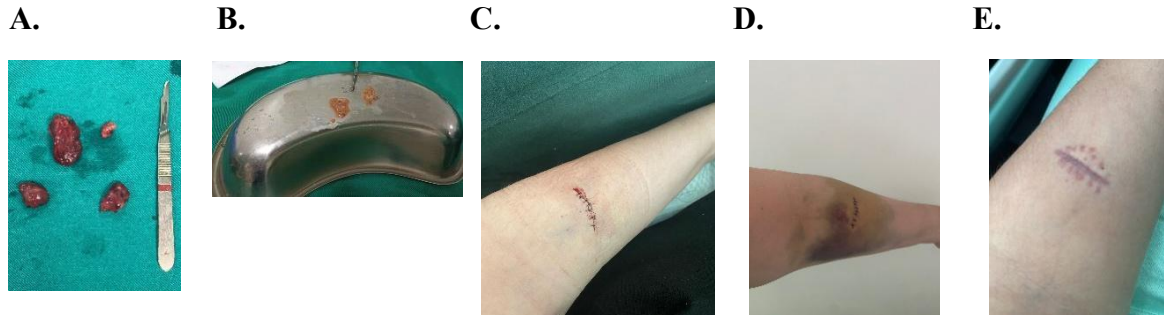
Legenda: HLA: *Human Leucocyte Antigens*.

Fonte: dados da pesquisa.

A paratireoidectomia ocorreu sem intercorrências e a doadora recebeu alta hospitalar sem complicações. O volume de tecido paratireoideano implantado foi o mesmo do protocolo inicial (1 cm³ em 45 fragmentos). A receptora recebeu alta após uma hora de observação no hospital. Ela retornou nos dois dias seguintes para administração de metilprednisolona intravenosa, que também ocorreu sem complicações. Apresentou cefaleia de moderada intensidade que se iniciou logo após a cirurgia e aliviava com uso de analgésicos comuns, com duração de 24h. Uma extensa equimose formou-se na região do implante do enxerto 48h após o procedimento, com resolução espontânea após 15 dias (figura 4). A

paciente referiu dor local de leve intensidade, que também cedia com o uso de analgésicos comuns. Não foi observada febre nem houve sinais de infecção local ou sistêmica.

Figura 4 - Caso 3: etapas do alotransplante de paratireoide.



Legenda: **A.** Isolamento das paratireoides do doador após lavagem e remoção de tecidos circunjacentes. **B.** Fragmentação do tecido paratireoideano. **C.** Finalização do implante em antebraço. **D.** Equimose uma semana após o implante. **E.** Cicatrização 3 meses após o implante.

Fonte: Acervo próprio.

Ainda na primeira semana após o transplante, a paciente não necessitou fazer uso de cálcio intravenoso e já observou melhora dos sintomas. Não houve aumento nos níveis séricos de PTH, porém os níveis séricos de cálcio mantiveram-se estáveis em torno de 8,0mg/dL. Uma última medida do cálcio sérico revelou discreta queda (7,6mg/dL), ocasião em que foi aumentado um comprimido de citrato de cálcio (tabela 9).

Tabela 9 - Caso 3: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.

	Tempo de transplante						
	Pré-Tx	1o PO	01 sem	02 sem	01 mês	03 meses	06 meses
PTH	<15	3,8	3,7	4,19	6,8	In	In
Ca	6,0-8,0	7,4	8,0	8,0	8,9	8,0	7,6
P	4,0-5,0	3,9	4,8	4,6	4,5	4,8	4,9
CaU	-	-	144	-		168	92

Legenda: Tx: transplante; PTH: paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; In: indetectável; CaU: calciúria de 24h; PO: pós-operatório; sem: semana. Valores de referência: PTH: 11-67 pg/mL; Ca: 8,6-10,2 mg/dL; P:2,5-5,6 mg/dL; CaU<300mg/24h.

Fonte: Dados da pesquisa.

Seis meses após, ela mantém uso de seis comprimidos/dia de citrato de cálcio (2,4g de cálcio elementar) e um comprimido de calcitriol (tabela 10). A administração de cálcio intravenoso permaneceu não sendo necessária e houve melhora dos sintomas hipocalcêmicos.

Tabela 10 – Caso 3: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.

Reposição diária	Tempo de transplante					
	Pré-Tx	01 sem	02 sem	01 mês	03 meses	06 meses
Gluc Ca	3 amp	-	-	-	-	-
Ca	1,6g	0,8g	0,8g	0,8g	1,2g	2,4g
Calcitriol	1,0µg	1,0µg	0,75µg	0,75µg	0,5µg	0,25µg

Legenda: Tx: transplante; Gluc Ca IV: gluconato de cálcio 10% intravenoso; amp: ampolas; Ca: cálcio; PO: pós-operatório; sem: semana.
Fonte: Dados da pesquisa.

6.4 CASO 4

A receptora foi uma paciente de 42 anos, que desenvolveu hipoparatiroidismo grave após tireoidectomia total para tratamento de carcinoma papilífero de tireoide em abril de 2014. Já no período pós-operatório imediato, a paciente apresentou parestesias intensas e câibras, evoluindo com episódio convulsivo no terceiro dia. Os sintomas persistiram após receber alta hospitalar, a despeito da otimização da suplementação de cálcio (3g/dia) e de calcitriol (0,75mcg/dia). As dosagens séricas de PTH revelavam níveis indetectáveis, e os níveis séricos de cálcio mantinham-se sempre abaixo da normalidade (em média entre 7,0 e 7,5 mg/dL).

Devido à refratariedade ao tratamento padrão, a paciente foi convidada a realizar o transplante de paratireoide, que ocorreu no dia 24 de maio de 2023. O doador foi um paciente de 29 anos com hiperparatiroidismo secundário à doença renal crônica terminal (nefropatia por válvula de uretra posterior), com indicação de realização de paratireoidectomia subtotal. O rastreamento sorológico mostrou-se negativo. Também foi realizada a tipificação HLA, o Painel de Reatividade a Anticorpos (*PRA*) e a Prova Cruzada. Houve “*match*” em três alelos (01 alelo HLA-A, 01 alelo HLA-B e 01 alelo HLA-DQ). Os resultados da tipificação HLA são descritos na tabela 11.

Tabela 11 - Caso 4: tipificação HLA de doador e receptor.

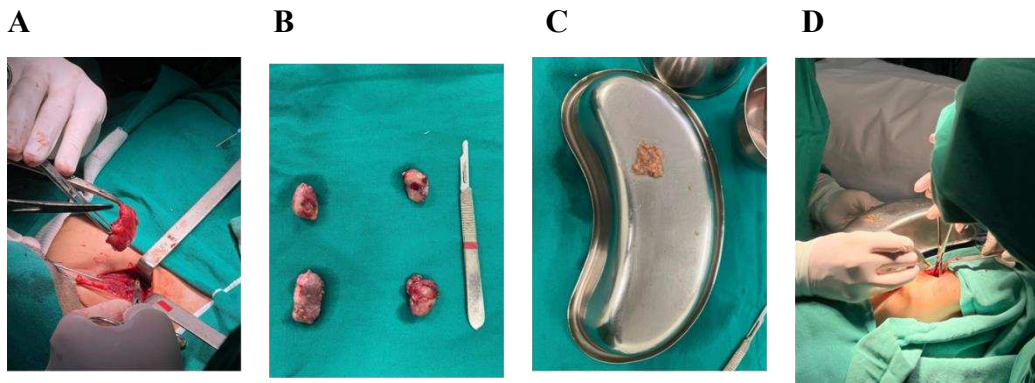
	Classe I		Classe 2
	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1
Doador	A*02 / A*68	B*61 / B*62	DRB1*01 / DQB1*08
Receptor	A*02 / A*02	B*35 / B*61	DRB1*01 / DQB1*04

Legenda: HLA: *Human Leucocyte Antigens*.
Fonte: dados da pesquisa.

A paratireoidectomia ocorreu sem intercorrências e o doador recebeu alta hospitalar sem complicações. O implante foi realizado em seguida e a receptora recebeu alta após 1 hora de observação no hospital. O volume de tecido paratireoideano utilizado foi o

dobro do protocolo inicial (2 cm³ em 90 fragmentos). Ela retornou nos dois dias seguintes para administração de metilprednisolona intravenosa, que também ocorreu sem complicações. Uma extensa equimose formou-se na região do implante do enxerto, com resolução espontânea após 15 dias. A paciente referiu dor local de leve intensidade, que também cedia com o uso de analgésicos comuns. Não se observou febre nem houve sinais de infecção local ou sistêmica. As etapas do procedimento cirúrgico estão descritas na figura 5.

Figura 5 - Caso 4: etapas do alotransplante de paratireoide.



Legenda: **A.** Retirada das glândulas paratireoides do doador. **B.** Isolamento das glândulas paratireoides. **C.** Fragmentação de tecido paratireoideano para implante. **D.** Implante imediato no receptor.

Fonte: Acervo próprio.

A paciente apresentou aumento dos níveis séricos de PTH, que foram constatados ao longo do primeiro mês de seguimento. Os níveis séricos de cálcio normalizaram na primeira semana, porém caíram ao longo do primeiro mês (tabela 12). A paciente referiu melhora subjetiva importante dos sintomas e a suplementação oral de cálcio e de calcitriol encontra-se cerca da metade da inicial: 1,5g de cálcio elementar e 0,5mcg de calcitriol (tabela 13).

Tabela 12 - Caso 4: níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo e níveis de calciúria pré- e pós-transplante.

	Tempo de transplante					
	Pré-Tx	1o PO	01 sem	02 sem	03 sem	01 mês
PTH	In	4,65	18,4	3,3	38	In
Ca	7,0-7,5	7,6	8,8	7,0	7,5	7,0
P	6,0-6,5	5,1	6,0	6,8	6,0	6,9
CaU	115	-	163	-	-	116

Legenda: Tx: transplante; PTH: paratormônio; Ca: cálcio; P: fósforo; In: indetectável; CaU: calciúria de 24h; PO: pós-operatório; sem: semana. Valores de referência: PTH: 11-67 pg/mL; Ca: 8,6-10,2 mg/dL; P: 2,5-5,6 mg/dL; CaU < 300mg/24h.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 13 – Caso 4: reposição de cálcio e de calcitriol pré e pós-transplante.

Reposição diária	Tempo de transplante					
	Pré-Tx	1o PO	01 sem	02 sem	03 sem	01 mês
Ca	3g	3g	2g	1,5g	1,5g	1,5g
Calcitriol	0,75µg	0,75µg	0,75µg	0,5µg	0,5µg	0,5µg

Legenda: Tx: transplante; Ca: cálcio; PO: pós-operatório; sem: semana.

Fonte: Dados da pesquisa.

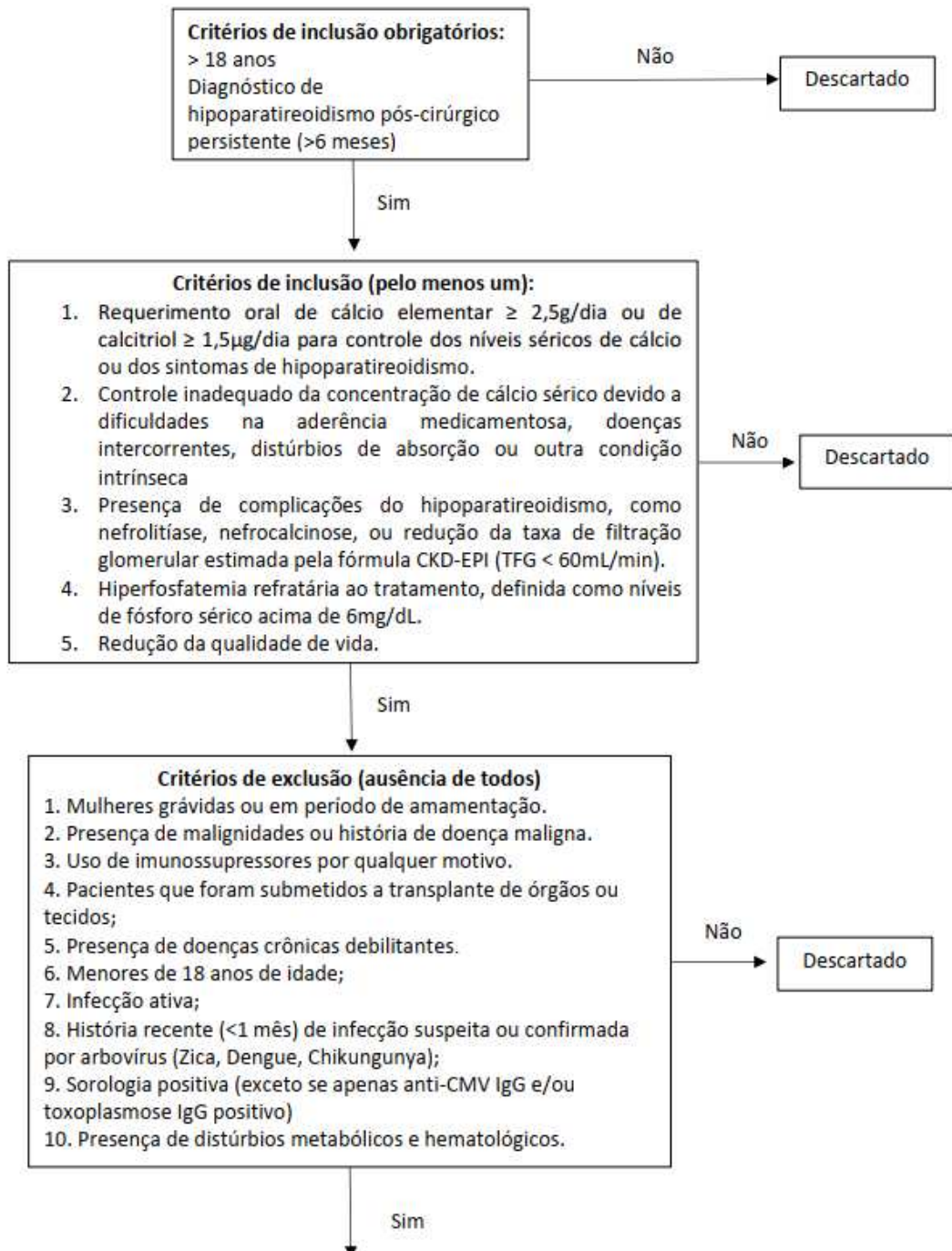
6.5 PROTOCOLO DE ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDE

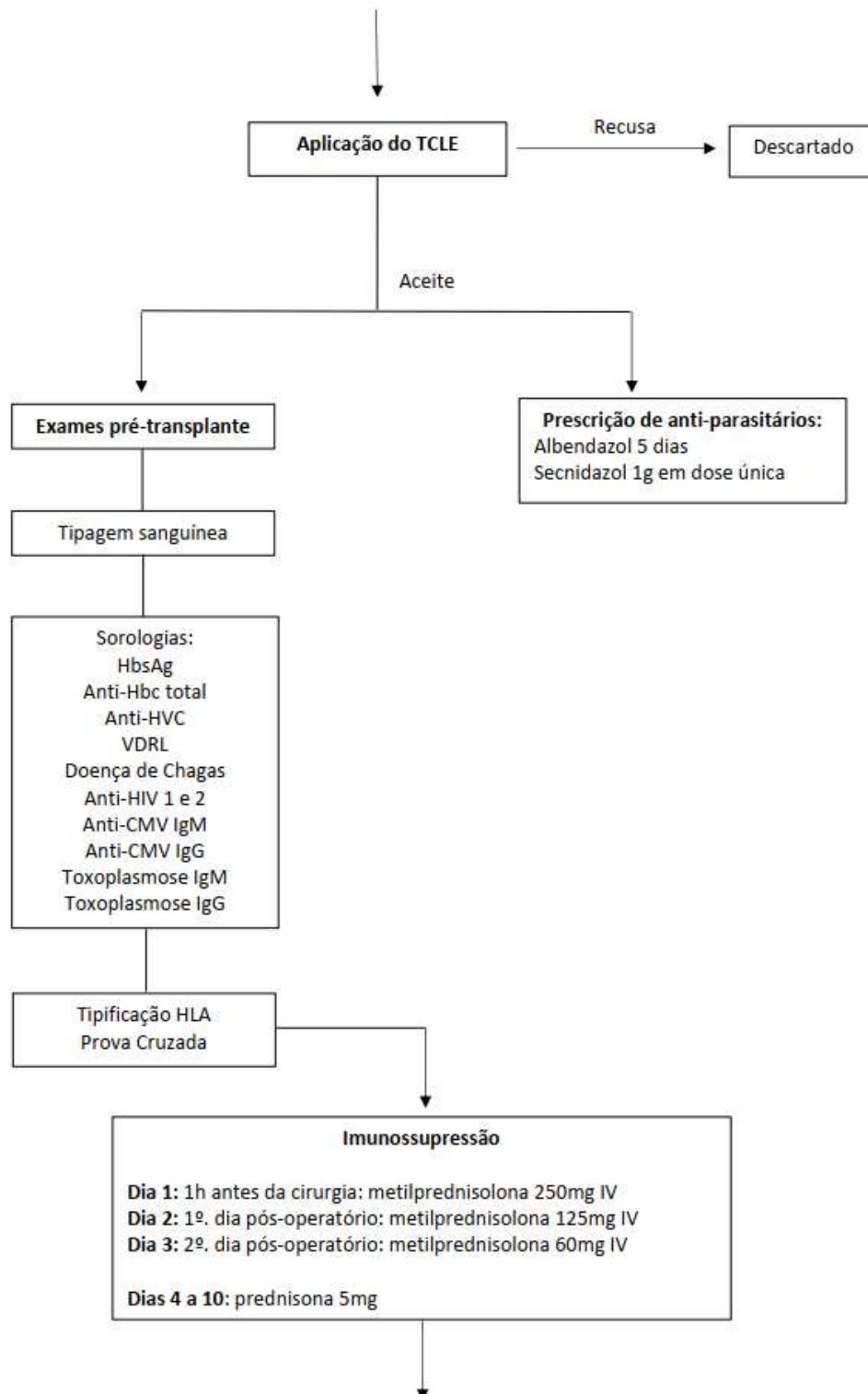
O protocolo desenvolvido mostrou-se viável em todas as suas etapas, contemplando todos os passos necessários para a realização do transplante. A figura 6 descreve-o de forma esquemática e simplificada.

Figura 6 - Alotransplante de paratireoide – representação esquemática.

