



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Carlos Segundo Paiva Soares

PARATORMÔNIO DAS PRIMEIRAS 8 HORAS PÓS-
TIREOIDECTOMIA COMO PREDITOR DE HIPOCALCEMIA: UM
ESTUDO PROSPECTIVO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^ª. Adjunta Dr^ª. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Coorientador: Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

Botucatu - 2021

Carlos Segundo Paiva Soares

**PARATORMÔNIO DAS PRIMEIRAS 8 HORAS PÓS-
TIREOIDECTOMIA COMO PREDITOR DE HIPOCALCEMIA: UM
ESTUDO PROSPECTIVO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em “Fisiopatologia em Clínica Médica” da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a. Adjunta Dr^a. Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Coorientador: Prof. Adjunto Dr. José Vicente Tagliarini

Botucatu - 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Soares, Carlos Segundo Paiva.

Paratormônio das primeiras 8 horas pós-tireoidectomia
como preditor de hipocalcemia : um estudo prospectivo /
Carlos Segundo Paiva Soares. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Coorientador: José Vicente Tagliarini

Capes: 40101002

1. Tireoidectomia. 2. Hipocalcemia. 3. Paratormônio.
4. Cálcio.

Palavras-chave: Cálcio; Hipocalcemia; Paratormônio;
Tireoidectomia.

“Para quem têm pensamento forte, o impossível é só questão de opinião.”

(Alexandre Abrão)

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

- Aos meus amados pais, Carlos e Raimunda, que abriram mão da realização de muitos dos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus;
- A minha amada esposa Débora, que me inspira diariamente a ser uma pessoa e um médico melhor; e
- A minha linda filha Júlia, o maior presente que Deus me deu.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes, que, mesmo num momento de angústia e fragilidade, aceitaram participar deste estudo;

À Dra. Gláucia Mazeto, minha orientadora e exemplo de professora, pela dedicação, ensinamentos e por me fazer enxergar qualidades que nunca pensei que tivesse;

Ao Dr. José Vicente, grande colega de trabalho e amigo, por ter confiado no meu trabalho e ajudado no meu amadurecimento profissional;

À Karol e Kerol, minhas queridas irmãs, que são meus maiores exemplos do ponto de vista acadêmico;

A meus sogros, Marcos e Dininha, pelo suporte e paciência;

Aos residentes, em especial os da otorrinolaringologia e endocrinologia, pela imensurável ajuda na realização deste estudo;

A todos do Departamento de Otorrinolaringologia, pela parceria;

À professora Márcia, pela paciência em me ensinar as bases da estatística;

A todo o time de estatística na Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em especial a Eloísa e o José Eduardo, pela ajuda imensurável;

Por fim, a todos os meus professores do ensino básico, graduação, residência e pós-graduação, por terem colaborado na minha formação. Nada teria sido possível sem a ajuda de todos.