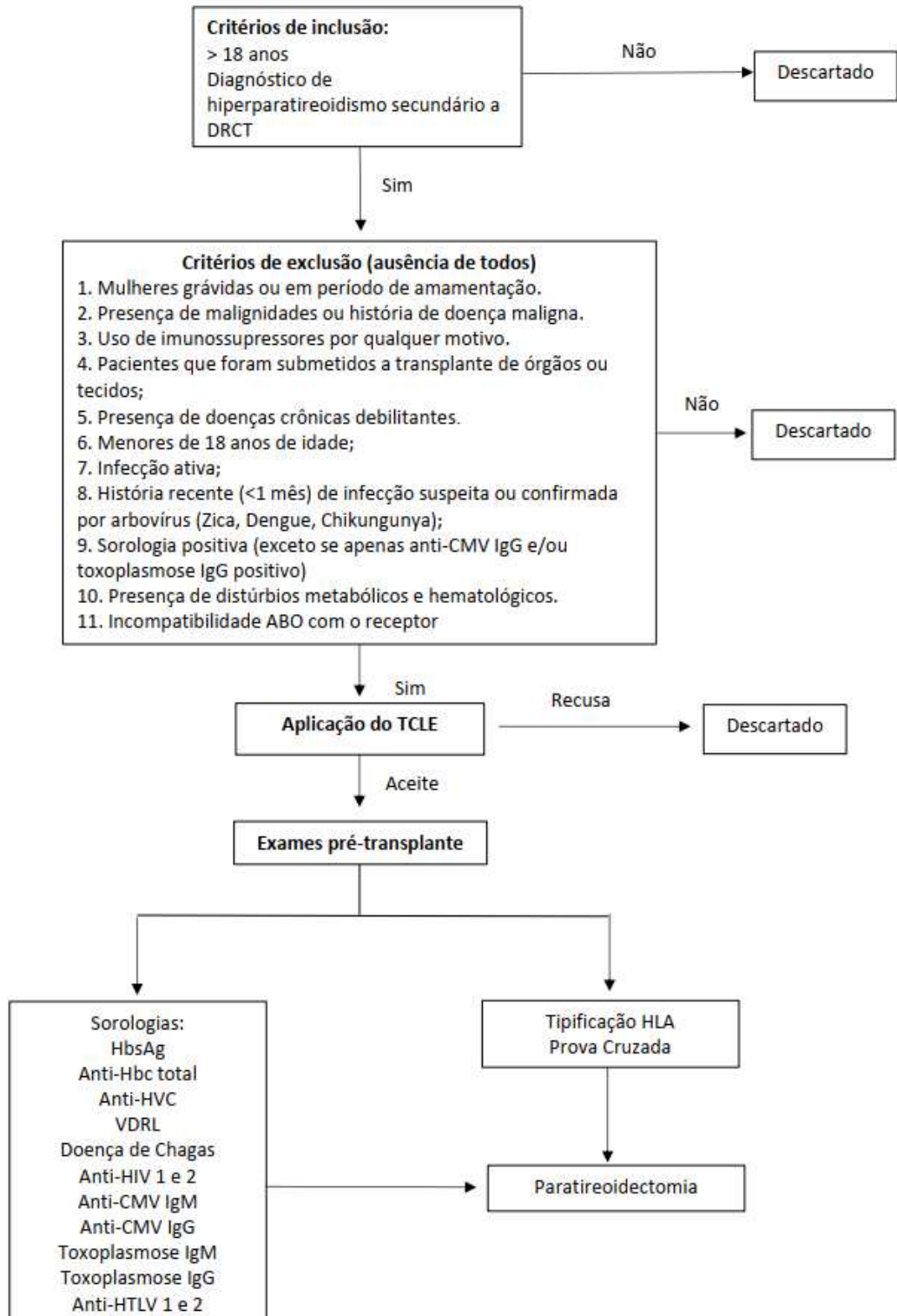
PROTOCOLO – ALOTRANSPLANTE DE PARATIREOIDE

1. RECEPTOR





2. DOADOR



Legenda

Alb: albumina sérica

Anti-CMV: anticorpo contra o citomegalovírus

Anti-Hbc total: anticorpos totais contra o core do vírus da hepatite B

Anti-HCV: anticorpo contra o vírus da hepatite C

Anti-HIV: anticorpo contra o vírus da Imunodeficiência Humana

Anti-HTLV: anticorpo contra o vírus T linfotrópico humano

Ca: cálcio sérico

CaU: calciúria de 24h

DRCT: Doença Renal Crônica Terminal

HbsAg : antígeno de superfície da hepatite B

HLA: *Human Leucocyte Antigens*

IgG: imunoglobulina G

IgM: imunoglobulina M

IV: intravenoso

P: fósforo sérico

PO: pós-operatório

Sem: semana

SF0,9%: soro fisiológico 0,9%

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*

7 DISCUSSÃO

Este estudo desenvolveu um protocolo que permitiu a realização do alotransplante de paratireoide em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente grave, demonstrando sua eficácia e segurança.

O primeiro caso não demonstrou evidência de boa funcionalidade do enxerto, uma vez que os níveis de PTH não aumentaram e, além disso, o desmame de suplementos orais de cálcio e de calcitriol não foi tolerado. Considerando que esta tinha sido a primeira experiência da equipe com a aplicação do protocolo, foi decidido modificá-lo no intuito de alcançar melhores resultados. Assim, duas modificações foram adicionadas ao mesmo. A primeira consistiu no aumento do volume e da quantidade de fragmentos do tecido paratireoideano implantado (o dobro do protocolo inicial). A segunda foi a introdução da avaliação da compatibilidade HLA entre doadores e receptores. No caso 2 foi implementada a primeira modificação; no caso 3, a segunda e, finalmente, no caso 4, as duas modificações foram implementadas simultaneamente.

Dados na literatura sobre o volume de tecido paratireoideano utilizado nos alotransplantes são divergentes. Em um estudo que descreveu um transplante cujo doador foi vivo relacionado (irmão saudável), duas paratireoides foram fragmentadas em 20 partículas de 1 a 2 mm cada e implantadas no antebraço do receptor (AGHA *et al.*, 2016). Outros estudos que utilizaram paratireoides de doadores vivos não relacionados descrevem que o tecido foi implantado em porções de 1 mm (TORREGROSA *et al.*, 2005) e em 50 pequenos fragmentos de 1 mm³ (CHAPELLE *et al.*, 2009). Um estudo que utilizou tecido paratireoideano de doador vivo com hiperparatiroidismo descreveu um volume aproximado de 1 cm³ (YUCESAN *et al.*, 2017). Este foi o volume adotado no protocolo desta pesquisa.

A tipificação HLA é citada como sendo uma ferramenta importante contra a rejeição do aloenxerto. Entretanto, tal abordagem também é descrita de forma bastante heterogênea (ZHANG *et al.*, 2022). Um estudo avaliou o papel da tipificação HLA, do Painel de Reatividade a Anticorpos (PRA) e das Provas Cruzadas nos resultados do transplante de paratireoide. O monitoramento imunológico, com rastreamento para a presença de anticorpos anti-doador (*DSA - donor specific antibodies*) também foi realizado. Um doador e quatro receptores foram incluídos no estudo. O doador tinha hiperplasia de paratireoides secundária a doença renal crônica. O tecido paratireoideano foi preparado através de uma técnica de criopreservação, e a imunossupressão consistiu em três dias de metilprednisolona em doses decrescentes. Toda a suplementação de cálcio e de calcitriol foi descontinuada após 10 dias de

transplante. A análise de compatibilidade HLA entre o doador e os receptores mostrou que o receptor 1 tinha compatibilidade completa no locus HLA-DQB1, o receptor 2 tinha um “*match*” no alelo HLA-A, o receptor 3 tinha um “*match*” no alelo HLA-B, e o receptor 4 tinha um “*match*” no alelo HLA-DQB1. O PRA foi realizado no período pré-transplante e após dois e quatro anos do procedimento. O *DSA* foi avaliado ao final de quatro anos. O receptor 1 tornou-se PRA positivo para HLA classe II após quatro anos e *DSA* positivo após 02 anos. Entretanto, o enxerto mostrou excelente funcionalidade durante todo o seguimento. O receptor 2 foi negativo tanto para o PRA quanto para o *DSA* e o enxerto permaneceu funcionando durante todo o seguimento. Ao contrário, o receptor 3 apresentou disfunção do enxerto e retomou a suplementação de cálcio e de calcitriol após um ano de transplante, embora o PRA tenha sido negativo. O *DSA* foi positivo após quatro anos e os autores assumiram que esta poderia ser a causa da perda do enxerto. O receptor 4 apresentou o PRA com positividade para HLA classe I, que foi acompanhado por perda da função do enxerto após dois anos. Os autores concluíram que a avaliação imunológica é importante no transplante de paratireoide, porém mais casos são necessários para uma melhor validação (YUCESAN *et al.*, 2019). Outro estudo avaliou a sobrevivência do enxerto no alotransplante de paratireoide no qual o receptor e o doador eram idênticos no locus A do HLA. O receptor foi um paciente com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e o doador foi um paciente com hiperparatiroidismo com doença renal crônica. A imunossupressão consistiu em dois dias de metilprednisolona, e o tecido paratireoideano foi preparado através de criopreservação e cultura. O implante foi realizado no omento através de laparoscopia. Ao longo de um período de seguimento de 382 dias, os níveis séricos de cálcio mantiveram dentro da faixa de normalidade, mas os níveis séricos de PTH não se elevaram, permanecendo entre 1 e 5 pg/mL. Os suplementos orais reduziram-se para um terço da dose inicial, e o transplante foi considerado eficaz (GONCU *et al.*, 2021).

Após as modificações do protocolo, foram observados resultados satisfatórios nos transplantes realizados no nosso estudo. Nos casos 2 e 3, os níveis de PTH não aumentaram como esperado, porém este não deve ser um parâmetro isolado de avaliação da função do enxerto. Achados semelhantes foram relatados em um estudo (GONCU *et al.*, 2021). No caso 2, observou-se redução importante da terapia de suplementação, além de melhora dos sintomas hipocalcêmicos. No caso 3, a paciente permaneceu livre da necessidade de cálcio intravenoso. Por outro lado, o caso 4 diferenciou-se dos demais pela constatação de elevação tanto dos níveis séricos de PTH quanto de cálcio. Este achado indica que as duas

modificações do protocolo da pesquisa foram importantes nos resultados deste caso, onde foi evidenciada boa funcionalidade do enxerto.

O procedimento foi considerado seguro em todos os casos e não foram observados efeitos adversos graves (febre, dor ou sangramento significativos, hospitalização). Equimose local ocorreu em dois casos, com resolução espontânea.

O estudo apresenta algumas limitações. A avaliação imunológica não foi rotineiramente realizada em todos os casos. Entretanto, não está claro o impacto da compatibilidade HLA nos desfechos relacionados aos transplantes de paratireoide. O tempo de seguimento também foi diferente entre os casos: um ano para os casos 1 e 2, seis meses para o caso 3 e um mês para o caso 4. A pequena amostra de pacientes (quatro casos) também foi uma limitação importante do estudo, que é insuficiente para fazer conclusões robustas sobre um protocolo ideal de transplante alogênico de paratireoide. Por outro lado, esta experiência é pioneira no Brasil, podendo-se, a partir dela, buscar o seu aprimoramento, ou o desenvolvimento de novos protocolos, com metodologias diferentes. O estudo foi realizado em apenas um centro, com um único cirurgião, mas com larga experiência em paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e doença renal crônica terminal. É possível que o aprimoramento da técnica cirúrgica tenha repercutido de forma positiva nos resultados dos transplantes mais do que a realização da avaliação imunológica. No caso 2, onde a compatibilidade HLA não foi avaliada, a paciente conseguiu reduzir muito as necessidades de suplementação de cálcio e suspender o uso de calcitriol, mesmo após o período de um ano. Além disso, a melhora dos sintomas foi relatada de forma bastante evidente.

Este protocolo poderia ser aprimorado utilizando-se as técnicas de preparo de tecido paratireoideano que reduzem a probabilidade de rejeição do aloenxerto: encapsulamento, cultura e criopreservação (CABANÉ *et al.*, 2009; KHRYSCHANOVICH *et al.*, 2016; YUCESAN *et al.*, 2019). No entanto, são procedimentos que podem ter um custo elevado e requerem profissionais capacitados (YUCESAN *et al.*, 2017). Além disso, o enxerto poderia ser avaliado adicionalmente através da realização de exames de imagem, que constatem a presença de tecido viável vascularizado. Um estudo descreve esta avaliação através de uma técnica ultrassonográfica com aumento de contraste (AGHA *et al.*, 2016).

A aplicação deste protocolo em maior escala tem o potencial de ofertar um tratamento alternativo para uma doença grave, podendo beneficiar uma quantidade maior de pacientes. Além disso, este procedimento traz uma proposta de tratamento de baixo custo se comparada com o uso crônico de rhPTH. Embora este estudo não tenha sido realizado com

uma metodologia específica para avaliação de custo-efetividade, ele traz o transplante de paratireoide como uma inovação com alto potencial de ser aplicada no âmbito da tecnologia social.

8 CONCLUSÃO

Neste estudo foi desenvolvido de forma inédita um protocolo viável de transplante alogênico de paratireoide em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente grave.

Tal protocolo se mostrou eficaz em 75% dos casos submetidos a esse tratamento.

Mostrou-se também seguro, com baixa frequência de complicações, todas essas leves e transitórias.

Até este estudo, o transplante alogênico de paratireoide ainda não havia sido descrito no Brasil, sendo também escassos os relatos em literatura.

Assim, esse protocolo mostra-se como uma opção de tratamento nos casos refratários de hipoparatiroidismo grave. Estudos adicionais com seguimento prolongado e com maior casuística são necessários para confirmar tal eficácia a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AGHA, A. *et al.* Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient – three year results: a case report. **BMC Surgery**, Londres, v. 16, n. 1, p. 51, 2016.
- ALTHAF, M. M. *et al.* Human leukocyte antigen typing and crossmatch: A comprehensive review. **World journal of transplantation**, Hong Kong, v. 7, n. 6, p. 339-348, 2017.
- ALVES FILHO, W. *et al.* Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. **Surgery**, St. Louis, v. 164, n. 5, p. 978-985, 2018.
- ANDREWS, E. B. *et al.* The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: Study design and findings from the first 7 years. **Journal of bone and mineral research**, Nova York, v. 27, n. 12, p. 2429-2437, 2012.
- AYSAN, E. *et al.* Parathyroid Allotransplant With a New Technique: A Prospective Clinical Trial. **Experimental and clinical transplantation**, Ankara, v. 14, n. 4, p. 431-435, 2016.
- BARCZYŃSKI, M. *et al.* Parathyroid transplantation in thyroid surgery. **Gland Surgery**, Hong Kong, v. 6, n. 6, p. 530-536, out. 2017.
- BILEZIKIAN, J. P. *et al.* Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. **Journal of bone and mineral research**, Nova York, v. 26, p. 2317–2337, 2011.
- BILEZIKIAN, J. P. Hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 105, n. 6, p. 1722-1736, 2020.
- BRANDI, M. L. *et al.* Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 6, p. 2273–2283, 2016.
- CABANE, P. *et al.* Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. **Transplantation proceedings**, Nova York, v. 41, n. 9, p. 3879-83, 2009.
- CHAPELLE, T. *et al.* Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. **Transplantation proceedings**, Nova York, v. 41, n. 2, p. 599-600, 2009.
- CHOMSKY-HIGGINS, K. H. *et al.* Recombinant Parathyroid Hormone Versus Usual Care: Do the Outcomes Justify the Cost? **World journal of surgery**, Nova York, v. 42, n. 2, p. 431-436, 2018.

CLARKE, B. L. *et al.* Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. **Endocrine**, Houndsmills, v. 55, n. 1, p. 273-282, 2017.

CLARKE, B. L. *et al.* Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 6, p. 2284–2299, 2016.

COSTA, D. C.; KARA-JOSÉ, N. Rejeição de transplante de córnea. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 5, p. 255-263, 2008.

CUSANO, N. E. *et al.* PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, n. 99, p. 3694-3699, 2014.

DAAR, A. S. *et al.* The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. **Transplantation**, Baltimore, v. 38, n. 3, p. 287-292, 1984.

DECKER, G. A. *et al.* Allograft transplantation of parathyroid cells. **Lancet**, Londres, v. 14, p. 124, 1995.

FLECHNER, S. M. *et al.* Allograft transplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 10, n. 2061-2065, 2010.

GADELHA, D. D. *et al.* Is parathyroid allograft transplantation a viable option in the treatment of permanent hypoparathyroidism? A review of the literature. **Endocrine**, Houndsmills, v. 80, n. 2, p. 253-265, 2022.

GAFNI, R. I. *et al.* Hypocitraturia Is an Untoward Side Effect of Synthetic Human Parathyroid Hormone (hPTH) 1-34 Therapy in Hypoparathyroidism That May Increase Renal Morbidity. **Journal of bone and mineral research**, Nova York, v. 33, n. 10, p. 1741-1747, 2018.

GAFNI, R. I.; COLLINS, M. T. Hypoparathyroidism. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 380, n. 18, p. 1738-1747, 2019.

GARCIA-ROCA, R. *et al.* Simultaneous living donor kidney and parathyroid allograft transplantation: first case report and review of literature. **Transplantation**, Baltimore, v. 100, n. 6, p. 1318-1321, 2016.

GONCU, B. *et al.* Graft survival effect of HLA-A allele matching parathyroid allograft transplantation. **Journal of investigative medicine**, Thorofare, v. 69, n. 3, p. 785-788, 2021.

GROTH, C. G. *et al.* Survival of a homologous parathyroid implant in an immunosuppressed patient. **Lancet**, Londres, v. 1, n. 7812, p. 1082-1085, 1973.

HASSE, C. *et al.* Parathyroid allograft transplantation without immunosuppression. **Lancet**, Londres, v. 350, n. 9087, p. 1296-1297, 1997.

HERMOSILLO-SANDOVAL, J. M. *et al.* Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up. **Cirugía y cirujanos**, Cidade do México, v. 83, n. 3, p. 188-192, 2015.

JOLETTE, J. *et al.* Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. **Toxicologic pathology**, Newark, v. 34, n. 7, p. 929-940, 2006.

KDIGO, Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 9 (Suppl 3), p.1-155, 2009.

KHAN, A. A. *et al.* PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 107, n. 1, p.372-385, 2022.

MAEDA, S. S. *et al.* Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 61, n. 1, 2018.

MANNSTADT, M. *et al.* Hypoparathyroidism. **Nature reviews. Disease primers**, Londres, v. 3, p. 17055, 2017.

MERION, R. M. *et al.* The survival benefit of liver transplantation. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 5, n. 2, p. 307-313, 2005.

MITCHELL, D. M. *et al.* Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 97, n. 12, p. 4507-4514, 2012.

MONTGOMERY, R. A., *et al.* HLA in transplantation. **Nature reviews. Nephrology**, Londres, v. 14, n. 9, p. 558-570, 2018.

NATPARA [package insert]. Bedminster, NJ, **NPS Pharmaceuticals, Inc**, jul. 2015.

NAWROT, I. *et al.* Allogeneic transplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. **Transplantation**, Baltimore, v. 83, n. 6, p. 734-740, 2007.

O'LEARY, J. G. *et al.* The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 14, n. 4, p. 779-872, 2014.

PALERMO, A. *et al.* PTH(1–34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2-Year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 103, n. 1, p. 271-280, 2018.

PARAMESWARAN, R. *et al.* Parathyroid allotransplantation to treat post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A review of case studies. **The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland**, Edimburgo, v. 19, n. 3, p. 183-192, 2021.

POWERS, J. *et al.* Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. **Journal of bone and mineral research**, Nova York, v. 28, p. 2570-2576, 2013.

PRUINELLI, L. *et al.* Predictors of Liver Transplant Patient Survival. **Progress in transplantation**, Aliso Viejo, v. 27, n. 1, p. 98-196, 2017.

RUBIN, M. R. *et al.* Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): a Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 7, p. 2742-2750, 2016.

SHLOMO, M. *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2019.

SHOBACK, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 359, p. 391–403, 2008.

TABACCO, G. *et al.* Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 104, n. 7, p. 2748-2756, 2019.

TAY, Y. D. *et al.* Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 104, n. 11, p. 5601-5610, 2019.

TORREGROSA, N. M. *et al.* Definitive treatment for persistent hypoparathyroidism in a kidney transplant patient: parathyroid allotransplantation. **Thyroid**, Nova York, v. 15, n. 11, p. 1299-3022, 2005.

VAHLE, J. L. *et al.* Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. **Toxicologic pathology**, Newark, v. 30, n. 3, p. 312-321, 2002.

VALLANT, N. *et al.* Simultaneous Kidney and Parathyroid Transplantation in the Management of Genetic Hypoparathyroidism in a Child. **Transplantation direct**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 1284, 2022.

WILHELM, S. M. *et al.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. **JAMA Surgery**, Chicago, v. 151, n. 10, p. 959-968, 2016.

WINER, K. K. *et al.* Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 88, n. 9, p. 4214-4220, 2003.

YUCESAN, E. *et al.* Fresh Tissue Parathyroid Allotransplantation With Short-Term Immunosuppression: One Year Follow-Up. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 31, n. 11, 2017.

YUCESAN, E. *et al.* Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation. **Immunobiology**, Stuttgart, v. 224, n. 4, p. 485-489, 2019.

ZHANG, J. L. H. *et al.* Parathyroid Allotransplantation: A Systematic Review. **Medical sciences**, Basel, v. 10, n. 1, 2022.

ANEXO A - PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO: IS PARATHYROID ALLOTRANSPLANTATION A VIABLE OPTION IN THE TREATMENT OF PERMANENT HYPOPARATHYROIDISM? A REVIEW OF THE LITERATURE

Publicado na Revista Endocrine - International Journal of Basic and Clinical Endocrinology (ISSN 1355-008X) - <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03292-5>

Autores: Daniel Duarte Gadelha, Wellington Alves Filho, Marjorie Azevedo Alves Brandão, Renan Magalhães Montenegro Júnior

Ano de publicação: 2022

Fator de impacto: 3.925

Qualis CAPES: A2



Is parathyroid allotransplantation a viable option in the treatment of permanent hypoparathyroidism? A review of the literature

Daniel Duarte Gadelha ¹ · Wellington Alves Filho ¹ · Marjorie Azevedo Jales Brandão ¹ · Renan Magalhães Montenegro Jr ¹

Received: 7 July 2022 / Accepted: 21 December 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Background The standard clinical treatment for hypoparathyroidism, replacement of calcium and vitamin metabolites (calcitriol), has been used for decades; however, evidence points to its inefficiency in acting on the pathophysiology of the disease, which may precipitate or aggravate conditions already related to hypoparathyroidism. Therapies based on recombinant human parathyroid hormone have emerged in recent years but still have low availability due to their high cost. Parathyroid allotransplantation (Pt-a) has been reported as a strategy for treating more severe cases.

Methods This narrative review highlights relevant aspects of conventional permanent hypoparathyroidism treatment and provides a comprehensive and critical review of the reports of applications of Pt-a, especially those carried out in recent years. Particular focus is placed on the following key points: parathyroid immunogenicity, immunosuppression regimens (short-term or chronic), techniques to reduce the expression of immunogenic molecules, follow-up time, and reductions in calcium and vitamin D supplementation.

Conclusion Pt-a has been considered a safe and relatively low-cost therapy and is believed to have the potential to cure the disease, in addition to treating symptoms. However, there is considerable heterogeneity in treatment protocols; therefore, more studies are required to improve the standardization of the procedure and thus improve the consistency of outcomes.

Keywords Allograft · Hypocalcemia · Hypoparathyroidism · Tissue transplant

Introduction

Hypoparathyroidism is a disorder characterized by deficient or inappropriately low parathyroid hormone (PTH) secretion, leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia. Anterior neck surgery is the most common cause of acquired hypoparathyroidism and is responsible for approximately 75% of cases. The second most common cause is the autoimmune involvement of parathyroid glands, which may or may not be associated with other hormonal deficiencies. Other rare causes include genetic diseases and infiltrative destruction of the glands by deposits of iron or copper, or tumor metastasis [1–3].

Postsurgical hypoparathyroidism is classified as either transient (duration <6 months) or permanent (PH) (duration >6 months). Oral replacement of calcium and active vitamin

D (calcitriol) in high doses has been the standard treatment for permanent cases of hypoparathyroidism. However, this approach may favor the emergence of undesirable complications such as hypercalciuria, renal stones, renal calcinosis, impaired renal function, and ectopic calcifications. It can also lead to significant fluctuations in serum calcium levels, worsening symptoms and thus reducing quality of life [2, 3]. PTH therapy has been used in poorly controlled cases with frequent success [4–9] but is an expensive therapy and requires indefinite use. In addition, osteosarcoma risk has been reported in rats [10, 11], and although such a link has not been demonstrated in humans, PTH therapy continues to be used extensively in osteoporosis therapy [12, 13].

Parathyroid autotransplantation is performed in selected cases of cervical surgery to reduce the likelihood of PH. Subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation are the most commonly used surgical techniques and there is no performance difference between them [12, 14, 15]. Autotransplantation may be immediate, if there is intraoperative evidence of unviable parathyroid glands requiring fresh tissue autotransplantation

✉ Daniel Duarte Gadelha
 dgdgadelha@yahoo.com.br

¹ Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil

to an alternative location, or may be delayed, if patients are at high risk of progressing to PH meaning parathyroid tissue storage and cryopreservation is required. In cases of delayed autotransplantation, the procedure is only performed after biochemical evidence of PH has been obtained [14]. Chronic hyperparathyroidism leads to changes in parathyroid cell functionality due to decreases in calcium and vitamin D receptor density. This can affect their responsiveness to serum calcium fluctuations and compromise PTH secretion. Adequate autonomic graft reinnervation appears to be another important factor influencing the function of autotransplanted parathyroid tissue [16].

Parathyroid allotransplantation (Pt-a) is an alternative treatment option when cryopreserved parathyroid tissue is not available for grafting [17]. Though this technique has existed for many years, it is rarely used due to concerns regarding the requirement for immunosuppressant drugs and their potential risks.

PubMed was queried for published articles using the search terms allotransplantation, parathyroid, and hypoparathyroidism to identify studies evaluating Pt-a for the treatment of hypoparathyroidism. The articles were chosen according to the following criteria:

1. Description of recipient(s): age and gender, post-surgical or congenital PH, severity of symptoms (i.e., paraesthesia, muscle cramps, weakness, seizures, tetany, and reduction in quality of life);
2. Description of donor(s): age and gender, living or deceased donor, healthy or who have secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease;
3. Preparation of parathyroid tissue: cultured, micro/macroencapsulated, cryopreserved, or fresh tissue;
4. Implant site: forearm, deltoid muscle, rectus muscle, femoral artery, omentum surface, or iliac fossa;
5. Immunosuppression: when it is reported, it must be clearly described (drug regimen, doses, and time);
6. Graft function: serum levels of PTH and calcium, calcium and calcitriol requirements after transplantation;
7. Follow-up time.

The articles were only chosen if all the items above were well described. The Pt-a approach is divided into procedures either using or not using immunosuppressive drugs. This feature can be considered one of the greatest ethical issues that limit the application of the procedure.

Clinical treatment of PH: would it be the best option?

In general, hormone replacement is considered the best treatment option for hormonal deficiencies; the treatment of

hypothyroidism, for example, is achieved by replacing levothyroxine, and insulin (strictly insulin analogs) is the cornerstone of type 1 diabetes therapy, either by multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion. Other treatment options also exist; islet or pancreas transplant may be considered in selected cases, such as severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, extreme glycemic lability, or major fear and maladaptive behavior (problematic hypoglycemia) [18, 19]. However, the same reasoning cannot be applied to parathyroid hormone deficiency and so standard PH treatment consists of replacing calcium and vitamin D in high doses [1, 20].

PH affects several organs and systems due to chronic hypocalcemia and chronic hyperphosphatemia, leading to a number of secondary symptoms. These include basal ganglia calcification, cataracts, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, reduced quality of life, increased incidence of neuropsychiatric disorders, reduced bone remodeling, and possibly increased risk of infections and cardiovascular disease. The required dose of calcium and vitamin D supplements (preferably vitamin D analogs, such as calcitriol) is highly variable. Some patients experience relief of symptoms at relatively low doses, while others require remarkably high supplementation to see the same effects. In the most severe cases, continuous intravenous calcium replacement is necessary.

A key point to consider is that standard treatment does not correct the disturbance of PTH secretion deficiency; the phosphaturic effect of PTH remains compromised. Further, the use of active vitamin D metabolites may aggravate hyperphosphatemia by increasing intestinal phosphorus absorption. Hypercalciuria can also develop due to excessive calcium replacement and the absence of the effect of PTH on renal calcium reabsorption. The increase in the calcium-phosphorus product may precipitate the deposition of calcium phosphate, which can aggravate kidney disorders and contribute to impaired renal function [1, 2, 20].

In light of the challenges associated with the standard supplementation treatment of PH, research began focusing on developing a treatment for PH that better targets the physiology of the disease. In recent years, several therapies based on recombinant human parathyroid hormone (rhPTH) have started being developed. Some studies have reported, to variable degrees, that this treatment may lead to a reduction or even suspension of calcium and vitamin D replacement and reduction of urinary calcium excretion, the calcium-phosphorus product, and serum phosphate levels [4, 7, 9, 21, 22], as well as producing an overall improvement in quality of life [6, 8].

Treatment with rhPTH 1–84 for 6 years in 33 subjects with hypoparathyroidism was found to significantly reduce calcium and vitamin D requirements by 53 and 67%, respectively. Urinary calcium excretion also dropped

significantly. However, the fall in serum phosphate levels was not sustained until the sixth year. Regarding the side effects of this treatment, musculoskeletal symptoms were most commonly reported. Hypocalcemia was the most frequent serious adverse event (SAE), occurring a total of 5 times in 3 patients over the course of the treatment [7]. Similar results were reported for 24 hypoparathyroid subjects who received rhPTH 1–84 therapy for 8 years. In this study, calcium and vitamin D supplementation decreased by 57 and 76%, respectively, and there was an average 38% reduction in urinary calcium excretion. Adverse events (AEs) were rare, including those of both hypercalcemia and hypocalcemia, and renal function remained stable [22]. Therefore, the long-term safety and efficacy of rhPTH 1–84 in hypoparathyroidism have been demonstrated.

A comparison between rhPTH 1–34 and conventional supplementation therapy (with calcium and calcitriol) in 27 patients with hypoparathyroidism has been evaluated [9]. During 3 years of follow-up, urinary calcium excretion normalized in the rhPTH 1–34 group but remained high in those in the conventional treatment group. AEs were similar in both treatment schemes. Neuromuscular complaints were common, including cramping, numbness, and tingling. Only one subject in the rhPTH group, who had previously suffered from nephrocalcinosis, developed nephrolithiasis. No bone cancer was described. Another study investigated the use of twice-daily rhPTH 1–34 treatment (20 µg subcutaneous injection) in a cohort of 42 hypoparathyroidism subjects [6]. Serum calcium levels increased and serum phosphorus levels decreased for 2 years, despite a reduction in calcium and vitamin D supplementation. Serum alkaline phosphatase and calcium excretion were higher than the baseline levels. Three patients had to discontinue rhPTH 1–34, two due to complaints of myalgia and one as a result of developing gastrointestinal disease. All these symptoms disappeared after rhPTH discontinuation. No SAEs were reported. Overall, quality of life improved significantly. Therefore rhPTH 1–34 has also been shown to be safe and effective.

rhPTH cost-effectiveness has also been compared with the usual hypoparathyroidism management [23]. In this study, rhPTH was found to show only slightly more effectiveness and minimal quality of life improvement than standard supplementation. The authors, therefore, concluded that rhPTH use is not cost-effective. Nonetheless, it should be considered to treat patients who have not reached satisfactory control of PH under standard treatment regimens. Other papers designed to evaluate this are missing.

A study of 31 patients with hypoparathyroidism treated with rhPTH 1–34 for 5 years reported a reduction in urinary calcium and citrate excretion and an increase in the urinary calcium/citrate (Uca/Ucit) ratio [21]. Developing or worsening nephrocalcinosis and nephrolithiasis, which were

observed in 16 subjects (52%), may be related to absolute or relative hypocitraturia caused by the treatment.

TransCon PTH is a long-acting prodrug, administered once daily, which releases active PTH upon exposure to physiologic conditions. A recent randomized trial evaluated the use of TransCon PTH in adults with hypoparathyroidism for 26 weeks [24]. At the end of the study, 91% of patients were no longer dependent on conventional therapy. Most subjects achieved normal levels of serum calcium, serum phosphate, and urinary calcium, as well as normal serum calcium-phosphate products. Quality of life also improved. Although 5 SAEs were documented, none were attributed to TransCon PTH. The most frequent AEs were headache, nausea, fatigue, and hypertension.

rhPTH 1–84 was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2015 and the European Medicines Agency (EMA) in 2017 for the treatment of refractory hypoparathyroidism. rhPTH 1–34 has been approved for the treatment of osteoporosis for 2 years but is not yet approved for hypoparathyroidism. Both carry a black box warning of a risk of osteosarcoma [20]. Nevertheless, the main obstacle to rhPTH use seems to be its cost, which poses a much greater challenge than concerns about its safety.

Parathyroid immunogenicity

The Major Histocompatibility Complex (MHC) family of genes encodes Human Leucocyte Antigens (HLAs), which are molecules expressed on the surface of cells that play roles in activating the immune response against foreign pathogens and in tumor immune surveillance. MHC polymorphisms have been directly implicated in graft rejection following transplants. For instance, HLA mismatching is considered a risk factor for acute rejection in kidney transplant recipients. The greater the HLA mismatch between donor and recipient, the greater the likelihood of graft failure. Therefore, the combination of improvements in HLA typing techniques, HLA antibody screening, and crossmatch testing has allowed better results for transplants [25].

Investigation of the expression of MHC molecules is also of importance for improving the success rate of Pt-a procedures. Human endocrine cells, in general, present low expression of MHC class I and II molecules. Normal parathyroid cells weakly express MHC class I antigens and express practically no MHC class II antigens [26, 27]. The induction of the expression of MHC class I and II molecules was studied in the parathyroid cells of normal and abnormal tissue (the latter from either adenomatous or hyperplastic tissue) [28]. An increase in MHC class I and II expression was observed only in the abnormal cells, leading the authors of this study to conclude that the use of healthy cells would be preferred when performing Pt-a.

Although parathyroid cells themselves are considered to have low immunogenicity, about 50% of an endocrine organ is composed of immunogenic non-endocrine tissue. These so-called “passenger cells,” endothelial cells, lymphocytes, fibroblasts, and macrophages, strongly express HLA class II antigens and are implicated in parathyroid graft rejection [17, 29].

Immunological rejection of parathyroid tissue has also been reported in animal studies, in which immunosuppression played a crucial role in allograft survival [30–32]. Chronic immunosuppression seems to be necessary since the results of short-term immunosuppression showed a rapid loss of graft function [30, 31].

Parathyroid allotransplantation: would it be a viable option?

The feasibility of performing a transplant remains based on the likelihood of its benefit outweighing the risks of continued development of the underlying disease, and in many cases this balance favors transplantation. The risk of death of kidney transplant recipients is less than half that of those on dialysis programs [25]. Merrion et al. reported that patients on the waiting list for liver transplantation had an overall reduction in mortality risk of about 79% following liver transplantation from a deceased donor [33]. Survival rates after liver transplantation vary from 79.5 to 84.6% in the first year and from 65 to 79.1% five years post-transplantation.

The introduction and improvement of immunosuppression regimens have reduced allograft rejection rates, though they still carry risks of complications including increased susceptibility to cancer and infections [34]. Therefore, substantial efforts have been made to reduce both allograft rejection rates and immunosuppression complications. In some transplant modalities (e.g., kidney and liver transplants), the risks related to surgery, postoperative care, and chronic immunosuppression are vastly outweighed by the benefits of the transplant. Thus, transplantation has become increasingly established as an effective and safe treatment for patients with severe organ failure. However, for the reasons discussed below, the same cost-benefit balance cannot be applied to parathyroid allotransplantation.

PH is not an immediately life-threatening condition and a standard treatment is already well-established, albeit with many efficacy and safety limitations in the long term. This raises the question of how to justify patients’ exposure to the risks related to the Pt-a procedure, particularly relating to immunosuppression. However, the limitations of the standard treatment have motivated studies evaluating the safety and effectiveness of Pt-a. Therefore, some strategies to mitigate the risks associated with transplantation have

been developed and show potential for therapeutic success in treating PH.

The candidate for Pt-a

The best candidate for Pt-a is usually a patient with hypoparathyroidism that has not been successfully controlled with standard treatments, despite high doses of calcium and vitamin D supplementation, and who displays prominent symptoms such as cramps, numbness, refractory hypocalcemia, or episodes of tetany leading to frequent hospitalizations. In other words, it is the patient that is refractory to the conventional treatment. As rhPTH is rarely available, Pt-a could be considered an alternative treatment option. Pt-a may also be considered in cases where, during surgical procedures (e.g., thyroid cancer surgery), the parathyroids are difficult to spare.

Parathyroid allotransplantation without immunosuppressive therapy

Several strategies have been developed that would make Pt-a feasible without immunosuppression. In general, they are based on two principles:

1. Development of a mechanical barrier blocking the interaction of the host’s immune system with the allograft.
2. Reduced expression of MHC molecules.

The strategies utilizing the principles discussed here are *cell encapsulation*, *cultured parathyroid cells*, and *cryo-preserved parathyroid cells*. In most cases, a combination of techniques is employed [35–38].

Cell encapsulation is a procedure that allows the immobilization of cells within a semipermeable membrane that protects them from both mechanical stress and the host’s immune system while enabling the bidirectional diffusion of nutrients, hormones, oxygen, and waste. This strategy has been used to perform Pt-a without immunosuppression and MHC or ABO matching [35, 38, 39].

Microcapsules are formed by the incorporation of cells into spheroids containing natural or synthetic polymers. Macroencapsulation follows the same principles but may contain larger tissue volumes and the resulting macrocapsules have the advantage of being retrievable. However, they are associated with greater diffusion distances and the formation of a “dead space,” which may reduce their effectiveness [40]. Various factors have been reported to potentially interfere with the effectiveness of cell encapsulation, such as capsule geometry, biomaterials, and surface

topography. Different encapsulation processes enable different properties, such as size, permeability, mechanical resistance, and protection against the host's immune system. For example, when making microspheres, sodium alginate, a derivative of sea algae, is the most used component [41].

This technique was chosen to treat severe post-surgical PH in a 44-year-old woman [35]. She displayed prominent symptoms of hypocalcemia despite receiving high doses of calcium and calcitriol oral replacement and continuous intravenous calcium. Due to the serious situation, it was decided to perform Pt-a with microencapsulated tissue of cryopreserved parathyroid cells. After approximately 20 months, the patient's intravenous calcium replacement was suspended and oral calcium supplementation was maintained at one-third of the dose used before transplantation. From month 21 post-transplantation, PTH levels started to fall resulting in a new intravenous catheter being implanted to resume intravenous calcium replacement.

In another case, microencapsulated parathyroid tissue with an ultrapur form of alginate was implanted in a 37-year-old woman with post-surgical PH [38]. The donor was a 29-year-old man with parathyroid hyperplasia due to chronic kidney disease. The spheroid capsules were implanted on the omentum surface by a laparoscopic approach. Ten days post-transplant, calcium and calcitriol supplements were discontinued. PTH levels increased markedly and serum calcium levels remained stable throughout one year of follow-up. The omental implant requires a more invasive procedure compared to other transplant sites, using laparoscopic surgery under general anesthesia. The authors of this study justified this choice by claiming various advantages with respect to graft survival including the presence of two mesothelial sheets, abundance in blood and lymphatic vessels, a large surface area, and protection from high pressure and mechanical trauma.

Cultured parathyroid cells are used to reduce the expression of MHC molecules on parathyroid cells, allowing better graft survival without immunosuppressive therapy [42]. This is achieved by the elimination of cells that strongly express HLA class II molecules, the so-called "passenger cells" (i.e., lymphocytes, granulocytes, and macrophages), and endothelial cells [17]. Cryopreservation also attenuates the immunogenicity of parathyroid tissue by reducing the expression area of HLA molecules [43].

Nawrot et al. [29] reported an allotransplantation of cultured parathyroid cells from 20 patients who underwent parathyroidectomy due to secondary and tertiary hyperparathyroidism into 85 patients with post-surgical hypoparathyroidism, with a total of 116 allotransplantations documented. The cell culturing procedure includes a series of steps that must be followed to obtain parathyroid cells with preserved endocrine function (PTH secretion) and which do not express MHC molecules to any degree:

1. Parathyroidectomy with isolation of donor parathyroid glands
2. Separation of connective tissue, fatty tissue, blood vessels, and gland capsule
3. Histological assessment of parathyroid tissue
4. Cultivation in an appropriate culture medium
5. Determination of PTH levels in the supernatant
6. Cell phenotype determination using immunohistochemical methods with monoclonal antibodies (anti-CD3, -CD4, -CD8, -CD22, -CD31, -CD68, -HLA type I and II)
7. Cryogenic storage of cell populations with higher PTH secretion
8. Thawing and determination of cell viability programme according to the date of allotransplantation.

The cells with higher levels of PTH supernatant and greater viability were chosen to be implanted. The mean graft survival was only 6.35 months, and in approximately 55% of the cases, allografts preserved their endocrine function for more than 2 months.

Table 1 lists some studies that exemplify Pt-a without immunosuppression.

Parathyroid allotransplantation with immunosuppressive therapy

Several studies have described chronic immunosuppression as a procedure that does not add risks related to Pt-a in cases where the strategy is or would be used regardless. This is the case in simultaneous parathyroid-kidney allotransplant, in which the graft kidney itself requires chronic immunosuppression. Thus, the burden of immunosuppression could not be attributed to the parathyroid graft alone [43–47]. Further, as described above, the benefits of kidney transplantation are generally regarded as outweighing the risks associated with chronic immunosuppression.

Simultaneous parathyroid-kidney transplantation was performed on a female patient with a severe form of PH [44]. She experienced end-stage renal failure due to cystic kidney disease, which she had suffered from since the age of five. She developed PH after a total parathyroidectomy and subsequently became dependent on calcium and vitamin D supplementation. After the failure of two kidney grafts and two parathyroid autografts, she underwent simultaneous parathyroid-kidney transplantation from a deceased donor. As a result of this successful procedure, calcium and vitamin D supplementation was discontinued after being required for more than 20 years.