RESUMO

Introdução: Dentre as complicações da tireoidectomia, a hipocalcemia é a mais frequente, apresentando grande dificuldade de predição. Seu manejo varia muito de serviço para serviço, não havendo uma conduta universalmente aceita. **Objetivos:** Avaliar a capacidade das concentrações séricas do paratormônio (PTH) nas primeiras 8 horas após a tireoidectomia total (TT) ou totalização de tireoidectomia (ToT), de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia e aqueles que necessitarão da reposição de cálcio (Ca). **Casísticas e Métodos:** Foram avaliados 107 pacientes submetidos a TT ou ToT, prospectivamente, com dosagem de PTH no pré-operatório (PreO) e na 1ª e 8ª hora (h) de PO; e de Ca no PreO e com 1, 8, 14, 24, 30, 36, 42 e 48h de PO, além de quanto a outros parâmetros laboratoriais, demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e evolutivos. Os principais desfechos foram a hipocalcemia e a necessidade de reposição de Ca no PO, enquanto que as principais variáveis de interesse foram as concentrações séricas do PTH coletado na 1ª e 8ª h de PO. Os pacientes foram divididos em grupos normo ou hipocalcêmico, e com ou sem necessidade de reposição de Ca, e esses grupos foram comparados entre si quanto aos diferentes parâmetros avaliados. Posteriormente, foram realizadas análises uni e multivariadas para os desfechos. Para as variáveis preditoras, foram calculados a área sob a curva ROC e os pontos de melhor sensibilidade e especificidade para a predição dos desfechos. **Resultados:** Dos pacientes avaliados, 70,1% e 40,2% evoluíram, respectivamente, com hipocalcemia e necessidade de reposição de Ca. Foram preditores de hipocalcemia o PTH PreO, da 1ª e 8ª h de PO, o magnésio (Mg) do 1º PO e a ToT; e de necessidade de reposição de Ca o PTH da 1ª e 8ª h de PO, o Ca da 1ª h e o fósforo (P) do 1º dia de PO. O *cutoff* do PTH de 9,7 e 8,22 pg/mL, na 1ª h de PO, e de 11,2 e 8 pg/mL, na 8ª h de PO, apresentaram, respectivamente, acurácia de 75,9% e 83,9%; e de 72,7% e 84,8%, com sensibilidade de 72,4% e 90,2%; e de 67,1% e 89,7% em predizer hipocalcemia e necessidade de reposição de Ca. Quando combinados, a acurácia e sensibilidade em predizer necessidade de reposição de Ca foram, respectivamente, de 84,9% e 91,9%. **Conclusão:** As concentrações séricas do PTH, coletadas na 1ª e 8ª h de PO, foram preditoras de hipocalcemia e da necessidade de reposição de Ca após TT ou ToT. **Descritores:** cálcio, hipocalcemia, hormônio paratireóideo, tireoidectomia.

ABSTRACT

Introduction: Among the complications of thyroidectomy, hypocalcemia is the most frequent, presenting great difficulty in prediction. Its management varies greatly from service to service, and there is no universally accepted conduct. **Objectives:** To evaluate the ability of serum concentrations of parathormone (PTH) in the first 8 hours (h) after total thyroidectomy (TT) or totalization of thyroidectomy (ToT), to detect patients who will develop hypocalcemia and those who will need replacement of calcium (Ca). **Casuistry and Methods:** 107 patients who underwent TT or ToT were prospectively evaluated with PTH dosage in the preoperative period (PreO) and in the 1st and 8th postoperative hours; and Ca in PreO and with 1, 8, 14, 24, 30, 36, 42 and 48 h of PO, in addition to other laboratory, demographic, clinical / surgical, anatomopathological and evolution parameters. The main outcomes were hypocalcemia and the need for Ca replacement in the PO, while the main variables of interest were the serum concentrations of PTH collected in the 1st and 8th hours of PO. The patients were divided into normal or hypocalcemic groups, with or without the need for Ca replacement, and these groups were compared with each other regarding the different parameters evaluated. Subsequently, univariate and multivariate analyzes were performed for the outcomes. For the predictor variables, the area under the ROC curve and the points of best sensitivity and specificity for the prediction of outcomes were calculated. **Results:** Of the evaluated patients, 70.1% and 40.2% evolved, respectively, with hypocalcemia and need for Ca replacement. Predictors of hypocalcemia were PTH PreO, from the 1st and 8th hours of PO, magnesium (Mg) from 1st PO and ToT; and the need for replacement of Ca the PTH of the 1st and 8th hours of PO, the Ca of the 1st hour and the phosphorus (P) of the 1st day of PO. The PTH cutoff of 9.7 and 8.22 pg/mL, in the 1st h of PO, and 11.2 and 8 pg / mL, in the 8th h of PO, presented, respectively, accuracy of 75.9% and 83.9%; and 72.7% and 84.8%, with a sensitivity of 72.4% and 90.2%; and 67.1% and 89.7% in predicting hypocalcemia and the need for Ca replacement. When combined, the accuracy and sensitivity in predicting the need for Ca replacement were 84.9% and 91.9%, respectively. **Conclusion:** Serum PTH concentrations, collected in the 1st and 8th hours of PO, were predictors of hypocalcemia and the need for Ca replacement after TT or ToT.