The first case of living-donor kidney and single parathyroid gland transplantation simultaneously using a minimally invasive robotic surgical technique to remove donor

Table 1 P₁-a without immunosuppressive therapy

Study	Recipient(s)	Donor(s)	Technique	Results
Hasse [36]	2 patients with severe post-surgical PH.	A patient with parathyroid hyperplasia due to secondary hyperparathyroidism. ABO compatible. HLA-mismatched.	Cultured microencapsulated parathyroid tissue. Implant: brachioradial muscle of the non-dominant forearm. Material/matrix: Sodium alginate	Calcium and vitamin D replacement therapy reduced by half daily. Follow-up: 12 weeks.
Nawrot [29]	85 patients with post-surgical hypoparathyroidism. (mean age: 46 years)	20 patients undergoing parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism.	116 allotransplantations from cultured parathyroid cells. Implant: nondominant forearm.	Follow-up: up to 53 months. Mean allograft survival: 6.35 months 55% preserved endocrine function for longer than 2 months.
Cabané [35]	A 44-year-old female patient with severe post-surgical PH.	2 non-compatible patients with hyperparathyroidism secondary to CKD.	Microencapsulated cryopreserved parathyroid tissue. Implant: right forearm. Material/matrix: Sodium alginate.	Follow up: 21 months. First 20 months: suspension of intravenous calcium replacement and reduction of oral calcium supplementation to one-third of the dose prior to transplantation
Khryshchanovich [37]	A 39-year-old woman with severe post-surgical PH.	A 27-year-old man with parathyroid hyperplasia owing to CKD, non-compatible ABO and HLA.	Macroencapsulated cryopreserved parathyroid tissue. Implant: lumen of the deep femoral artery. Material/matrix: Polyvinylidene difluoride.	Follow up: 3 months. Increased PTH levels, reduced phosphorus levels. Suspension of intravenous calcium replacement and maintenance of oral calcium supplementation with half the dose prior to transplantation.
Yucesan [38]	A 37-year-old Rh(+) female with post-surgical PH.	A 29-year-old Rh(-) male with parathyroid hyperplasia owing to CKD. ABO compatible. T and B crossmatch tests.	Microencapsulated cryopreserved parathyroid cells. Implant: omentum surface by laparoscopic approach. Material/matrix: Ultrapur form of alginate.	Follow up: 1 year. Calcium and calcitriol supplementation discontinued 10 days after transplantation. Increase in PTH levels.

PH permanent hypoparathyroidism, HLA Human Leucocyte Antigen, CKD chronic kidney disease, PTH parathyroid hormone

organs was reported in a patient with congenital hypoparathyroidism [45]. After 9 months, an increase in PTH levels was observed and the patient received a residual 2 g of calcium supplementation per day.

In another case, short-term immunosuppression (two days of methylprednisolone administration) and HLA-A allele matching applied to Pt-a were described. As a result of this combination, the recipient experienced a reduction in calcium and vitamin D supplements to one-third of the initial dose [48].

Recently, simultaneous kidney and parathyroid transplantation were reported in an 11-year-old girl with genetic hypoparathyroidism [47]. The donor was her father. After twelve months, PTH levels and calcium were stable (32 ng/L and 2,24 mmol/L, respectively), which means that only low doses of calcium and cholecalciferol supplements were required.

The first report of Pt-a with chronic immunosuppression in the absence of a simultaneous transplant (non-transplant patient) was described in a female patient with postsurgical PH [49]. After the failure of conventional therapy, with calcium and vitamin D supplementation and a weak response to rhPTH 1–84, transplantation was deemed an attractive treatment option. The donor was an ABO-compatible brother. The immunosuppression scheme chosen was the same as that often used in kidney transplantation. After approximately 3 years, the patient maintained adequate serum levels of calcium and PTH, without administration of rhPTH or supplementation of calcium and vitamin D. The authors suggest that Pt-a be considered even in non-transplant patients. In the same year, a study was published describing the transplantation of a new, simplified parathyroid culture combined with immunosuppression for a short period (10 days). Ten women with PH underwent Pt-a with cells obtained from five patients with parathyroid hyperplasia due to chronic renal failure. After an average follow-up of one year, allograft function was observed in 70% of cases [50]. Similarly, other cases of Pt-a with short-term immunosuppression were reported by the same group in non-transplant patients [51–53].

Table 2 lists some recent studies in which Pt-a was performed with immunosuppression protocols, whether permanent or not.

Methodological heterogeneity in parathyroid allotransplantation protocols

Studies involving Pt-a generally involve patients with difficult-to-manage hypoparathyroidism. However, there can be substantial heterogeneity in their methodological aspects.

Considering, for example, only the studies in which immunosuppressive therapy was used, there are significant

differences in the choice of drugs used, their respective doses, and the treatment time (ranging from a few days to chronic use), among other factors. Some of these differences are considered below.

Preparation of parathyroid tissue

Differences likely exist between fresh parathyroid tissue and manipulated tissue (either by encapsulation, culture, or cryopreservation) with respect to their use in transplantation. For example, the freeze-thaw process can compromise cell viability, and culture can cause the death of parathyroid tissue [29, 54–56]. These properties would be preserved in the fresh tissue, though it carries the drawback of being more susceptible to immune rejection by the host. Fresh tissue also requires less equipment and is technically easy to execute [51].

Immune compatibility

No validated protocols exist for determining immune compatibility. Different degrees of HLA match are described in different loci, which means that no definitive conclusions can be drawn. Yucesan et al. reported Pt-a in four recipients who all received tissue from the same donor [53]. Before transplantation, HLA typing, Panel Reactive Antibody (PRA), and crossmatch tests were performed. Conflicting results were observed. Following transplantation, one recipient experienced continued, stable graft function despite having tested positive for HLA class II after 4 years. Conversely, another recipient developed graft dysfunction and, therefore, continued medications for the first year after Pt-a despite being negative for PRA. Similarly, successful HLA-A allele and Pt-a matching has been conducted, suggesting that the immunologic compatibility seems to increase graft survival; however, even in this case, the authors recognized the lack of validated protocols for determining this immunologic compatibility [48].

Implant site

Several graft-implantation sites are reported. Some of them are described as “immunologically privileged,” such as the kidney capsule, the anterior chamber of the eye, the cerebral ventricle, and the deep femoral artery [17, 35, 37, 57, 58], though each shows different levels of success. The forearm has characteristics that favor graft survival: a rich vascular network capable of supplying oxygen and nutrients, easy access and monitoring, and evaluation through ultrasound [59]. The deltoid muscle is also often chosen as it allows minimally invasive procedures [51]. Yucesan et al. performed the implantation of the parathyroid graft in the greater omentum, claiming some advantages including two mesothelial sheets, a wide surface area, a rich network of

Table 2 Pt-a with immunosuppressive therapy

Study	Recipient(s)	Donor(s)	Immunosuppression	Technique	Results
Tonegrova [46]	A 38-year-old kidney transplant male.	A 40-year-old male with CKD and secondary hyperparathyroidism. ABO compatible. HLA typing.	Tapering doses of methylprednisolone. No variation in the doses of Imuneel or Tacrolimus.	Implant: left forearm muscle.	Follow up: 2 years. Calcium and vitamin D supplementation up to 3 months after transplantation and normalization of serum PTH levels.
Chapelle [44]	A 32-year-old woman with CKD.	A brain-dead individual. HLA-B and HLA-DR compatible.	Tapering doses of prednisolone, mycophenolate mofetil, and cyclosporine.	Simultaneous KPA. Implant: brachioradial muscle.	Follow up: 1 year. Discontinuation of vitamin D and calcium supplements.
Flechler [43]	A 36-year-old immunosuppressed kidney transplant male.	A 40-year-old male who was waiting for a deceased donor's kidney.	Tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisone.	Cryopreserved parathyroid cells. Implant: brachioradialis muscle in the left forearm.	Follow up: 11 months. New implant from the same donor after 3 months. Normalization of calcium and PTH levels.
Sandoval [59]	5 women with iatrogenic PH (thyroid gland surgery).	Patients with primary hyperparathyroidism. HLA typing, blood group, and Rh factor	Tapering doses of corticosteroids and cyclosporine, lasting 6 months.	Immediate implantation: non-dominant forearm.	Remaining supplementation: calcium carbonate 1.5 g/d. Gradual increase in serum PTH levels and reduction in the dose of calcium supplementation.
Garcia-Roca [45]	A 23-year-old white female with end-stage renal disease due to nephrocalcinosis secondary to congenital absence of parathyroid glands.	Healthy sister (25-year-old). HLA-haploidentical and ABO compatible. Flow-cytometric crossmatch negative.	Methylprednisolone and basiliximab induction therapy. Maintenance regimen: mycophenolic acid and tacrolimus.	Simultaneous kidney and single parathyroid gland transplant in the right iliac fossa.	Follow up: 9 months. First month post-transplant: normalization of serum calcium and phosphorus. Residual replacement of 2 g of oral calcium a day.
Ayvan [50]	10 women with PH. ABO/Rh determination.	5 patients with parathyroid hyperplasia due to CKD. ABO/Rh determination (not matched in 6/10).	Methylprednisolone IV (3 days) followed by oral prednisolone 5 mg/day for 7 days.	Cell cryopreservation and cultivation. Implant: left deltoid muscle.	Follow up: 1 year (9–15 months). Allograft function: 7 patients. dysfunction: 3 patients.
Agbia [49]	A 32-year-old female with intractable persistent hypocalcemia after neck surgery for papillary thyroid cancer. ABO determination.	A 31-year-old healthy brother.	Based on the regimen for kidney transplantation. 1) Prednisolone and basiliximab IV + oral tacrolimus. 2) Oral prednisolone maintenance dose of 2.5 mg/day.	Immediate implant: left forearm brachioradialis muscle.	Follow up: 3 years. Normalization of PTH and calcium levels. Cessation therapy with PTH (1–84). Discontinuation of calcium and vitamin D supplements.
Yucesan [51]	Two 39 years-old females with postsurgical PH. HLA typing.	A 32-year-old female and a 36-year-old male with CKD. HLA typing.	IV methylprednisolone: 250 mg 1 h before Pt-a; 125 mg on post-Pt-a day 1; 60 mg on post-Pt-a day 2.	Immediate implant: left deltoid muscle.	Follow up: 1 year. Cessation of calcium and calcitriol requirements. Case 1: week 1 post-transplantation.

Table 2 (continued)

Study	Recipient(s)	Donor(s)	Immunosuppression	Technique	Results
<i>Aysan</i> [52]	A 47-year-old woman with postsurgical PH. Dependency of IV calcium replacement.	Cryopreserved parathyroid cells from one donor. ABO compatible. Crossmatch tests.	followed by oral prednisolone 5 mg/day for 7 days. Oral methylprednisolone (20 mg) for one month.	Cryopreserved parathyroid cells. Implant: left deltoid muscle.	Case 2: 1 month post-transplantation. Cessation of calcium replacement after 10 weeks. Patient discharged after 12 weeks with 2000 mg of calcium ionized/day.
<i>Yucesan</i> [53]	4 women with postsurgical PH. ABO/Rh determination. HLA typing, PRA tests.	A 44-year-old male with parathyroid hyperplasia secondary to CKD. ABO/Rh determination. HLA typing. de novo DSA.	IV methylprednisolone: 250 mg 1 h before Pt-a 125 mg on post-Pt-a day 1 60 mg on post-Pt-a day 2	Cryopreserved parathyroid cells. Implant: left deltoid muscle.	Follow up: 4 years. 1 patient started using calcium and calcitriol supplementation after 3 years.
<i>Goncu</i> [48]	A recipient with severe postsurgical PH. PRA test.	A donor with parathyroid hyperplasia secondary to CKD. ABO/Rh compatible. Crossmatch tests. HLA-A allele match.	IV methylprednisolone: 250 mg 1 day before Pt-a and 125 mg 1 h before Pt-a	Cryopreserved and cultured parathyroid cells. Implant: omentum surface by laparoscopic access.	Follow up: about 1 year. Supplementation reduction to a one-third dose: Oral calcium: 1000 mg/day 800 IU/day Cholecalciferol: 800 IU/day Calcitriol: 0.5 µg/day
<i>Vallani</i> [47]	An 11-year-old girl with congenital PH. ABO determination. HLA typing.	43-year-old father. HLA typing (mismatch 0-1-1).	Basiliximab (days 0 and 4) Tacrolimus Mycophenolate mofetil Prednisolone (early steroid withdrawal)	Implant: exposed rectus muscle.	Follow up: 1 year. DSA not detected. Normalization of PTH and calcium levels. Remaining daily supplements: Calcium 1 g and cholecalciferol 2440 units.

CKD Chronic Kidney Disease, HLA Human Leucocyte Antigen, PTH parathyroid hormone, KPA Kidney-Parathyroid Allotransplantation, PH permanent hypoparathyroidism, IV Intravenous, PRA Panel Reactive Antibody, DSA Donor Specific Antibodies, Pt-a Parathyroid allotransplantation

blood and lymph vessels, and protection against high pressure and trauma [38].

Graft function

The success of the graft is generally described as an increase in PTH and calcium levels concomitantly with a reduction in calcium and vitamin D supplementation, which may reach total suspension. Goncu et al. reported an important reduction in calcium and vitamin D supplementation despite the absence of a PTH increase [48]. The time scales used to determine both PTH and calcium levels are quite heterogeneous, with no uniformity between the studies. Based on the collection of blood samples after the inflation of an armlet on the graft-bearing arm, the Casanova test is cited sporadically to determine the function of the graft [46, 49]. Imaging exams (scintigraphy or echography) are cited as another strategy for this purpose [46, 49, 59]. A systematic review of Pt-a emphasized this problem, leading the authors to define their own transplant success criteria [60].

Follow-up time

The follow-up time is quite heterogeneous, ranging from a few months to longer periods of 2, 3, and up to 4 years [46, 49, 53].

Adverse effects

Potential adverse events related to Pt-a are not mentioned in the studies reviewed, whether related to the procedure itself (local pain, bleeding) or immunosuppression (infections, leukopenia, or malignancies). Graft-versus-host disease was also not described.

Table 3 shows a summary of treatment modalities for Pt-a.

Conclusions

PH is a chronic disease whose standard treatment is still far from correcting calcium physiology and may even contribute to its complications. Quality of life is also severely impaired in patients suffering from this disease.

Therapies based on rhPTH have demonstrated good results by reducing calcium and calcitriol requirements and improving quality of life. However, their high cost makes them inaccessible to many people with PH.

Pt-a has been increasingly reported as an alternative treatment option in more severe cases, especially when rhPTH is not available.

However, Pt-a does not have a set of validated protocols to be followed and there is high heterogeneity in the procedures followed in different reports of this treatment.

Table 3 Advantages and disadvantages of permanent hypoparathyroidism treatment modalities

Treatment Modality	Advantages	Disadvantages
Calcium and vitamin D	Well-known standard treatment. Wide availability.	
rhPTH	Correction of the underlying pathophysiological disorder – deficient PTH secretion. Reduction or suspension of calcium and vitamin D replacement. Quality of life improvement.	It does not act in the pathophysiology of PH - deficient PTH secretion. May require high doses to maintain calcium and symptom relief. Hyperphosphatemia and hypercalcemia may worsen or may precipitate kidney disease (nephrolithiasis, nephrocalcinosis). Concerns about long-term safety of use (osteosarcoma) – not described in humans. Approved only for refractory cases. Cost-effectiveness seems to be unfavorable.
Parathyroid allotransplantation	Correction of the underlying pathophysiological disorder: deficient PTH secretion. Viable option for severe cases. Procedures successfully performed using techniques that do not require immunosuppression (encapsulation, cultured and cryopreserved parathyroid cells). HLA compatibility and use of crossmatch tests are described with good results. Fresh parathyroid tissue implantation techniques are easy to perform and have low cost. Evolution of immunosuppression in other transplant modalities may facilitate low doses in Pt-a. Potentially curative therapy.	Still experimental therapy. Doubtful for mild and moderate cases. No immediate threat to life and the existence of a “standard” treatment can be an obstacle to its execution. Few studies, small number of participants, limited evidence. Immunosuppression as an ethical concern.
		PH permanent hypoparathyroidism, PTH parathyroid hormone, rhPTH recombinant human parathyroid hormone, HLA Human Leucocyte Antigen, Pt-a parathyroid allotransplantation, rhPTH recombinant human PTH

Additionally, the potential need for immunosuppression means Pt-a may carry an additional ethical concern. Long-term follow-up is scarce, and so at present, Pt-a should be considered only in difficult-to-manage cases of PH. More studies are warranted to assure the feasibility and long-term efficacy of this treatment of PH, as well as to establish reliable, validated protocols.

Author contributions All authors contributed to the study's conception. Material preparation was performed by D.D.G. The first draft of the manuscript was written by D.D.G. and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

References

1. M.L. Brandi, J.P. Bilezikian, D. Shoback, R. Bouillon, B.L. Clarke, R.V. Thakker et al. Management of Hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**(6), 2273–83 (2016). <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907>
2. B.L. Clarke, E.M. Brown, M.T. Collins, H. Jüppner, P. Lakatos, M.A. Levine et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**(6), 2284–99 (2016). <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3908>
3. M. Mannstadt, J.P. Bilezikian, R.V. Thakker, F.M. Hannan, B.L. Clarke, L. Rejnmark et al. Hypoparathyroidism. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **5**(3), 17080 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.80>. Erratum for: *Nat Rev Dis Primers*. **31**, 3:17055 (2017).
4. B.L. Clarke, T.J. Vokes, J.P. Bilezikian, D.M. Shoback, H. Lagast, M. Mannstadt, Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine* **55**(1), 273–282 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1141-0>
5. N.E. Cusano, M.R. Rubin, J.P. Bilezikian, Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best. Pr. Res Clin. Endocrinol. Metab.* **29**(1), 47–55 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.09.001>
6. A. Palermo, A. Santonati, G. Tabacco, D. Bosco, A. Spada, C. Pedone et al. PTH(1-34) for Surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**(1), 271–280 (2018). <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555>
7. M.R. Rubin, N.E. Cusano, W.W. Fan, Y. Delgado, C. Zhang, A.G. Costa et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**(7), 2742–50 (2016). <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135>
8. G. Tabacco, Y.D. Tay, N.E. Cusano, J. Williams, B. Omeragic, R. Majeed et al. Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) throughout 8 years of therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**(7), 2748–2756 (2019). <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02430>
9. K.K. Winer, C.W. Ko, J.C. Reynolds, K. Dowdy, M. Keil, D. Peterson et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**(9), 4214–20 (2003). <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021736>
10. J.L. Vahle, M. Sato, G.G. Long, J.K. Young, F.C. Francis, J.A. Engelhardt et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol. Pathol.* **30**(3), 312–21 (2002). <https://doi.org/10.1080/01926230252929882>
11. J. Jollette, C.E. Wilker, S.Y. Smith, N. Doyle, J.F. Hardisty, A.J. Metcalfe et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol. Pathol.* **34**(7), 929–40 (2006). <https://doi.org/10.1080/01926230601072301>
12. R. Mihai, R.V. Thakker, Management of Endocrine Disease: Postsurgical hypoparathyroidism: current treatments and future prospects for parathyroid allotransplantation. *Eur. J. Endocrinol.* **184**(5), R165–R175 (2021). <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1367>
13. G. Marcucci, G. Della Pepa, M.L. Brandi. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin. Drug Saf.* **16**(5), 617–625 (2017). <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1311322>
14. J.M. Moffett, J. Suliburk, Parathyroid autotransplantation. *Endocr. Pr.* **17**(Suppl 1), 83–9 (2011). <https://doi.org/10.4158/EP10377.RA>
15. W.L. Lau, Y. Obi, K. Kalantar-Zadeh, Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **13**(6), 952–961 (2018). <https://doi.org/10.2215/CJN.10390917>
16. P. Dreyer, M.N. Ohe, L.M. Santos, I.S. Kunii, R.O. Santos, A.B. Carvalho et al. Parathyroid responsiveness during hypocalcemia after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism. *J. Bras. Nefrol.* **38**(2), 183–90 (2016). <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160027>
17. M. Barczyński, F. Gołkowski, I. Nawrot, Parathyroid transplantation in thyroid surgery. *Gland Surg.* **6**(5), 530–536 (2017). <https://doi.org/10.21037/gs.2017.06.07>
18. M.R. Rickels, R.P. Robertson, Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions. *Endocr. Rev.* **40**(2), 631–668 (2019). <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
19. P. Choudhary, M.R. Rickels, P.A. Senior, M.C. Vantghem, P. Maffi, T.W. Kay et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* **38**(6), 1016–29 (2015). <https://doi.org/10.2337/dc15-0090>
20. R.I. Gafni, M.T. Collins, Hypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* **380**(18), 1738–1747 (2019). <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800213>
21. R.I. Gafni, C.B. Langman, L.C. Guthrie, B.A. Brillante, R. James, N.A. Yovetich et al. Hypocitraturia is an untoward side effect of synthetic human parathyroid hormone (hPTH) 1-34 therapy in hypoparathyroidism that may increase renal morbidity. *J. Bone Min. Res.* **33**(10), 1741–1747 (2018). <https://doi.org/10.1002/jbmr.3480>. Epub 22 (2018). Erratum in: *J Bone Miner Res.* **37**(4), 818 (2022)
22. Y.D. Tay, G. Tabacco, N.E. Cusano, J. Williams, B. Omeragic, R. Majeed et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **104**(11), 5601–5610 (2019). <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00893>
23. K.H. Chomsky-Higgins, H.M. Rochefort, C.D. Seib, J.E. Gosnell, W.T. Shen, Q.Y. Duh et al. Recombinant parathyroid hormone versus usual care: do the outcomes justify the cost? *World J. Surg.* **42**(2), 431–436 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4248-4>
24. A.A. Khan, L. Rejnmark, M. Rubin, P. Schwarz, T. Vokes, B. Clarke et al. PaTH forward: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial of TransCon PTH in adult hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **107**(1), e372–e385 (2022). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577>
25. Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the care of

- kidney transplant recipients. *Am. J. Transpl.* **9**(Suppl 3), S1–155 (2009). <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x>
26. A.S. Daar, S.V. Fuggle, J.W. Fabre, A. Ting, P.J. Morris, The detailed distribution of HLA-A, B, C antigens in normal human organs. *Transplantation* **38**(3), 287–92 (1984). <https://doi.org/10.1097/00007890-198409000-00018>
 27. A.S. Daar, S.V. Fuggle, J.W. Fabre, A. Ting, P.J. Morris, The detailed distribution of MHC Class II antigens in normal human organs. *Transplantation* **38**(3), 293–8 (1984). <https://doi.org/10.1097/00007890-198409000-00019>
 28. G. Bjerneroth, C. Juhlin, J. Rastad, G. Akerström, L. Klareskog, MHC class I and II antigen expression on parathyroid cells and prospects for their allogeneic transplantation. *Transplantation* **56**(3), 717–21 (1993). <https://doi.org/10.1097/00007890-199309000-00040>
 29. I. Nawrot, B. Woźniewicz, T. Tolloczko, A. Sawicki, A. Górski, W. Chudziński et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation* **83**(6), 734–40 (2007). <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000258601.17505.9d>
 30. M. Friedman, Factors influencing parathyroid allotransplantation in rats. *Laryngoscope* **96**(9 Pt 2 Suppl 39), 1–16 (1986). <https://doi.org/10.1288/00005537-198609001-00001>
 31. S. Timm, C. Otto, D. Begrich, B. Illert, W. Hamelmann, K. Ulrichs et al. Short-term immunosuppression after rat parathyroid allotransplantation. *Microsurgery* **23**(5), 503–7 (2003). <https://doi.org/10.1002/micr.10165>
 32. S.A. Wells Jr, J.F. Burdick, B.G. Hattler, C. Christiansen, H.M. Pettigrew, M. Abe et al. The allografted parathyroid gland: evaluation of function in the immunosuppressed host. *Ann. Surg.* **180**(6), 805–13 (1974). <https://doi.org/10.1097/00000658-197412000-00001>
 33. R.M. Merion, D.E. Schaubel, D.M. Dykstra, R.B. Freeman, F.K. Port, R.A. Wolfe, The survival benefit of liver transplantation. *Am. J. Transpl.* **5**(2), 307–13 (2005). <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00703.x>
 34. L. Pruinelli, K.A. Monsen, C.R. Gross, D.M. Radosevich, G.J. Simon, B.L. Westra, Predictors of Liver Transplant Patient Survival. *Prog. Transpl.* **27**(1), 98–106 (2017). <https://doi.org/10.1177/1526924816680099>
 35. P. Cabané, P. Gac, J. Amat, P. Pineda, R. Rossi, R. Caviedes et al. Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. *Transpl. Proc.* **41**(9), 3879–83 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.211>
 36. C. Hasse, G. Klöck, A. Schlosser, U. Zimmermann, M. Rothmund, Parathyroid allotransplantation without immunosuppression. *Lancet* **350**(9087), 1296–7 (1997). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62473-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62473-7)
 37. V. Khryshchanovich, Y. Ghoussein, Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report. *Ann. Saudi Med.* **36**(2), 143–7 (2016). <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2016.21.3.1130>
 38. E. Yucesan, H. Basoglu, B. Goncu, F. Akbas, Y.E. Ersoy, E. Aysan, Microencapsulated parathyroid allotransplantation in the omental tissue. *Artif. Organs* **43**(10), 1022–1027 (2019). <https://doi.org/10.1111/aor.13475>
 39. A. Murua, A. Portero, G. Orive, R.M. Hernández, M. de Castro, J.L. Pedraz, Cell microencapsulation technology: towards clinical application. *J. Control Rel.* **132**(2), 76–83 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.08.010>
 40. K.E. Smith, R.C. Johnson, K.K. Papas, Update on cellular encapsulation. *Xenotransplantation* **25**(5), e12399 (2018). <https://doi.org/10.1111/xen.12399>
 41. P.C. Toledo, R.L. Rossi, P. Caviedes, Microencapsulation of parathyroid cells for the treatment of hypoparathyroidism. *Methods Mol. Biol.* **1479**, 357–363 (2017). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6364-5_27
 42. K. Tsuji, S. Fuchinoue, K. Kai, T. Kawase, K. Kitajima, T. Sawada et al. Culture of human parathyroid cells for transplantation. *Transpl. Proc.* **31**(7), 2697 (1999). [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(99\)00529-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(99)00529-1)
 43. S.M. Flechner, E. Berber, M. Askar, B. Stephany, A. Agarwal, M. Milas, Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. *Am. J. Transpl.* **10**(9), 2061–5 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03234.x>
 44. T. Chappelle, K. Meuris, G. Roeyen, K. De Greef, G. Van Beeumen, J.L. Bosmans et al. Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. *Transpl. Proc.* **41**(2), 599–600 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.026>
 45. R. García-Roca, S. García-Aroz, I.G. Tzvetanov, P.C. Giulianotti, M. Campara, J. Oberholzer et al. Simultaneous living donor kidney and parathyroid allotransplantation: first case report and review of literature. *Transplantation* **100**(6), 1318–21 (2016). <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001042>
 46. N.M. Torregrosa, J.M. Rodríguez, S. Llorente, M.D. Balsalobre, A. Rios, L. Jimeno et al. Definitive treatment for persistent hypoparathyroidism in a kidney transplant patient: parathyroid allotransplantation. *Thyroid* **15**(11), 1299–302 (2005). <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1299>
 47. N. Vallant, M.D. Sinha, M. Cheung, N. Ware, H. Jones, J. Buck et al. Simultaneous kidney and parathyroid transplantation in the management of genetic hypoparathyroidism in a child. *Transpl. Direct* **8**(4), e1284 (2022). <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001284>
 48. B. Goncu, H. Salepcioglu Kaya, E. Yucesan, Y.E. Ersoy, A. Akcakaya, Graft survival effect of HLA-A allele matching parathyroid allotransplantation. *J. Investig. Med* **69**(3), 785–788 (2021). <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001648>
 49. A. Agha, M.N. Scherer, C. Moser, T. Karrasch, C. Girlich, F. Eder et al. Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a non-transplant recipient – three year results: a case report. *BMC Surg.* **16**(1), 51 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0165-y>
 50. E. Aysan, B. Altug, C. Ercan, C. Kesgin Toka, U.O. Idiz, M. Muslumanoglu, Parathyroid allotransplant with a new technique: a prospective clinical trial. *Exp. Clin. Transpl.* **14**(4), 431–5 (2016). <https://doi.org/10.6002/ect.2014.0294>
 51. E. Yucesan, B. Goncu, H. Basoglu, N. Ozten Kandas, Y.E. Ersoy, F. Akbas, et al. Fresh tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: 1-year follow-up. *Clin. Transpl.* **31**(11) (2017). <https://doi.org/10.1111/ctr.13086>
 52. E. Aysan, E. Yucesan, U.O. Idiz, B. Goncu, Discharging a patient treated with parathyroid allotransplantation after having been hospitalized for 3.5 years with permanent hypoparathyroidism: a case report. *Transpl. Proc.* **51**(9), 3186–3188 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.036>
 53. E. Yucesan, B. Goncu, B. Ozdemir, O. Idiz, Y.E. Ersoy, E. Aysan, Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation. *Immunobiology* **224**(4), 485–489 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.05.007>
 54. E. Aysan, U. Kilic, O. Gok, B. Altug, C. Ercan, C. Kesgin Toka et al. Parathyroid allotransplant for persistent hypocalcaemia: a new technique involving short-term culture. *Exp. Clin. Transpl.* **14**(2), 238–41 (2016). <https://doi.org/10.6002/ect.2014.0110>
 55. I. Can, E. Aysan, E. Yucesan, M. Sayitoglu, U. Ozbek, M. Ercivan et al. Parathyroid allotransplantation in rabbits without cultivation. *Int J. Clin. Exp. Med.* **7**(1), 280–4 (2014)
 56. M.A. Guerrero, D.B. Evans, J.E. Lee, R. Bao, A. Bereket, S. Gantela et al. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: when

- is continued storage versus disposal indicated? *World J. Surg.* **32**(5), 836–9 (2008). <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9437-0>
57. T. Tolloczko, B. Wozniwicz, A. Sawicki, A. Górski, Allo-transplantation of cultured human parathyroid cells: present status and perspectives. *Transpl. Proc.* **29**(1-2), 998–1000 (1997). [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(96\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(96)00342-9)
58. C.Z. Yao, J. Ishizuka, C.M. Townsend Jr, J.C. Thompson, Successful intracerebroventricular allotransplantation of parathyroid tissue in rats without immunosuppression. *Transplantation* **55**(2), 251–3 (1993). <https://doi.org/10.1097/00007890-199302000-00003>
59. J.M. Hermosillo-Sandoval, K.L. Leonher-Rueza, J.A. Jiménez-Gómez, C. Fuentes-Orozco, A. González-Ojeda, L.R. Ramírez-González. Alotrasplante de paratiroides: seguimiento a 2 años [Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up]. *Cir. Cir.* **83**(3), 188–92 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.002>
60. J.L.H. Zhang, N.M. Appelman-Dijkstra, A. Schepers, Parathyroid allotransplantation: a systematic review. *Med. Sci.* **10**(1), 19 (2022). <https://doi.org/10.3390/medsci10010019>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

**ANEXO B - PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO: LIVING-DONOR FRESH
PARATHYROID TISSUE ALLOTRANSPLANTATION AS TREATMENT FOR
PERMANENT HYPOPARATHYROIDISM: CASE REPORT**

Publicado na Revista de Medicina da UFC (ISSN 2447-6595)

Autores: Daniel Duarte Gadelha, Wellington Alves Filho, Marjorie Azevedo Alves Brandão, Claudia Maria Costa de Oliveira, Catarina Brasil d'Alva, Virgínia Oliveira Fernandes, Renan Magalhães Montenegro Júnior

Ano de publicação: 2021

Qualis CAPES: B3

CASE REPORT

Living-donor fresh parathyroid tissue allotransplantation as treatment for permanent hypoparathyroidism: case report

Alotransplante de tecido paratireoideano fresco de doador vivo como tratamento do hipoparatiroidismo permanente: relato de caso

Daniel Duarte Gadelha¹, Wellington Alves Filho¹, Marjorie Azevedo Jales Brandão¹, Claudia Maria Costa de Oliveira¹, Catarina Brasil d'Alva¹, Virginia Oliveira Fernandes¹, Renan Magalhaes Montenegro Junior¹.

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Unidade de Pesquisa Clínica (CH-UFC/EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: the standard hypoparathyroidism treatment consists of replacing calcium and active vitamin D (calcitriol), but it does not correct the underlying abnormality, parathyroid hormone (PTH) deficiency. Both the disease and its treatment are responsible for many morbidities that affect multiple organs and systems. Therefore, parathyroid allotransplantation has been described as an alternative treatment option, especially in refractory cases. **Objectives:** to verify if parathyroid allotransplantation is effective as a treatment for permanent hypoparathyroidism. **Methodology:** fresh parathyroid tissue was obtained from a 36-year-old male with a past medical history of hyperparathyroidism secondary to end-stage renal disease and immediately implanted in the recipient's non-dominant forearm, a 57-year-old female with refractory hypoparathyroidism, despite high doses of calcium and calcitriol replacement. Corticosteroid immunosuppression was performed for 10 days. **Results:** the allograft showed no evidence of functionality eleven months after transplant. The procedure was considered safe. **Conclusion:** more studies are required to validate this technique and improve its results.

Keywords: Allograft. Hypoparathyroidism. Tissue transplant. Parathyroid.

RESUMO

Introdução: o tratamento padrão do hipoparatiroidismo consiste na reposição de cálcio e vitamina D ativa (calcitriol), mas não corrige a anormalidade de base: a deficiência de paratormônio (PTH). Tanto a doença quanto o seu tratamento são responsáveis por diversas morbidades que afetam múltiplos órgãos e sistemas. O alotransplante de paratireoide tem sido descrito como uma alternativa de tratamento, especialmente em casos refratários. **Objetivo:** verificar se o alotransplante de paratireoide é efetivo como tratamento do hipoparatiroidismo permanente. **Metodologia:** tecido paratireoideano fresco foi obtido de um doador de 36 anos do sexo masculino, portador de hiperparatiroidismo secundário a insuficiência renal crônica terminal e imediatamente implantado no antebraço não dominante da receptora, uma mulher de 57 anos com controle inadequado da doença, apesar de reposição de altas doses de cálcio e de calcitriol. Imunossupressão com corticosteroides foi realizada por 10 dias. **Resultado:** o aloenxerto não mostrou evidência de funcionalidade onze meses após o transplante. O procedimento foi considerado bastante seguro. **Conclusão:** mais estudos são necessários para validar esta técnica e melhorar seus resultados.

Palavras-chave: Aloenxerto. Hipoparatiroidismo. Transplantes de tecidos. Paratireoide.

Corresponding author: Daniel Duarte Gadelha, Rua Eliseu Oriá, 1653, José de Alencar, Fortaleza, Ceará. CEP: 60.830-035. Telefone: +55 85 99692-1252. E-mail: ddgadelha@yahoo.com.br

Conflict of interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 28 Oct 2021; Revised: 03 Nov 2021; Accepted: 08 Nov 2021.

BACKGROUND

Hypoparathyroidism is a disease characterized by PTH deficiency or absent production, leading to hypocalcemia and hyperphosphatemia. About 75% of cases occur after anterior cervical surgery. Autoimmune involvement of parathyroid glands is the second most common etiology. When the duration of hypoparathyroidism is greater than six months, it is called permanent.¹

The disease is related to morbidities directly related to hypocalcemia and/or hyperphosphatemia or indirectly associated with its treatment, either by insufficient or excessive replacement of calcium and/or calcitriol. Multiple systems can be affected: renal (nephrolithiasis, nephrocalcinosis, chronic kidney disease), central nervous system (convulsions, calcifications), neuropsychiatric (anxiety, depression, reduced quality of life), peripheral nervous system (tetany, paresthesias, muscle cramp), respiratory (laryngospasm), cardiovascular (arrhythmias) and ophthalmological (cataracts).¹⁻³

The standard treatment consists of replacing calcium and active vitamin D (calcitriol), but it does not correct the underlying abnormality: PTH deficiency. Therefore, new therapies based on the PTH molecule (recombinant human PTH - rhPTH) have been described in recent years, with good results, but it has a high cost and is not available on a large scale.⁴⁻⁶ In addition, long-term studies are needed to ensure their safety. Both PTH (1-34) and PTH (1-84) carry a black-box warning of a risk of osteosarcoma.⁴

Parathyroid allotransplantation has been reported with good results for the treatment of permanent hypoparathyroidism. Although it is still considered an emerging and alternative therapy, it is cited as more physiological. At the same time, it corrects the PTH production deficiency and as a real possibility of cure through the drastic reduction or even suspension of calcium and calcitriol replacement.⁶⁻²² In addition, it is a procedure with considerably lower costs than rhPTH,¹⁹ which can be interesting in countries with difficulty in financing more expensive therapies.

This article reports the first parathyroid allotransplantation performed in Brazil. We describe a case of living-donor parathyroid allotransplantation as a treatment for a 57-year-old woman with permanent post-surgical hypoparathyroidism.

CASE PRESENTATION

A 57-year-old female underwent total thyroidectomy in March 2019 due to papillary thyroid carcinoma. During the postoperative period, she presented prominent symptoms of hypocalcemia: adynamia, muscle spasms, continuous paresthesias in the hands and feet. Permanent hypoparathyroidism was confirmed, requiring high doses of calcium and calcitriol (3.6g/day of elemental calcium and 1.75µg/day of calcitriol) for symptom relief and treatment of hypocalcemia. Hospital admission was necessary on three occasions for intravenous calcium administration.

She also reported a significant reduction in quality of life due to the intensity of the symptoms and the excessive number of pills she was taking. After the procedure has had approved by the Hospital Ethics Committee, the patient was invited to undergo parathyroid allotransplantation as an alternative to the standard treatment of hypoparathyroidism.

The donor was a 36-year-old male who needed to undergo parathyroidectomy due to hyperparathyroidism secondary to end-stage chronic kidney disease. He was ABO compatible (donor O + and recipient A +).

Both the recipient and the donor were screened for possible infectious diseases that could contraindicate the procedure: hepatitis B (HbsAg, total anti-Hbc), hepatitis C (anti-HVC), syphilis (VDRL), Chagas disease, human immunodeficiency virus (anti-HIV 1 and 2), cytomegalovirus (anti-CMV IgG and anti-CMV IgM) and toxoplasmosis (IgG and IgM). Additional screening for Human T-cell Lymphotropic Virus (anti-HTLV 1 and 2) was performed on the donor. Allotransplantation was performed on December 2, 2020.

SURGICAL PROCEDURE

The parathyroid was removed from the donor through an incision in the anterior cervical region. After careful dissection, isolation of one parathyroid and separation of fatty tissue, fibrotic capsule, and blood vessels was performed. A frozen section histologically confirmed non-neoplastic parathyroid tissue. Then, fresh parathyroid was divided into 45 small particles and immediately washed with isotonic saline solution, followed by its implantation under the fascia of the recipient's left forearm brachioradialis muscle (non-dominant arm) through a small incision of approximately three centimeters (3 cm). Figure 1 shows the steps for the parathyroid gland removal and its preparation for implantation in the recipient.

IMMUNOSUPPRESSION

The immunosuppression protocol chosen was adapted from studies by Yucesan et al.,^{11,13} consisting of methylprednisolone 250mg intravenous administration one hour before graft implantation, followed by a 125mg dose on the second day and 60mg on the third day. After that, oral prednisone 5 mg/day for seven days, completing ten days of immunosuppression.

Antiparasitic treatment was administered with Albendazole 400 mg/day for five days and Secnidazole 1g in a single dose before the procedure due to high doses of corticosteroids.

FOLLOW-UP

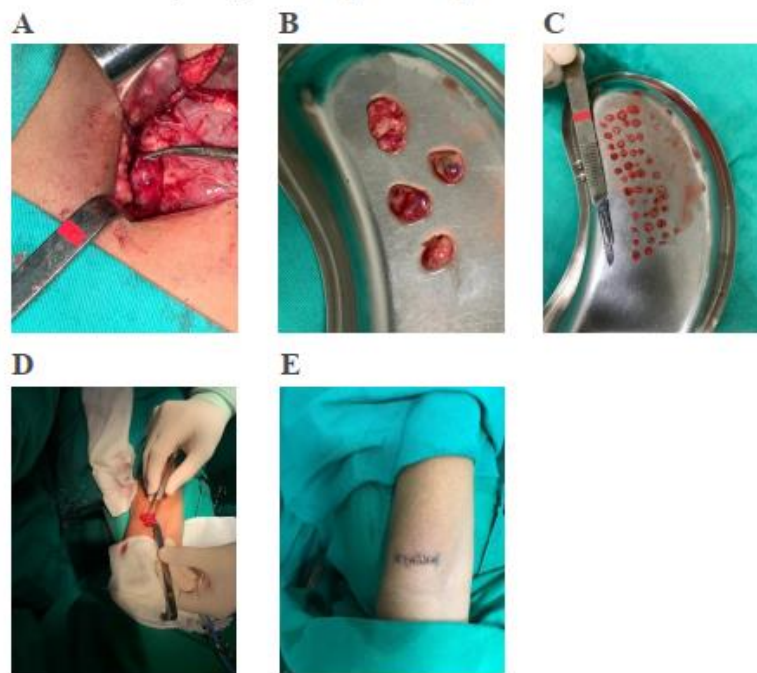
The study follow-up protocol consists of a collection of laboratory tests by peripheral puncture of the forearm vein on the first day after graft implantation and one and two weeks after, followed by new measures in one, two, three, six, nine, and twelve months after the procedure: PTH (ipsilateral and contralateral to determine its gradient), total calcium,

albumin, phosphorus, and magnesium as well as 24-hour urinary calcium collection at the exact time.