Descriptors: calcium, hypocalcemia, parathyroid hormone, thyroidectomy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema mostrando o metabolismo do cálcio, tendo o PTH (paratormônio) como principal hormônio regulador.....	18
Figura 2. Protocolo proposto para detecção e abordagem do hipoparatiroidismo em pacientes submetidos à tireoidectomia total no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.....	25
Figura 3. Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra de pacientes.....	33
Figura 4. Delineamento do estudo. PTH - paratormônio, Ca - Cálcio sérico, P/F - proteínas totais e frações, TSH - hormônio tireoestimulante, T4L - tiroxina livre, Vit D - 25(OH)vitamina D, HP - hipoparatiroidismo.....	34
Figura 5. Distribuição percentual do momento de início da reposição de cálcio.....	42
Figura 6. Evolução do paratormônio (PTH) em quatro momentos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico: pré-operatório, na primeira e oitava horas de pós-operatório, e no trigésimo dia da alta hospitalar.....	45
Figura 7. Comparação entre cálcio sérico corrigido [em mg/dL; média ($\pm$ desvio padrão)] pré-operatório e do 30º dia pós alta hospitalar, nos pacientes que evoluíram com hipocalcemia, mas sem necessidade de reposição de cálcio.....	46
Figura 8. Evolução do paratormônio (PTH) em quatro momentos nos grupos sem e com reposição de cálcio: pré-operatório, na primeira e oitava horas de pós-operatório, e no trigésimo dia da alta hospitalar.....	48
Figura 9. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 9,7 pg/mL; área sob a curva = 0,784 (intervalo de confiança = 0,691 - 0,860; $p < 0,001$)]......	54
Figura 10. Distribuição dos casos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.....	55

Figura 11. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na oitava hora após a tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 11,2 pg/mL; área sob a curva = 0,781 (intervalo de confiança = 0,686 - 0,858; $p < 0,001$)].	56
Figura 12. Distribuição dos casos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da oitava hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.	57
Figura 13. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) pré-operatório como preditora de hipocalcemia [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 42,9 pg/mL; área sob a curva = 0,631 (intervalo de confiança = 0,531 - 0,724; $p < 0,01$)].	58
Figura 14. Concentração sérica de Magnésio (Mg) no primeiro dia de pós-operatório de tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 1,9 pg/mL; área sob a Curva = 0,758 (intervalo de confiança = 0,663 - 0,837; $p < 0,001$)].	59
Figura 15. Comparação entre a curva ROC (Receiver operator characteristic) do PTH da 1a e 8 hora (h), do pré-operatório e Magnésio (Mg) do primeiro dia de pós-operatório (PO) na predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia.	60
Figura 16. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 8,2 pg/mL; área sob a curva = 0,9 (intervalo de confiança = 0,823 - 0,951; $p < 0,001$)]	61
Figura 17. Distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de cálcio e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.	62
Figura 18. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na oitava hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio – [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 8 pg/mL; área sob a curva = 0,897 (intervalo de confiança = 0,82 - 0,949; $p < 0,001$)].	63

Figura 19. Distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de cálcio e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.....	64
Figura 20. Concentração sérica de cálcio (Ca) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 9,4 mg/dL; área sob a curva = 0,55 (intervalo de confiança = 0,448 - 0,65; p= 0,39)].....	65
Figura 21. Concentração sérica do fósforo no primeiro dia após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (Receiver operator characteristic); cutoff = 3,9 mg/dL; área sob a curva = 0,809 (intervalo de confiança = 0,717 - 0,881; p< 0,001)].....	66
Figura 22. Comparação entre a curva ROC (Receiver operator characteristic) do hormônio da paratireoide (PTH) da 1a e 8a hora (h), e fósforo (P) do 1o dia de pós-operatório (PO) na predição de necessidade de reposição de cálcio pós-tireoidectomia.....	67
Figura 23. Sugestão de protocolo para alta precoce após tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de referência para as dosagens laboratoriais séricas.....	36
Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 107 pacientes.....	40
Tabela 3. Comparação dos grupos quanto a evolução pós-operatória da calcemia.	43
Tabela 4. Comparação dos grupos quanto a necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório.....	47
Tabela 5. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia total - Análise univariada...	49
Tabela 6. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia no modelo 1A - Análise multivariada.....	50
Tabela 7. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia no modelo 1B - Análise multivariada.....	50
Tabela 8. Predição de necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia total - Análise univariada.....	51
Tabela 9. Predição de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia no modelo 2A - Análise multivariada.....	52
Tabela 10. Predição de necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia no modelo 2B - Análise multivariada.....	53
Tabela 11. Valores da área sob a curva ROC, <i>cutoff</i> , sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia do PTH da 1 e 8 horas de pós-operatório (PO), do pré-operatório e o Mg do 1º PO na predição de hipocalcemia após tireoidectomia.....	60
Tabela 12. Valores da área sob a curva ROC, <i>Cutoff</i> , sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e acurácia (A) do PTH da 1ª e 8ª hora, e do fósforo do 1º dia de pós-operatório, associado aos valores de S, E, VPP, VPN e A do PTH PO da 1ª h $\leq 8,2$ pg/mL e 8ª h ≤ 8 pg/mL combinados na predição de necessidade de reposição de cálcio pós-tireoidectomia.....	67