The procedure occurred without complications, and the patient was discharged after one hour. She did not experience

significant pain, bleeding, or infectious complications. However, five months after graft implantation, there was still no evidence of its functionality. PTH levels remained undetectable, and the patient persisted with the same need for calcium and calcitriol replacement.

Figure 1. Living-donor parathyroid gland allotransplantation. **A.** Donor: surgical identification and removal of parathyroid glands. **B.** Isolation of parathyroid glands after washing and removing surrounding tissues. **C.** Fragmentation of parathyroid tissue. **D.** Recipient: incision in the forearm and allograft implant. **E.** Completion of the procedure.



DISCUSSION

Parathyroid allotransplantation has been reported using different methodologies. Avoiding immune graft rejection is a crucial objective to be achieved, and the strategies described vary significantly. ABO and Human Leucocyte Antigens (HLA) compatibility are among them.^{11,13,15,16,19} Risks related to immunosuppression, such as susceptibility to infections and cancer, can be mitigated through techniques that hinder the immune recognition of the graft. They consist of encapsulated, cultured, and cryopreserved parathyroid tissue. Some studies that used them report good results without the need for immunosuppression.^{9,10,14,22,23} However, they are costly procedures and require well-trained staff.

On the other hand, advances in the management of immunosuppression in solid organ transplants (for example, in kidney and liver transplants) have enabled good safety with fewer adverse effects.²⁴ Some studies on parathyroid allotransplantation report the safety of immunosuppression, whether used in the short^{11-13,18,21} or long term.^{15-17,19,20} The protocol used in our case followed steps already described in

other studies, both about the choice of the donor and the surgical technique and graft implantation site. ABO compatibility was also performed to reduce the chance of graft rejection.

We could suggest a possible cause for non-functionality of the graft using short-term immunosuppression (ten days of corticosteroids) without HLA compatibility. However, it is not a hypothesis that can be affirmed since PTH levels have not increased until then, which may be due to structural factors and the blood supply of the graft.

CONCLUSION

This report demonstrated that parathyroid allotransplantation, as well as our immunosuppression protocol used, are safe procedures. Additionally, it showed that parathyroid allotransplantation might potentially provide a cure for permanent refractory hypoparathyroidism.

Since the fresh parathyroid tissue implanted in our patient did not show evidence of functionality, further studies are necessary to confirm the efficacy of this therapeutic strategy.

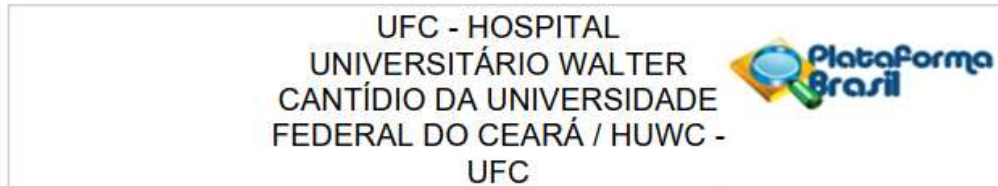
REFERENCES

- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284–99.
- Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hamman FM, Clarke BL, Reijnders L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273–83.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4214–20.
- Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, 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):2742–50.
- Clarke BL, Vokes TJ, Bilezikian JP, Shoback DM, Lagast H, Mannstadt M. Effects of parathyroid hormone rhPTH(1–84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. *Endocrine* [Internet]. 2017;55(1):273–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1141-0>
- Gafni RI, Langman CB, Guthrie LC, Brillante BA, James R, Yovetich NA, et al. Hypocitratemia Is an Untoward Side Effect of Synthetic Human Parathyroid Hormone (hPTH) 1-34 Therapy in Hypoparathyroidism That May Increase Renal Morbidity. *J Bone Miner Res*. 2018;33(10):1741–7.
- Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1738–47.
- Nawrot I, Woźniwicz B, Tolhoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: Clinical results. *Transplantation*. 2007;83(6):734–40.
- Cabané P, Gac P, Amat J, Pineda P, Rossi R, Caviedes R, et al. Allotransplant of Microencapsulated Parathyroid Tissue in Severe Postsurgical Hypoparathyroidism: A Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2009;41(9):3879–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.211>
- Yucesan E, Goncu B, Basoglu H, Ozten Kandas N, Ersoy YE, Akbas F, et al. Fresh tissue parathyroid allotransplantation with short-term immunosuppression: 1-year follow-up. *Clin Transplant* [Internet]. 2017 Nov;31(11):e13086. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ctr.13086>
- Aysan E, Yucesan E, Idiz UO, Goncu B. Discharging a Patient Treated With Parathyroid Allotransplantation After Having Been Hospitalized for 3.5 Years With Permanent Hypoparathyroidism: A Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2019;51(9):3186–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.036>
- Yucesan E, Goncu B, Ozdemir B, Idiz O, Ersoy YE, Aysan E. Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation. *Immunobiology* [Internet]. 2019;224(4):485–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.05.007>
- Yucesan E, Basoglu H, Goncu B, Akbas F, Ersoy YE, Aysan E. Microencapsulated parathyroid allotransplantation in the omental tissue. *Artif Organs*. 2019;43(10):1022–7.
- Torregrosa NM, Rodriguez JM, Llorente S, Balsalobre MD, Rios A, Jimeno L, et al. Definitive treatment for persistent hypoparathyroidism in a kidney transplant patient: Parathyroid allotransplantation. *Thyroid*. 2005;15(11):1299–302.
- Chapelle T, Meuris K, Roeyen G, De Greef K, Van Beeumen G, Bosmans JL, et al. Simultaneous Kidney-Parathyroid Allotransplantation From a Single Donor After 20 Years of Tetany: A Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2009;41(2):599–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.12.026>
- Flechner SM, Berber E, Askar M, Stephany B, Agarwal A, Milas M. Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2061–5.
- Hermosillo-Sandoval JM, Leonher-Rueza KL, Jiménez-Gómez JA, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A, Ramírez-González LR. Alotrasplante de paratiroides: seguimiento a 2 años. *Cir Cir* [Internet]. 2015 May;83(3):188–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009741115000602>
- García-Roca R, García-Aroz S, Tzvetanov IG, Giulianotti PC, Campara M, Oberholzer J, et al. Simultaneous Living Donor Kidney and Parathyroid Allotransplantation: First Case Report and Review of Literature. *Transplantation*. 2016;100(6):1318–21.
- Agha A, Scherer MN, Moser C, Karrasch T, Girlich C, Eder F, et al. Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient - Three year results: A case report. *BMC Surg* [Internet]. 2016;16(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12893-016-0165-y>
- Aysan E, Altug B, Ercan C, Toka C, Idiz UO, Mushumanoglu M. Parathyroid allotransplant with a new technique: A prospective clinical trial. *Exp Clin Transplant*. 2016;14(4):431–5.
- Khryshchanovich V, Ghoussein Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: Case report. *Ann Saudi Med*. 2016;36(2):143–7.
- Hasse C, Klöck G, Schlosser A, Zimmermann U, Rothmund M. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 1997 Nov;350(9087):1296–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605624737>
- Journal A. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):S1–155.

How to cite:

Gadelha DD, Alves W Filho, Brandão MA, Oliveira CM, d'Alva CB, Fernandes VO, et al. Living-donor fresh parathyroid tissue allotransplantation as treatment for permanent hypoparathyroidism: case report. *Rev Med UFC*. 2021;61(1):1-4.

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE PARATIREÓIDE DE DOADOR VIVO COMO TRATAMENTO DO HIPOPARATIREOIDISMO PÓS-CIRÚRGICO PERSISTENTE

Pesquisador: DANIEL DUARTE GADELHA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 26000219.2.0000.5045

Instituição Proponente: Hospital Universitário Walter Cantídio/ Universidade Federal do

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.857.828

Apresentação do Projeto:

Projeto de Pesquisa da RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia) do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. O presente estudo tem como objetivos avaliar a eficácia do transplante alogênico de paratireóide de doador cadáver em restaurar o metabolismo fisiológico do cálcio em pacientes com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente (com redução ou suspensão de terapias de reposição de cálcio e calcitriol), sem imunossupressão prévia, avaliar o impacto na qualidade de vida dos receptores e a segurança do esquema de imunossupressão. Metodologia: serão selecionados como receptores os pacientes com diagnóstico de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente, já em acompanhamento no ambulatório de doenças osteometabólicas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, que preencherem pelo menos 01 dos seguintes critérios: 1) controle inadequado da concentração de cálcio sérico e/ou dos sintomas de hipoparatiroidismo; 2) requerimento de suplementação oral de cálcio/calcitriol que excedam 2,5g de cálcio ou 1,0µg de calcitriol por dia para controle dos níveis séricos de cálcio ou dos sintomas relacionados ao hipoparatiroidismo; 3) complicações do hipoparatiroidismo, como nefrolitíase, nefrocalcinose, ou redução da taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI (TFG < 60mL/min); 4) Hiperfosfatemia refratária ao tratamento(fósforo sérico acima de 6mg/dL) e/ou produto cálcio-fósforo acima de 55mg²/dL²; 5) má

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142		CEP: 60.430-370
Bairro: RodolfoTeófilo		
UF: CE	Município: FORTALEZA	
Telefone: (85)3366-8589	Fax: (85)99267-4630	E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 3.857.828

absorção intestinal; 6) redução importante da qualidade de vida.

Seleção do doador: indivíduo com diagnóstico de morte encefálica, após consentimento familiar de doação de múltiplos órgãos. Cronograma: Nov/20-Out/21. Orçamento: 17.586,5 (projeto financiado pelo Edital Universal).

Objetivo da Pesquisa:

Geral: avaliar se o transplante alogênico de paratireoide de doador vivo e capaz de restaurar o metabolismo fisiológico do cálcio, refletindo-se na redução ou suspensão de terapias de reposição de cálcio e calcitriol.

Específico: Avaliar o impacto da terapia proposta na qualidade de vida dos receptores;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Os principais riscos identificados neste tipo de abordagem seriam possíveis reações relacionadas ao implante (dor, sangramento, infecção) e aquelas relacionadas ao uso de corticosteróides (muito embora o uso destes seja por tempo muito curto). O participante de pesquisa terá todo o apoio necessário para que sua segurança seja garantida, através de acesso direto ao telefone pessoal do pesquisador principal e demais componentes da equipe, incluindo o cirurgião envolvido, seja para esclarecimento de dúvidas, seja para relato de possíveis intercorrências clínicas ou efeitos adversos. Para o mesmo será garantida a pronta intervenção da equipe médica de suporte, incluindo a necessidade de internamento hospitalar no HUWC, caso seja necessário. Também será garantido o acesso a toda a equipe envolvida em nível ambulatorial. O paciente não arcará com nenhum custo relacionado a qualquer complicação (antibióticos, analgésicos ou procedimentos).

BENEFÍCIOS:

- 1) O hipoparatiroidismo persistente é uma condição clínica responsável por morbidades consideráveis e comprometimento da qualidade de vida, bem documentados na literatura;
- 2) O tratamento convencional do hipoparatiroidismo (reposição de cálcio e calcitriol em doses elevadas) frequentemente é ineficaz (permanência dos sintomas e da hipocalcemia), podendo também desmembrar-se como um "hipertreatmento" (hipercalcúria e hiperfosfatemia), levando a complicações renais, cardiovasculares, oculares, musculoesqueléticas e neuropsiquiátricas. Além

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 80.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 Fax: (85)99267-4830 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC



Continuação do Parecer: 3.857.828

disso, o mesmo tratamento tem sido relacionado a piora da qualidade de vida, em parte atribuída às múltiplas tomadas diárias de medicações, em parte devido à sua eficácia parcial;

3) O uso da molécula de PTH recombinante humano em casos refratários tem mostrado resultados parciais quanto ao controle da doença, não sendo também uma terapia de eficácia elevada.

4) O PTH (1-84) foi aprovado nos Estados Unidos para tratamento do hipoparatiroidismo persistente em 2015, mas é indisponível no Brasil. O PTH (1-34) é disponível no Brasil, porém aprovado somente para tratamento da osteoporose. Portanto, não há ainda no Brasil respaldo legal para tratamento da doença com o PTH recombinante humano;

5) Há evidência de que os custos relacionados à imunossupressão crônica sejam menores àqueles relacionados à terapia convencional, e consideravelmente menores àqueles relacionados a terapias baseadas na molécula de PTH recombinante humano;

6) A imunossupressão proposta neste Projeto consiste em um esquema simplificado, onde é utilizada somente uma classe de drogas (corticosteróides) com desmame rápido e de duração curta (somente 10 dias), reduzindo-se de forma significativa os riscos relacionados à mesma, em que os principais seriam: infecção, edema, elevação da pressão arterial e da glicemia. Também não serão utilizadas outras drogas classicamente empregadas em transplantes de órgãos sólidos, como tacrolimus, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil, sirolimus, entre outras. Tal estratégia tem mostrado sucesso em alguns trabalhos mais recentes [24,25].

7) As paratireóides apresentam perfil de imunogenicidade bastante favorável atribuído à baixíssima expressão de antígenos HLA classe II, classicamente responsáveis pelos casos de rejeição imunológica.

8) A técnica de implante do aloenxerto de paratireóides é bastante simples, consistindo em implante no músculo braquiorradial, sob anestesia local, que já é amplamente utilizada e consagrada no manejo de outras situações. Por exemplo: no tratamento cirúrgico do hiperparatiroidismo (paratiroidectomia), esta técnica permite realizar o autotransplante no músculo braquiorradial quando se observam paratireóides normais pouco vascularizadas, com o objetivo de preservação de sua função [29].

9) A taxa de complicações relacionadas ao enxerto é descrita como sendo bastante baixa nos diversos estudos mencionados neste Projeto. De fato, nenhuma complicação implicada diretamente com a técnica de implante foi descrita. Nos casos em que houve evidências de rejeição ou falha do enxerto, esta constatação deu-se através de parâmetros clínicos e laboratoriais

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3366-8589 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 3.857.828

(persistência de níveis inadequados de PTH, assim como persistência da hipocalcemia e seus sintomas, com necessidade de manutenção do tratamento convencional). Não foram observados sintomas locais, como dor significativa ou outros sinais inflamatórios, nem sintomas de acometimento sistêmico, o que pode ser explicado, em parte, pelo volume mínimo de tecido paratireoideano implantado (cerca de 1cm³), e pelo perfil imunogênico favorável acima citado. Trata-se, portanto, de procedimento de simples execução e baixíssimo risco de complicações [12,13,14,16,24,25];

10) As paratireóides para enxerto serão oriundas de um doador vivo no qual a paratireoidectomia já estaria indicada de qualquer forma (indivíduos portadores de hiperplasia de paratireóides devido a insuficiência renal crônica terminal), não consistindo em risco adicional para o doador decorrente de procedimentos específicos do estudo. Nem haverá mudança na técnica cirúrgica empregada para atender às necessidades desta pesquisa

11) Evidências de que o aloenxerto de paratireóides potencialmente restabelece de forma eficaz a homeostase do cálcio, com completa suspensão das terapias de reposição convencionais, ou redução significativa de suas doses, refletindo-se também na melhora da qualidade de vida dos pacientes transplantados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa interessante. O estudo propõe uma alternativa de tratamento do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente, com expectativas reais de melhora significativa da doença, refletindo-se também de forma positiva na qualidade de vida dos indivíduos tratados, além de redução dos custos com o atual tratamento baseado em altas doses de cálcio e de calcitriol. Os possíveis riscos estão relacionadas ao implante (dor, sangramento, infecção) e aquelas relacionadas ao uso de corticosteróides.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou:

- Termo de compromisso (prontuários)
- carta de encaminhamento ao CEP; - parecer do CEP anterior
- carta de esclarecimento ao CEP:
- autorização da chefia do setor
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (doador e receptor) - Orçamento
- cronograma

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 3.857.828

- declaracao de concordancia
- declaracao de fiel depositario
- curriculo dos pesquisadores
- Projeto detalhando para o CEP
- Folha de rosto

Recomendações:

Pesquisa exequível

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá apresentar relatório semestral a este CEP até o término desta pesquisa

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1460184.pdf	19/01/2020 16:27:16		Aceito
Outros	Autorizacao_Gerencia_de_Atencao_a_Saude.pdf	19/01/2020 16:26:03	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Autorizacao_transplante_renal_conflito_de_interesse.pdf	19/01/2020 16:22:10	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Hipopara_jan_2020.docx	19/01/2020 15:34:23	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Termo_compromisso_prontuarios.pdf	22/11/2019 12:14:55	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento_CEP.docx	22/11/2019 12:09:38	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_CEP_anterior.pdf	22/11/2019 12:08:33	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Carta_de_esclarecimento_ao_CEP.pdf	22/11/2019 12:08:14	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Autorizacao_chefia_setor.pdf	22/11/2019 12:06:36	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo,1142

Bairro: RodolfoTeófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 3.857.828

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_receptor_3.pdf	22/11/2019 12:04:36	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_receptor_2.pdf	22/11/2019 12:03:55	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_receptor_1.pdf	22/11/2019 12:02:57	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doador_2.pdf	22/11/2019 12:02:22	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doador_1.pdf	22/11/2019 12:01:43	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Orçamento	Orcamento_3.pdf	22/11/2019 12:00:57	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Orçamento	Orcamento_2.pdf	22/11/2019 12:00:23	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Orçamento	Orcamento_1.pdf	22/11/2019 11:59:41	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia_2.pdf	22/11/2019 11:56:42	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_concordancia_1.pdf	22/11/2019 11:48:12	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Cronograma	Cronograma_2.pdf	22/11/2019 11:46:53	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Cronograma	Cronograma_1.pdf	22/11/2019 11:44:42	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Fiel_Depositario.pdf	14/11/2019 18:09:22	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Wellington_Alves_Filho.pdf	14/11/2019 18:08:08	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Virginia_Oliveira_Fernandes.pdf	14/11/2019 18:07:45	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Paula_Frassinetti_Castelo_Branco_Camurca_Fernandes.pdf	14/11/2019 18:07:10	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Manuela_Montenegro_Dias_d e_Carvalho.pdf	14/11/2019 18:06:04	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Leyla_Castelo_Branco_Fern	14/11/2019	DANIEL DUARTE	Aceito

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-370

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8589

Fax: (85)99267-4630

E-mail: cephuwo@huwc.ufc.br

**UFC - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO WALTER
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -
UFC**



Continuação do Parecer: 3.857.828

Outros	andes_Marques.pdf	18:05:36	GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Claudia_Maria_Costa_de_Oliveira.pdf	14/11/2019 18:04:24	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Catarina_Brasil_d_Alva.pdf	14/11/2019 18:03:37	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Renan_Magalhaes_Montenegro_Junior.pdf	14/11/2019 18:02:55	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Curriculo_Daniel_Duarte_Gadelha.pdf	14/11/2019 18:01:49	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Outros	Autorizacao_chefia_endocrino.pdf	14/11/2019 17:58:19	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	14/11/2019 16:08:49	DANIEL DUARTE GADELHA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 27 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Maria Helane Costa Gurgel
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1142
Bairro: Rodolfo Teófilo CEP: 60.430-370
UF: CE Município: FORTALEZA
Telefone: (85)3368-8589 Fax: (85)99267-4630 E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br

**APÊNDICE A - ARTIGO 3 (SUBMETIDO): PARATHYROID
ALLOTRANSPLANTATION FOR SEVERE POST-SURGICAL
HYPOPARATHYROIDISM: A BRAZILIAN EXPERIENCE**

Submetido à *Endocrine - International Journal of Basic and Clinical Endocrinology (ISSN 1355-008X)* - número ENDO-D-23-00810

Autores: Daniel Duarte Gadelha, Wellington Alves Filho, Catarina Brasil d'Alva, Tainá Veras de Sandes-Freitas, Renan Magalhães Montenegro Júnior

Fator de impacto: 3.925

Qualis CAPES: A2

Parathyroid allotransplantation for severe post-surgical hypoparathyroidism: a Brazilian experience

Daniel Duarte Gadelha, Wellington Alves Filho, Catarina Brasil d'Alva, Tainá Veras de Sandes-Freitas, and Renan Magalhães Montenegro Júnior

ABSTRACT

Purpose: Parathyroid allotransplantation is an alternative therapy for refractory permanent hypoparathyroidism (PH). Herein, we present the cases of two women who developed severe PH after neck surgery for papillary thyroid cancer and underwent parathyroid allotransplantation. Despite taking high doses of calcium and calcitriol supplements, the patients experienced persistent and severe hypocalcemic symptoms.