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	92
Anexo 2.	Parecer consubstanciado do CEP - nº. 2.046.729.....	94
Anexo 3.	Parecer consubstanciado do CEP - nº. 2.582.208.....	100
Anexo 4.	Parecer consubstanciado do CEP - nº. 4.399.390.....	104
Anexo 5.	Parecer consubstanciado do CEP - nº. 4.642.575.....	108

ABREVIATURAS

A - acurácia

AH - alta hospitalar

ASC - área sob a curva ROC

Alb - albumina

BAETS - *The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons*

Ca - cálcio

DP - desvio padrão

E - especificidade

EC - esvaziamento cervical

EV - endovenosa

FMB-Unesp - Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

g/dL - gramas por decilitro

h - hora, horas

HipoPT - hipoparatireoidismo

IC - intervalo de confiança

Mg - magnésio

mg/dL - miligrama por decilitro

mmHg - milímetro de mercúrio

ng/dL - nanograma por decilitro

ng/mL - nanograma por mililitro

OR - Odds Ratio

P - fósforo

PAAF - punção aspirativa por agulha fina

pg/mL - picograma por mililitro

PO - pós-operatório

PTH - hormônio da paratireoide ou paratormônio

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

S - sensibilidade

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ToT - totalização da tireoidectomia

TT - tireoidectomia total

TSH - hormônio tireoestimulante

T4L - tiroxina livre

USG - ultrassonografia

VO - via oral

VPN - valor preditivo negativo

VPP - valor preditivo positivo

25OHD - 25(OH)vitaminaD ou colecalciferol

μIU/mL - microunidade internacional por mililitro

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURA

LISTA DE TABELA

LISTA DE ANEXOS

ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Fisiologia do controle cálcio-fósforo.....	17
1.2. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo.....	19
2. HIPÓTESE.....	28
3. OBJETIVO.....	30
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
4.1. Casuística.....	32
4.2. Delineamento.....	33
4.3. Análise Estatística.....	37
5. RESULTADOS.....	40
5.1. Descrição dos pacientes estudados.....	40
5.2. Comparação entre os grupos quanto a calcemia.....	42
5.3. Comparação entre os grupos quanto a necessidade de reposição de cálcio.....	46
5.4. Avaliação dos preditores de hipocalcemia.....	49
5.5. Avaliação dos preditores da necessidade de reposição de cálcio.....	51
5.6. <i>Cutoffs</i> para predição de hipocalcemia.....	54
5.7. <i>Cutoffs</i> para predição da necessidade reposição de cálcio.....	61
6. DISCUSSÃO.....	69
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
8. CONCLUSÃO.....	82
REFERÊNCIAS.....	83
ANEXOS.....	92

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A primeira cirurgia da glândula tireoide de que se tem relato foi realizada pelo cirurgião árabe Abulcasis, em torno do ano 1.000 depois de Cristo, na cidade de Córdoba, na Espanha. De lá pra cá, a tireoidectomia evoluiu de forma considerável, sofrendo grandes avanços principalmente no final do século XIX, graças ao cirurgião Emil Theodor Kocher, que contribuiu de forma significativa para o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, levando a uma queda da mortalidade secundária a este procedimento. Paralelamente a Kocher, William Halsted contribuiu de forma importante para o aprimoramento das técnicas de hemostasia desta cirurgia. Hoje, a tireoidectomia representa uma das cirurgias mais realizadas por cirurgiões de cabeça e pescoço em todo o mundo (Halsted, 1920; Giddings, 1998; Sakorafas, 2010).