Methods: Fresh parathyroid tissue was removed and prepared from two patients with hyperparathyroidism secondary to end-stage kidney disease, and implanted in the non-dominant forearm of the recipients. Donors and recipients were ABO-compatible, and immunological screening was performed only in Case 2 (HLA typing, Panel Reactive Antibody, and crossmatch tests). A short-term immunosuppressive regimen was adopted, which consists of three days of methylprednisolone followed by seven days of prednisone.

Results: In Case 1, oral supplementation decreased to half of the initial dose one month after transplantation and to one-fifth at the end of a 12-month follow-up period. In Case 2, intravenous calcium could be discontinued one week post-transplantation, and it was not required until six months after transplantation. Serum parathyroid hormone levels did not increase and remained mostly undetectable in both cases. In contrast, serum calcium levels increased significantly, and both patients experienced relief from hypocalcemic symptoms.

Conclusion: Parathyroid allotransplantation can be an effective and safe treatment for permanent PH, and should be considered in severe cases. Nevertheless, formal recommendations depend on additional studies and validated protocols.

Keywords: Allograft, Hypocalcemia, Hypoparathyroidism, Tissue transplant

INTRODUCTION

Hypoparathyroidism (HP) is a rare disease characterized by hypocalcemia and undetectable or inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH). Approximately 75% of cases is commonly caused by anterior neck surgery. Transient postsurgical PH is more common and refers to a condition where the PH lasts for less than six months. Conversely, if the condition persists for more than six months, it is termed chronic or permanent. Long-term disease is associated with multiples morbidities such as fatigue, muscle cramps, paresthesia, laryngospasm, seizures, intracerebral calcifications, depression, cognitive dysfunction, and renal stones/nephrocalcinosis (CLARKE *et al.*, 2016; BILEZIKIAN, 2020).

Conventional treatment for permanent PH consists of high-dose calcium and active vitamin D (calcitriol or an analogue). However, this approach does not correct the baseline pathophysiological disturbance caused by a deficiency in PTH secretion. Once the phosphaturic effect of PTH is compromised, hyperphosphatemia may be aggravated by vitamin D metabolites. Hypercalciuria can also occur due to excessive calcium replacement. These disorders increase the risk of developing or worsening renal calcifications (GAFNI; COLLINS, 2019).

Recombinant human PTH (rhPTH) has been shown to be a good option in severe cases (WINER *et al.*, 2003; CUSANO; RUBIN; BILEZIKIAN, 2015; RUBIN *et al.*, 2016; CLARKE *et al.*, 2017; PALERMO *et al.*, 2018; TAY *et al.*, 2019; KHAN *et al.*, 2022), but is not available for most patients because of its high cost. Parathyroid allotransplantation (Pt-a) has been increasingly reported as an alternative treatment option for difficult-to-manage PH.

In this study, we present two cases of Pt-a from living donors as a treatment for severe uncontrolled PH. To the best of our knowledge, this is the first procedure performed on Brazilian patients.

METHODS

Pre-operative evaluation

The local human ethics committee approved the study and written informed consent was obtained from all patients. Standardized local serological screening for kidney transplants was performed for this study. Both donors and recipients were screened for HIV, hepatitis B and C viruses, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, toxoplasmosis, Chagas disease, and venereal disease. Additional screening for HTLV was performed on donors. Recipients and donors had their ABO blood group determined.

Only case 2 underwent immunological assessment. Panel Reactive Antibody (PRA) test was performed by One-Lambda Luminex using flow cytometry method. Class I and II HLA antibodies were screened using a Mixed Kit. Positive samples were additionally tested for the specificity of antibodies against HLA-A, -B, -DR, and -DQ by sequence-specific oligonucleotide primed (SSO) PCR method using a Single Antigen Kit. Fluorescence intensity was determined using a Luminex3D analyzer and the data were analyzed using LABScan 3D software. Recipients were considered anti-HLA antibody positive when they had HLA antibodies with a median fluorescence intensity (MFI) > 1500. Furthermore, complement-dependent cytotoxicity crossmatch (CDC-XM) - auto-CDC-XM between recipients and donors was carried out.

Case 1

A 36-year-old female underwent neck surgery for papillary thyroid carcinoma in 2016. She rapidly developed severe HP with cramps, paresthesia, tetany, and fatigue. She had undergone emergency care several times because of hypocalcemic symptoms. Calcium carbonate and calcitriol tablets were prescribed; however, the patient reported abdominal pain and nausea. Calcium carbonate was changed to calcium citrate, and the patient experienced partial relief from the gastrointestinal symptoms. Nevertheless, high doses of oral calcium citrate (15 tablets/day – equivalent to 3 g of elemental calcium) and 03 tablets/day of calcitriol (0.75µg/day) was needed for disease control. Hydrochlorothiazide (25 mg/day) was administered to reduce the hypercalciuria. Subsequently, serum calcium levels ranged from 6.0–8.0 mg/dL and PTH levels remained undetectable. The patient continued to have hypocalcemic symptoms and her quality of life was significantly affected. The donor was a 47-year-old male who has been diagnosed with severe hyperparathyroidism due to dialytic end-stage renal disease (undetermined etiology). His preoperative serum intact PTH levels was 1555pg/mL. The patient was followed-up for 12 months.

Case 2

A 40-year-old female had severe HP after total thyroidectomy for papillary thyroid cancer treatment in 2008. She reported hypocalcemic symptoms immediately after surgery, including muscle cramps, diffuse paresthesia, and intense fatigue, which persisted even after hospital discharge. The patient's quality of life was considerably worsened. As in Case 1, the patient developed severe gastrointestinal intolerance to calcium carbonate tablets, which were replaced with calcium citrate. The maximum tolerated dose of calcium citrate tablets was 8 units/day (3.2g/day of elemental calcium) associated with 4 tablets/day of calcitriol (1.0µg/day). However, the serum calcium levels remained low (6.0–7.0 mg/dL) and the patient continued to suffer from persistent symptomatic episodes of hypocalcemia. Serum PTH levels ranged from 7.0–15pg/mL. Therefore, she often visited the emergency department for intravenous calcium administration. As she became dependent on intravenous calcium, she scheduled home calcium gluconate injections three times a week. Oral supplementation was stabilized at 4 tablets/day of calcium citrate (1.6g of elemental calcium) and 1.0µg/day of calcitriol. Despite the administration of intravenous calcium into her routine, the patient continued to complain of hypocalcemic symptoms. In 2017, bariatric surgery was performed to treat obesity. There were concerns about the possibility of worsening serum calcium control due to intestinal calcium malabsorption. Nonetheless, there were no significant changes in the clinical state, and the need for calcium and calcitriol supplementation remained the same. The donor was a 35-year-

old female with hyperparathyroidism due to hypertensive nephropathy. Her preoperative serum intact PTH level was 2209 pg/mL. The follow-up duration was six months.

Transplantation

The following steps below were applied in both cases: (1) Parathyroid excision was performed from the donor (three and a half parathyroid glands) via anterior cervical incision. (2) approximately 1cm³ of parathyroid tissue was reserved for grafting. To ensure optimal viability, the tissue was carefully dissected to remove any fat tissue, fibrotic capsules, and blood vessels. It was then fragmented into small pieces for further use. (3) An incision of approximately 3 cm was performed on the recipient's non-dominant forearm. Local anesthesia (xylocaine 1%) was administered to minimize discomfort. (4) Freshly prepared parathyroid tissue was immediately implanted under the fascia of the brachioradialis muscle. (5) The recipient remains under observation in the hospital for approximately 1 h.

Immunosuppression

Immunosuppression was performed as described previously [11]. Intravenous methylprednisolone was administered for three consecutive days at 250, 125, and 60 mg one hour before grafting, 24h and 48h after implant, respectively. Thereafter, oral prednisone (5 mg/day) was administered for 7 days, which resulted in immunosuppression for 10 days.

Antiparasitic treatment was administered to two recipients due to corticosteroid exposure, Albendazole (400 mg/day) was administered for five days and secnidazole (1g) as a single dose.

Graft function and follow-up

Serum levels of PTH, calcium, phosphorus, and albumin were measured on the first day post-transplantation and weekly in the first month after the procedure. Blood samples were collected at least monthly. Additional assessments, including worsening of symptoms or withdrawal of calcium/calcitriol tablets, were performed as often as necessary. Calcium and vitamin D supplementation were managed according to hypocalcemic symptoms and PTH/calcium levels.

Calcium levels were corrected by albumin according to the following formula: corrected calcium (mg/dL) = serum calcium + 0.8 (4.0 - serum albumin).

RESULTS

Serological screening was negative for all patients. Recipients and donors were ABO compatible.

Case 1

The procedure was scheduled, and no post-surgical complications such as bleeding, infection, or significant local pain were observed. Figure 1 shows the parathyroid tissue preparation and implantation in the recipient.

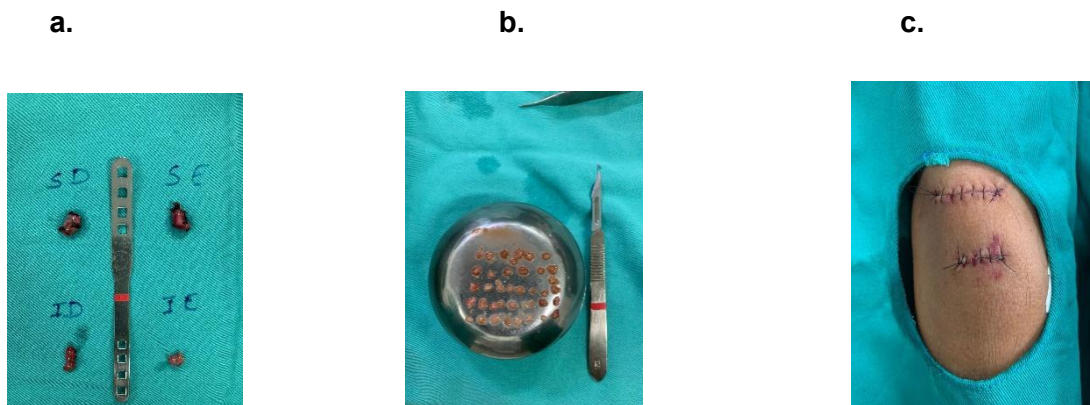


Figure 1. Case 1: fresh allotransplantation of parathyroid glands. **a.** Isolation of parathyroid glands after washing and removal of surrounding tissues. **b.** Fragmentation of the parathyroid tissue. **c.** Allograft implantation in the recipient's forearm.

Calcium supplementation was reduced by half one month after surgery, and calcitriol was discontinued after six months. The patient was taking only four tablets of citrate calcium (approximately 800 mg of elemental calcium) at the end of the 12-month follow-up period. This indicates a reduction of approximately one-fifth of the initial supplementation dose. Although calcemia theoretically allows for further reduction of calcium supplementation, the patient reported a significant worsening of symptoms, mostly fatigue and numbness. In general, hypocalcemic symptoms were markedly reduced, and her quality of life improved considerably. Serum PTH levels did not increase as expected but were detectable at eight and 12 months after implantation. In contrast, the calcium levels remained stable throughout the follow-up period (Table 1).

Table 1 - Case 1: Post-transplant serum PTH, calcium and phosphorus levels

	Weeks after transplantation							
	01	03	04	14	27	37	40	52
PTH	Un	Un	Un	Un	Un	7,0	Un	3,1
Ca	12.1	10.2	9.6	8.0	8.3	8.5	8.1	8.8

P	5.6	3.8	4.6	4.5	5.3	5.0	4.7	5.4
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

PTH, parathyroid hormone; Ca, calcium; P, phosphorus; Un, undetectable.

Reference values: PTH: 11–67 pg/mL; Ca: 8.6–10.2 mg/dL; P:2.5–5.6 mg/dL

Case 2

Immunological evaluation revealed negative results for PRA screening and cross-match tests. HLA typing indicated matches between two HLA alleles at different loci (HLA-B and HLA-DQ). Table 2 shows the HLA matching/mismatching between donor and recipient.

Table 2. Case 2: HLA matching / mismatching

	HLA typing			
	Class I		Class II	
	HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Donor	A*03 A*11	B*08 B*61	DRB1*17 DRB1*15	DQB1*02 DQB1*06
Recipient	A*01 A*29	B*57 B*61	DRB1*07 DRB1*07	DQB1*02 DQB1*09

Implantation was planned and the patient was discharged without complications. She complained of headache for a few hours after the procedure, which lasted for 24 hours. Her blood pressure was normal, and she was instructed to take the usual analgesics. Mild local pain relieved by the same analgesics has also been reported. Echymosis was observed around the implant site 48 h after surgery, which was monitored by the same surgeon. Spontaneous resolution was observed after 15 d. No fever or signs of local or systemic infection were observed (Figure 2).

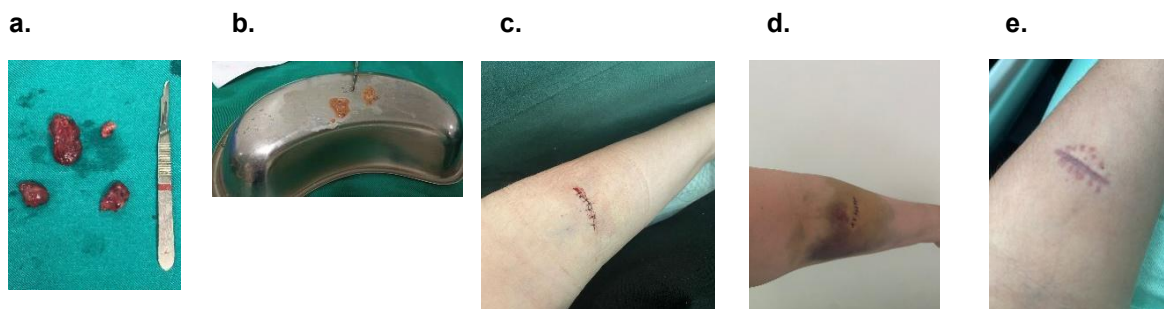


Figure 2. Case 2: fresh allotransplantation of parathyroid glands. **a.** Isolation of parathyroid glands after washing and removal of surrounding tissues. **b.** Fragmentation of the parathyroid tissue. **c.**

Allograft implantation in the recipient's forearm. **d.** Ecchymosis 01 week after implantation. **e.** Cicatrization three months after implantation.

The patient reported symptom relief in the first week after transplantation and no longer required intravenous calcium injections. Serum PTH levels were initially detectable, but did not increase above baseline. Furthermore, they were undetectable in subsequent analyses. In contrast, serum calcium levels increased, although there was a mild decrease at the last assessment (Table 3). Six months after transplantation, her calcium and calcitriol supplementation were six tablets/day of calcium citrate (2.4g/day of elemental calcium) and only one tablet/day of calcitriol (0.25µg/day). No intravenous calcium administration was required during the follow-up. She considered her quality of life to have significantly improved.

Table 3 - Case 2: Serum PTH, calcium, and phosphorus levels

	Weeks after transplant				
	01	02	05	12	26
PTH	3.7	4.19	6.8	In	In
Ca	8.0	8.0	8.9	8.0	7.6
P	4.8	4.6	4.5	4.8	4.9

PTH, parathyroid hormone; Ca, calcium; P, phosphorus; Un, undetectable.

Reference values: PTH: 11–67 pg/mL; Ca: 8.6–10.2 mg/dL; P:2.5–5.6 mg/dL

DISCUSSION

PH is typically treated with calcium and vitamin D supplements. Some patients achieve optimal disease control with simple regimens, others require high supplementation doses, and a subgroup of patients have refractory diseases. Furthermore, individual characteristics, such as gastrointestinal intolerance to therapy can significantly affect treatment adherence. Our two cases can be classified as hard-control diseases aggravated by severe gastrointestinal complaints.

rhPTH molecules have been reported as an interesting treatment option for refractory PH because they restore the physiology of PTH. Two injectable subcutaneous formulations are available: rhPTH 1-84 (whole molecule) and rhPTH 1-34 (active amino-terminal portion). They are usually administered intermittently (once for rhPTH 1-84 and twice daily for rhPTH 1-34). TransCon PTH is a long-acting prodrug derived from PTH-34. These compounds have been proven safe and effective in hypoparathyroid patients by suspension or significant reduction in calcium and vitamin D replacement [WINER *et al.*, 2003; RUBIN *et al.*, 2016; CLARKE *et al.*, 2017; PALERMO *et al.*, 2018; TAY *et al.*,

2019; KHAN *et al.*, 2022). Improvements of quality of life has also been reported (PALERMO *et al.*, 2018; TABACCO *et al.*, 2019). The Food and Drug Administration (FDA) approved rhPTH 1-84 use for PH in 2015 and the European Medicines Agency (EMA) in 2017. rhPTH 1-34 has been approved for osteoporosis treatment for two years but has not yet been approved for PH. Furthermore, there is concern about the use of these molecules because of the risk of osteosarcoma in rats (VAHLE *et al.*, 2002; JOLETTE *et al.*, 2006). However, this phenomenon has not yet been described in humans.

Because rhPTH is not available for most patients with PH due to its high cost, Pt-a has been reported as an alternative treatment option for refractory PH. The first successful Pt-a was published in 1973 (GROTH *et al.*, 1973). The recipient developed severe PH after renal transplantation. He had previously undergone subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. The grafts survived for approximately 21 months.

Although Pt-a is not a new approach for the treatment of PH, some obstacles have been identified. For instance, immunosuppression is a safety concern. Some studies have reported Pt-a in patients who were already immunosuppressed (kidney transplant) or in whom simultaneous parathyroid-kidney transplantation was intended (GROTH *et al.*, 1973; TORREGROSA *et al.*, 2005; CHAPELLE *et al.*, 2009; FLECHNER *et al.*, 2010; GARCIA-ROCA *et al.*, 2016; VALLANT *et al.*, 2022). However, Agha *et al* published the first case of living-related Pt-a in a non-transplant patient with post-surgical PH (the donor was her healthy brother) (AGHA *et al.*, 2016). Immunosuppression was induced using a kidney transplantation regimen consists of prednisolone, basiliximab, and tacrolimus. No side effects related to the immunosuppressive drugs were observed. Serum PTH and calcium levels normalized, and calcium/calcitriol replacement was stopped after three years of follow-up. Other successful cases of Pt-a have been reported in non-transplant patients with unrelated donors (HERMOSILLO-SANDOVAL *et al.*, 2015; AYSAN *et al.*, 2016; YUCESAN *et al.*, 2017; AYSAN *et al.*, 2019; YUCESAN *et al.*, 2019a; GONCU *et al.*, 2021).

Several techniques have been developed to minimize graft rejection. Cell encapsulation consists of a semipermeable membrane that protects the graft from both mechanical stress and the host immune system, while simultaneously allowing nutrition and oxygenation of the parathyroid tissue. This procedure enabled the development of Pt-a without immunosuppression (CABANE *et al.*, 2009; KHRYSHCHANOVICH; GHOUSSEIN, 2016; TOLEDO; ROSSI; CAVIEDES, 2017; YUCESAN *et al.*, 2019b). Cultured and cryopreserved parathyroid cells decrease the expression of Major Histocompatibility Complex molecules in parathyroid cells and reduce the probability of graft rejection (FLECHNER *et al.*, 2010; BARCZYŃSKI *et al.*, 2017).. Immunological assessment by HLA typing, PRA, crossmatch tests, and donor-specific antigen (DSA) monitoring have been reported as additional tool to improve graft survival (YUCESAN *et al.*, 2019a; GONCU *et al.*, 2021).