Várias são as indicações para a realização da tireoidectomia, entre as quais se destacam as neoplasias malignas, os bócios multinodulares atóxicos sintomáticos e os bócios difusos tóxicos de grandes volumes ou associados a oftalmopatia (Fortuny *et al.*, 2015).

Como em todos os procedimentos cirúrgicos, a tireoidectomia pode resultar em complicações. Estas podem ser divididas em complicações gerais, específicas e metabólicas. Dentre as gerais, destacam-se o hematoma pós-operatório (PO), uma complicação séria, que pode levar ao comprometimento da passagem do ar, dispneia e morte por insuficiência respiratória; o seroma, que corresponde ao acúmulo de serosidade no leito operatório; a infecção da ferida operatória; e a deiscência. Em relação às específicas, destacam-se a paralisia de nervo laríngeo recorrente e/ou da porção externa do nervo laríngeo superior, que estão intimamente relacionadas à qualidade vocal do paciente no PO. Por fim, dentre as complicações metabólicas, podemos citar a hipocalcemia e o hipoparatiroidismo (HipoPT) (Cannizzaro *et al.*, 2017; Ernandes *et al.*, 2012).

1.1. Fisiologia do controle cálcio-fósforo

O controle do metabolismo cálcio-fósforo depende de uma complexa rede que envolve a atuação do intestino, dos ossos e dos rins e a regulação por uma

série de hormônios e citocinas, os quais apresentam intrincada relação entre si. Entre estes se destaca o hormônio da paratireoide ou paratormônio (PTH), o qual é produzido pelas glândulas paratireoides e apresenta papel fundamental na regulação dos níveis séricos de cálcio (Ca) e fósforo. Sua síntese e secreção são reguladas pelos receptores sensíveis de Ca, encontrados na superfície das células principais das paratireoides (Hoorn e Zietse, 2013). Em situação normal, a queda do Ca sérico estimula a liberação de PTH que vai agir de forma direta no tecido ósseo e no rim, estimulando a reabsorção de Ca em ambos e a excreção renal de fósforo. Também a nível renal, o PTH estimula a conversão de 25(OH)vitaminaD (colecalciferol; 25OHD) em 1,25(OH)vitaminaD (calcitriol), forma ativa da vitamina D, que estimula a absorção intestinal de Ca e fósforo (Figura 1). Diante disso, qualquer injúria cirúrgica às paratireoides que resulte em déficit na produção de PTH, acarreta em hipocalcemia, hiperfosfatemia e déficit na produção renal de calcitriol (Gafni e Collins, 2019).

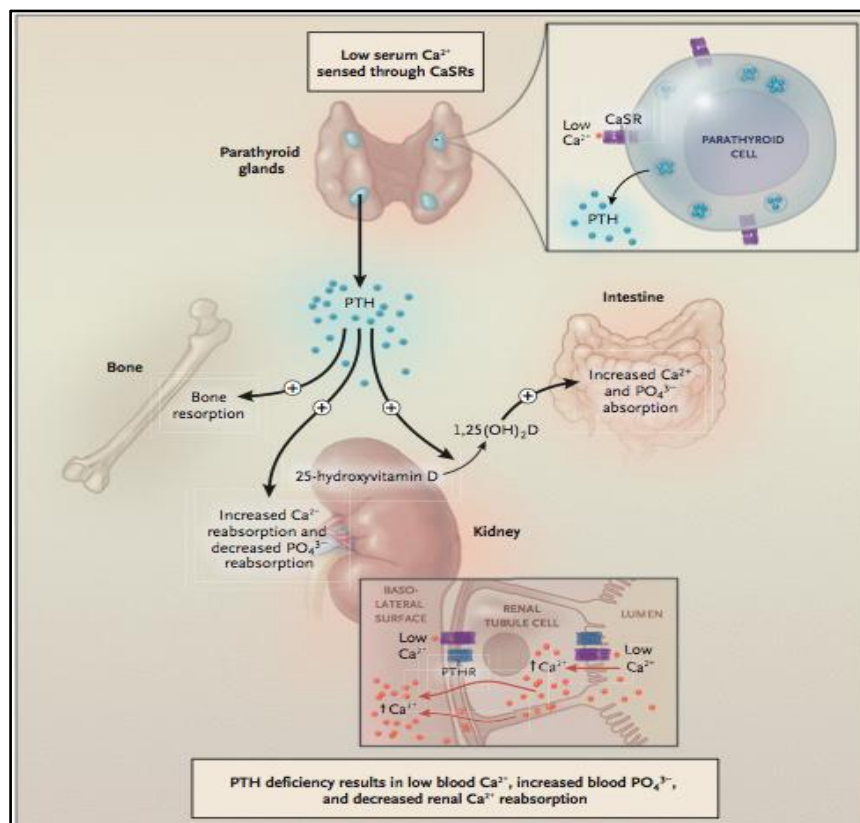


Figura 1. Esquema mostrando o metabolismo do cálcio, tendo o PTH (paratormônio) como principal hormônio regulador. Fonte: N Engl J Med 2019;380:1738-47.

1.2. Hipocalcemia e hipoparatireoidismo

Dentre as complicações associadas à tireoidectomia, a mais frequente é a hipocalcemia. Em função do grande leque de definições para esta, sua incidência varia muito entre os serviços (Al-khatib *et al.*, 2015). Rosato *et al.*, após avaliar 14.934 pacientes submetidos a cirurgia tireoidiana, encontrou uma incidência de hipocalcemia sintomática de 14%. A *The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS)*, considerando hipocalcemia como $\text{Ca s\acute{e}rico} < 2,1 \text{ mmol/L}$ (8,42 mg/dL), encontrou uma incidência de 23,6% no primeiro PO. Edafe *et al.*, após analisar 238 pacientes em PO de tireoidectomia total (TT), com uma definição de hipocalcemia semelhante à *BAETS*, encontrou uma incidência de hipocalcemia de 29% no primeiro PO. Khadra *et al.*, numa metanálise, encontraram uma variação de incidência de hipocalcemia transitória de 1% a 26% em pacientes com alta precoce e acompanhamento ambulatorial. Neste estudo, de um total de 2.268 pacientes avaliados, a hipocalcemia foi documentada com exames laboratoriais em 270 casos (11%). Em contrapartida, Torabi *et al.* avaliaram, em uma coorte retrospectiva, seis mil quinhentos e dezenove pacientes submetidos a TT e encontram uma incidência de hipocalcemia sintomática de 6,9%. (Rosato *et al.*, 2004; Edafe *et al.*, 2014; Chadwick, 2017; Khadra *et al.*, 2017; Torabi *et al.*, 2020).

A hipocalcemia, no geral, causa aumento da excitabilidade neuromuscular, cuja repercussão vai depender da intensidade e duração do distúrbio metabólico. Na grande maioria dos pacientes, a hipocalcemia é assintomática. Quando sintomática, os casos mais leves podem apresentar parestesia digital, dormência perioral, hiperreflexia e irritabilidade (Maeda *et al.*, 2018). Ao exame físico, os sinais de Trousseau e Chvostek são característicos e refletem o aumento da excitabilidade neuromuscular. O primeiro corresponde à contração involuntária dos músculos do antebraço, quando o manguito do esfigmomanômetro é inflado entre 10 a 20 mmHg acima da pressão sistólica por cerca de 3 minutos. Isso leva a uma flexão do punho e articulação metacarpofalangiana, extensão das articulações interfalangianas e adução do polegar. Por outro lado, o sinal de Chvostek corresponde à contração involuntária dos músculos de expressão da face, desencadeada pela percussão da região pré-auricular/arco zigomático. Este sinal reflete o aumento da excitabilidade dos ramos do nervo facial. Ambos os sinais são característicos, mas não patognomônicos de hipocalcemia. Eles podem ser encontrados em 4 e 10% da

população normal, respectivamente (Narayan *et al.*, 2008; Young *et al.*, 2014). Os casos mais graves podem se apresentar na forma de espasmos musculares, laringoespasma, tetania, arritmia cardíaca e, até mesmo, morte. Em geral, a hipocalcemia que ocorre após a TT ou a totalização da tireoidectomia (ToT) decorre do HipoPT (Khafif *et al.*, 2006).