Nevertheless, validated recommendations for this approach for Pt-a are lacking. Yucesan *et al.* (2019a) reported that four patients with post-surgical PH underwent Pt-a from the same donor. Although one recipient tested positive for both PRA (HLA class II) and DSA in the fourth year, she did not show any signs of rejection. PTH and calcium levels remained normal, and medications before transplantation were not restarted. The other recipient remained negative for PRA and DSA, without graft rejection. Therefore, the authors concluded that immunological assessments should be performed more formally for Pt-a.

In addition, studies have diverged in methodology in relation to immunosuppressive drugs and their time of use (ranging from three days to four years), implant site (brachioradialis muscle, deltoid

muscle, omentum), additional resources to minimize the risk of rejection (HLA typing and crossmatch tests, cryopreserved and cultured parathyroid cells), and follow-up period.

Our two cases of Pt-a were performed using fresh parathyroid tissue. The preparation of fresh graft tissue is easy, and the implantation can be performed immediately. Encapsulated and cultured cells are costly and require additional equipment and well-trained staff (AYSAN *et al.*, 2016). Although Case 2 developed local ecchymosis, it was spontaneously absorbed. Since no serious adverse effects were observed, the procedure was considered safe.

Intriguingly, the evolution patterns of serum PTH levels were similar in both cases. As they remained low; optimal graft function could not be documented using this parameter. In contrast, the serum calcium levels increased and remained stable during follow-up. Furthermore, the oral calcium and calcitriol supplementation decreased significantly. In Case 1, it remained at approximately one-fifth of the initial dose. Although this reduction was not as pronounced in Case 2, intravenous calcium administration was no longer required. Hypocalcemic symptoms markedly reduced in both cases. From this point of view, the grafted parathyroid tissue remains functional.

Goncu *et al.* (2021) reported similar results. Pt-a using cryopreserved and cultured parathyroid cells was performed in a patient with PH after total thyroidectomy. The donor had a chronic kidney disease. The recipient and donor were HLA-A-matched. Immunosuppression consisted in three days of intravenous methylprednisolone. The graft was implanted laparoscopically on the omental surface. Serum PTH levels did not increase, but serum calcium levels did, and calcium/calcitriol supplementation were reduced by one-third.

In conclusion, Pt-a can be considered a safe and effective alternative treatment for PH, especially in patients who are refractory to calcium and calcitriol supplementation. Implantation of fresh parathyroid tissue into the forearm is a well-known technique that is easy to perform. Furthermore, Pt-a is a less expensive option, considering the high cost of rhPTH and its unviability for most patients. Notably, this is the first Brazilian experience with Pt-a. Validated protocols are lacking, and further studies should be conducted to obtain Pt-a as a formal therapy for PH.

Statements and Declarations

Funding

The authors declare that no funds, grants, or other support was received during the preparation of this manuscript.

Authors' contributions

All authors contributed to the study's conception. Material preparation was performed by D.D.G. The first draft of the manuscript was written by D.D.G., and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval

The study was approved by Walter Cantidio Hospital research ethics committee (No. 3.857.828) on 27 February 2020.

Consent to participate

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Consent to publish

The authors affirm that the participants provided informed consent for the publication of the images in Figures 1 and 2.

REFERENCES

- AGHA, A. *et al.* Living-donor parathyroid allotransplantation for therapy-refractory postsurgical persistent hypoparathyroidism in a nontransplant recipient – three year results: a case report. **BMC Surgery**, Londres, v. 16, n. 1, p. 51, 2016.
- AYSAN, E. *et al.* Discharging a patient treated with parathyroid allotransplantation after having been hospitalized for 3.5 years with permanent hypoparathyroidism: a case report. **Transplantation proceedings**, Nova York, v. 51, n. 9, p. 3186–3188, 2019.
- AYSAN, E. *et al.* Parathyroid Allotransplant With a New Technique: A Prospective Clinical Trial. **Experimental and clinical transplantation**, Ankara, v. 14, n. 4, p. 431-435, 2016.
- BARCZYŃSKI, M. *et al.* Parathyroid transplantation in thyroid surgery. **Gland Surgery**, Hong Kong, v. 6, n. 6, p. 530-536, out. 2017.
- BILEZIKIAN, J. P. Hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 105, n. 6, p. 1722-1736, 2020.
- CABANE, P. *et al.* Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. **Transplantation proceedings**, Nova York, v. 41, n. 9, p. 3879-83, 2009.
- CHAPELLE, T. *et al.* Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. **Transplantation proceedings**, Nova York, v. 41, n. 2, p. 599-600, 2009.
- CLARKE, B. L. *et al.* Effects of parathyroid hormone rhPTH(1-84) on phosphate homeostasis and vitamin D metabolism in hypoparathyroidism: REPLACE phase 3 study. **Endocrine**, Houndsmills, v. 55, n. 1, p. 273-282, 2017.
- CLARKE, B. L. *et al.* Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 6, p. 2284-2299, 2016.
- CUSANO, N. E.; RUBIN, M. R.; BILEZIKIAN, J. P. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 47-55, 2015.
- FLECHNER, S. M. *et al.* Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. **American journal of transplantation**, Copenhagen, v. 10, n. 2061-2065, 2010.
- GAFNI, R. I.; COLLINS, M. T. Hypoparathyroidism. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 380, n. 18, p. 1738-1747, 2019.
- GARCIA-ROCA, R. *et al.* Simultaneous living donor kidney and parathyroid allotransplantation: first case report and review of literature. **Transplantation**, Baltimore, v. 100, n. 6, p. 1318-1321, 2016.

GONCU, B. *et al.* Graft survival effect of HLA-A allele matching parathyroid allotransplantation. **Journal of investigative medicine**, Thorofare, v. 69, n. 3, p. 785-788, 2021.

GROTH, C. G. *et al.* Survival of a homologous parathyroid implant in an immunosuppressed patient. **Lancet**, Londres, v. 1, n. 7812, p. 1082-1085, 1973.

HERMOSILLO-SANDOVAL, J. M. *et al.* Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up. **Cirugía y cirujanos**, Cidade do México, v. 83, n. 3, p. 188-192, 2015.

JOLETTE, J. *et al.* Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. **Toxicologic pathology**, Newark, v. 34, n. 7, p. 929-940, 2006.

KHAN, A. A. *et al.* PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 107, n. 1, p.372-385, 2022.

KHRYSHCHANOVICH, V.; GHOUSSEIN, Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report. **Annals of Saudi medicine**, Riyadh, v. 36, n. 2, p. 143-147, 2016.

PALERMO, A. *et al.* PTH(1–34) for Surgical Hypoparathyroidism: A 2-Year Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 103, n. 1, p. 271-280, 2018.

RUBIN, M. R. *et al.* Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): a Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 7, p. 2742-2750, 2016.

TABACCO, G. *et al.* Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 104, n. 7, p. 2748-2756, 2019.

TAY, Y. D. *et al.* Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 104, n. 11, p. 5601-5610, 2019.

TOLEDO, P. C.; ROSSI, R. L.; CAVIEDES, P. Microencapsulation of parathyroid cells for the treatment of hypoparathyroidism. **Methods in molecular biology**, Clifton, v. 1479, p. 357-363, 2017.

TORREGROSA, N. M. *et al.* Definitive treatment for persistent hypoparathyroidism in a kidney transplant patient: parathyroid allotransplantation. **Thyroid**, Nova York, v. 15, n. 11, p. 1299-3022, 2005.

VAHLE, J. L. *et al.* Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. **Toxicologic pathology**, Newark, v. 30, n. 3, p. 312-321, 2002.

VALLANT, N. *et al.* Simultaneous Kidney and Parathyroid Transplantation in the Management of Genetic Hypoparathyroidism in a Child. **Transplantation direct**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 1284, 2022.

WINER, K. K. *et al.* Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 88, n. 9, p. 4214-4220, 2003.

YUCESAN, E. *et al.* Fresh Tissue Parathyroid Allotransplantation With Short-Term Immunosuppression: One Year Follow-Up. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 31, n. 11, 2017.

YUCESAN, E. *et al.* Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation. **Immunobiology**, Stuttgart, v. 224, n. 4, p. 485-489, 2019a.

YUCESAN, E. *et al.* Microencapsulated parathyroid allotransplantation in the omental tissue. **Artificial organs**, Cleveland, v. 43, n. 10, p. 1022-1027, 2019b.

**APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:
RECEPTOR**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO**

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, uma via será dada a você e a outra permanecerá com o pesquisador principal.

Você está sendo convidado a participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Transplante alogênico de paratireoide de doador vivo como tratamento do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente”**.

Sabemos que você é portador de uma doença chamada hipoparatiroidismo, decorrente da retirada acidental de suas glândulas paratireoides durante a cirurgia de retirada da tireoide, pois elas estão muito próximas umas das outras. Isso resultou em níveis de cálcio no sangue muito baixos, e você passou a apresentar ou ficar sob risco de apresentar vários problemas: câibras intensas, contrações musculares dolorosas, arritmias cardíacas, problemas renais, convulsões. Para controlar estes problemas, você precisa tomar vários comprimidos de cálcio e de calcitriol todos os dias. Os comprimidos de cálcio são muito grandes e frequentemente causam dor no estômago e outros problemas relacionados ao trato digestivo. A maioria das pessoas com a sua doença queixa-se de que a qualidade de vida é ruim, tanto por causa dos sintomas como por causa do tratamento. Mesmo assim, muitas vezes não se consegue aumentar o cálcio sanguíneo de forma eficaz.

Uma alternativa de tratamento é descrita através de medicamentos injetáveis conjuntamente chamados de PTH recombinante humano, mostrando serem parcialmente eficazes. Em outras palavras, você teria ainda que continuar tomando cálcio e calcitriol na maioria das vezes, embora em doses menores. Também não são definitivos, ou seja, quando são retirados, a doença

retorna ao que era antes, e você teria que retomar o uso de vários comprimidos de cálcio e calcitriol. O primeiro deles, que chamamos PTH (1-84), não é disponível no Brasil. O outro, que chamamos PTH (1-34) é disponível, mas só foi aprovado para tratamento de osteoporose.

Essa pesquisa tem o objetivo de experimentar um novo tratamento para a sua doença, chamado transplante, que já foi realizado em outros centros fora do Brasil, tendo sido descritos resultados muito bons, como a normalização dos níveis de cálcio sem a necessidade de uso de comprimidos de cálcio e de calcitriol, ou, pelo menos, reduzindo-se drasticamente essa quantidade. Não foram relatados danos aos indivíduos transplantados, como infecções ou reações de rejeição. Existem alguns casos descritos no mundo inteiro demonstrando o sucesso desta intervenção, por períodos que variam entre 06 meses a 03 anos, o que nos motiva a aplicar o mesmo procedimento em nosso centro.

O processo vai funcionar da seguinte maneira: serão retiradas paratireoides de um doador vivo para serem implantadas em você, procedimento que é chamado de transplante. Eles terão o sangue compatível com o seu tipo sanguíneo para reduzir a chance de rejeição. O procedimento de retirada já é bem conhecido pelos cirurgiões de cabeça e pescoço do Hospital das Clínicas. Iremos verificar ao longo de 01 ano se elas realmente estão funcionando depois que forem implantadas em você. Isso será feito através da coleta de exames, que indicará a necessidade de manter ou não os comprimidos de cálcio e de calcitriol. Também vamos observar se os seus sintomas melhoram (cãibras, sensação de choque, pouca força, etc) e se você estará ou não mais satisfeito (a) com o novo tratamento (chamamos de qualidade de vida). Os doadores serão pessoas que tem um funcionamento muito prejudicado dos rins (insuficiência renal) que desenvolvem uma doença que é o oposto da sua (hiperparatireoidismo). Essas pessoas vão precisar tirar suas paratireoides, que seriam descartadas após a cirurgia.

Este transplante é feito através de um pequeno corte no seu antebraço não dominante, um pouco abaixo do cotovelo, no lado que você menos utiliza no seu dia a dia. Você estará no mesmo centro cirúrgico do seu doador, numa outra sala. Será feito um corte de aproximadamente 3cm, com anestesia local (xilocaína) e as paratireoides serão implantadas sob a fáscia do músculo braquiorradial (uma região embaixo de um músculo que fica no seu antebraço). Como este procedimento envolve um corte, pode ser que você sinta um pouco de dor, apesar do uso do anestésico no local. Outros riscos são de sangramento e de reações alérgicas ao anestésico utilizado. No caso de ocorrer quaisquer destes problemas, você terá todo o suporte necessário no Hospital Walter Cantídio, com o apoio imediato do pesquisador principal (Dr. Daniel Duarte Gadelha) e dos cirurgiões envolvidos.

Como será implantado em você uma glândula de outra pessoa, é necessário fazer uso de medicações para evitar a rejeição das paratireoides pelo seu organismo. São chamadas de imunossupressores. Vamos utilizar 03 dias seguidos de uma medicação chamada metilprednisolona intravenosa uma vez ao dia (aplicação na veia, diluída em soro fisiológico) da seguinte maneira: 1) uma hora antes do implante na dose de 250mg; 2) No primeiro dia pós-operatório na dose de 125mg; 3) No segundo dia pós-operatório na dose de 60mg. Você não precisará ficar internado (a) para estas aplicações. O Hospital Walter Cantídio possui um sistema chamado "Hospital-Dia" em que esta medicação é feita e depois você pode ir para casa, após um período de observação de 01 hora. Depois do terceiro dia, você tomará uma medicação chamada prednisona na dose de 5mg na forma

de comprimido, uma vez ao dia pela manhã, durante 07 dias. Depois disso, nenhuma destas medicações será necessária. O uso da metilprednisolona e da prednisona podem trazer alguns riscos: o principal deles é o risco de infecção devido a uma queda transitória na imunidade que estes medicamentos possam causar a você. Você estará um pouco mais suscetível a contrair, por exemplo, infecções virais (ou viroses), infecções por fungos (boca, vagina, etc) e infecções por bactérias (por exemplo, na garganta, no intestino, nos pulmões, etc). Caso ocorra qualquer um destes problemas, você poderá entrar em contato prontamente com o pesquisador principal para que sejam tomadas as medidas necessárias. Você não terá nenhum gasto com uso de antibióticos ou outros medicamentos que possam ser necessários. Numa situação extrema, na qual for necessário internamento hospitalar, você terá todo o suporte necessário no Hospital Walter Cantídio. Será necessário, ainda, que você tome medicamentos contra parasitas para evitar doenças causadas por eles, antes de utilizar as medicações acima descritas: secnidazol 1g em dose única e albendazol 400mg 01 vez ao dia durante 05 dias. Os efeitos colaterais mais comuns com esses medicamentos são a sensação de gosto de metal na boca (secnidazol) e diarreia (albendazol). Normalmente são leves e passam de forma espontânea.

Pode acontecer do seu implante de paratireoide não funcionar como esperado, havendo necessidade de continuar com as mesmas doses de cálcio e calcitriol. Quando isso é observado nos estudos que já existem, não é descrito nenhum efeito colateral. Apenas a paratireoide implantada não atua como esperaríamos. Conforme já explicado, se você sentir qualquer sintoma que sugira uma reação de rejeição (febre, mal-estar, indisposição, etc), você poderá prontamente entrar em contato com o pesquisador principal.

Será realizada em você a coleta de exames de sangue através da veia do antebraço no primeiro dia depois do implante e após 01 semana, 02 semanas, 01 mês, 03 meses, 06 meses, 09 meses e 12 meses de ocorrida a cirurgia. Avaliaremos os níveis de cálcio total e iônico, albumina, fósforo, PTH, vitamina D e magnésio. Nestes mesmos períodos, pediremos que você também realize a coleta de urina de 24 horas para avaliação da calciúria de 24 horas. Pode ser que seja necessário também coletar outros exames para verificar possíveis efeitos colaterais da metilprednisolona e da prednisona: hemograma, potássio, sódio, creatinina, sumário de urina ou outro que o nosso julgamento clínico ache necessário. A coleta destes exames apresenta pequenos riscos, como dor no momento da coleta e flebite (inflamação da veia). Qualquer sinal de um destes problemas, você poderá entrar em contato imediatamente com o pesquisador principal para que sejam tomadas as providências cabíveis.

Para que possamos avaliar a sua satisfação com relação a este tratamento, vamos fazer a você algumas perguntas contidas em um questionário chamado SF-36 (questionário de qualidade de vida) antes do transplante e após 06 meses e 01 ano de decorrido o mesmo.

Por fim, conforme mencionado, será dada a você assistência integral a possíveis danos da pesquisa de forma gratuita e indenização em casos de danos relacionados a ela.

Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você terá o direito de ser mantido(a) atualizado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas, nem mesmo durante o seu deslocamento e do seu acompanhante. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os dados e todo material coletado serão utilizados somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Daniel Duarte Gadelha, que pode ser encontrado no endereço: Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo (Hospital Universitário Walter Cantídio) e telefone: (85)99692.1252.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar, solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: ____/____/____

**APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:
DOADOR**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
**Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-
CE**

Termo de Consentimento livre e Esclarecido

Este termo de consentimento livre e esclarecido está sendo aplicado antes de qualquer procedimento do estudo. Solicitamos que você leia todas as informações nele contidas e retire todas as suas dúvidas. Caso concorde em participar desta pesquisa, uma via será dada a você e a outra permanecerá com o pesquisador principal.

Você está sendo convidado a participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Transplante alogênico de paratireoide de doador vivo como tratamento do hipoparatiroidismo pós-cirúrgico persistente”**.

Sabemos que você é portador(a) de uma condição chamada hiperparatiroidismo, que ocorreu devido à sua doença renal avançada, ocasionando níveis de cálcio muito elevados no sangue. O seu médico que cuida dos rins (nefrologista) e o seu médico cirurgião de cabeça e pescoço concordaram que a melhor opção de tratamento para você seria retirar a maior parte das suas glândulas paratireoides, que ficam na região do pescoço, aderidas (coladas) na sua glândula tireoide. Depois de retiradas, uma pequena parte delas será enviada ao laboratório do Hospital para ser estudada, o que chamamos de diagnóstico histopatológico. O restante do material seria descartado.

A proposta deste estudo é de aproveitar as suas paratireoides que seriam descartadas e implantá-las em outra pessoa, para tratar uma doença que é o oposto da sua (hipoparatiroidismo). Nós chamamos este procedimento de transplante alogênico de paratireoides, pois são transplantadas de uma pessoa para outra. Ainda é um tratamento experimental, com alguns casos

descritos ao redor do mundo mostrando eficácia. Ou seja, são necessários mais testes para defini-lo como um tratamento realmente eficaz.

O hipoparatiroidismo consiste em níveis de cálcio no sangue muito baixos, podendo levar uma série de problemas: câibras intensas, contrações musculares dolorosas, arritmias cardíacas, problemas renais, convulsões e necessidade de tomar muitos remédios à base de cálcio e vitamina D para controlar os sintomas. Essas pessoas também tem uma prevalência de transtornos psiquiátricos maior do que as pessoas que não tem essa doença. Elas apresentam, portanto, uma qualidade de vida baixa.

Não será realizada nenhuma alteração na sua cirurgia para atender à proposta do estudo, além do que já estava programado. O corte do seu pescoço terá o mesmo tamanho, a quantidade de paratireoides retiradas será a mesma e a anestesia também não mudará. A quantidade de material retirado para estudo no laboratório será a mesma. Não haverá nenhuma despesa para você relacionada à pesquisa. Os custos relacionados serão completamente cobertos pelo pesquisador principal. Como já foi dito, a intenção é ajudar no tratamento de uma outra pessoa que sofre de hipoparatiroidismo, aproveitando o material que seria descartado de qualquer maneira.

Logo depois que as suas paratireoides tenham sido retiradas, elas serão implantadas no receptor programado através de um pequeno corte no antebraço de aproximadamente 3cm de tamanho, com anestesia local. Iremos acompanhá-lo por um período de 01 ano a fim de verificar se a doença chamada hipoparatiroidismo melhorou, principalmente através da verificação dos níveis de cálcio no sangue.

Você não terá nenhum benefício com esta pesquisa, de qualquer natureza, nem mesmo financeiro, sendo uma doação voluntária de sua parte. Somente ao final do estudo poderemos concluir se houve algum benefício para o receptor. Seu nome não será identificado. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes.

Você tem a liberdade de retirar seu consentimento até o momento da realização da sua cirurgia, pois imediatamente depois, como já foi dito, suas paratireoides serão implantadas em outra pessoa. Você terá ainda o direito de ser mantido atualizado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas, se assim o desejar.

O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Daniel Duarte Gadelha**, que pode ser encontrado no endereço Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo (Hospital Universitário Walter Cantídio) e telefone: (85)99692.1252.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua

participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar, solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____