Conceitualmente, o HipoPT pós-cirúrgico pode ser classificado como clínico ou bioquímico. Este último corresponde a uma queda do valor do PTH abaixo do limite inferior de referência, acompanhado de hipocalcemia laboratorial. Se essa hipocalcemia é sintomática, o HipoPT passa a ser clínico (Orloff *et al.*, 2018). Pode ainda ser classificado como agudo ou crônico. A presença de hipocalcemia, com ou sem sintomas, na presença de PTH baixo ou próximo do limite inferior da normalidade, por um período de mais de 6 meses, caracteriza o HipoPT crônico (Khan *et al.*, 2019). O HipoPT agudo, geralmente, encontra-se relacionado a espasmo vascular ou lesão traumática de algumas das paratireoides, enquanto que o crônico ocorre devido à desvascularização ou ressecção inadvertida das mesmas (Shoback *et al.*, 2016).

A frequência de HipoPT pós-cirúrgico se eleva na presença de doenças autoimunes da tireoide, como a doença de Graves e a tireoidite linfocítica; com o esvaziamento cervical (EC) do compartimento central; na presença de bócio mergulhante; e quanto menor for a experiência do cirurgião (Clarke *et al.*, 2016; Dedivitis *et al.*, 2017). De fato, durante a abordagem tireoidiana, para evitar o HipoPT, o médico deve realizar dissecação cuidadosa da cápsula da tireoide, evitando o uso de cautério próximo ou diretamente nas paratireoides e a tração brusca das mesmas. A ligadura da artéria tireoidiana inferior deve ser realizada próxima da cápsula da tireoide, evitando, desse modo, o dano vascular das paratireoides. Após a retirada da tireoide, a avaliação da mesma em busca de eventuais paratireoides acidentalmente retiradas deve sempre ser feita, já que a identificação permite o autoimplante, diminuindo o risco de HipoPT crônico. O EC do compartimento central traz grande risco de ressecção das paratireoides, principalmente as inferiores. Desse modo, o cirurgião deve estar atento na dissecação do par superior, procurando mantê-las intactas (Maeda *et al.*, 2018; Orloff *et al.*, 2018).

Diante disso, Anagnostis *et al.*, ao avaliarem de forma retrospectiva uma coorte com 783 pacientes submetidos a TT por cirurgiões com grande (GVC) e

pequeno (PVC) volume cirúrgico, concluíram que o percentual de hipoparatiroidismo primário foi três vezes maior no grupo de cirurgias com PVC (Anagnostis *et al.*, 2020). Também em relação a forma de abordagem cirúrgica da tireóide, Garas *et al.*, ao avaliarem 35 estudos com 2856 pacientes incluídos em uma revisão sistemática sobre a técnica de hemostasia no intraoperatório, concluíram que o risco de HipoPT, no PO de TT, é menor com o uso de bisturi ultrassônico se comparado com a utilização do Ligasure e a ligadura com fios (Garas *et al.*, 2013). Por fim, Su *et al.*, ao avaliarem retrospectivamente uma coorte com 903 pacientes submetidos a TT com EC do compartimento central, concluíram que a ressecção inadvertida e o autotransplante de paratireóide, e o EC do compartimento central foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de HipoPT agudo (Su *et al.*, 2017).

Além do HipoPT, outros fatores tais como hemodiluição, fome óssea e liberação de calcitonina também estão relacionados a hipocalcemia no PO. Porém, nessas situações, o distúrbio metabólico apresenta-se de forma transitória. A hemodiluição pode causar hipocalcemia após a TT, ou mesmo após a tireoidectomia parcial, a qual, em geral, ocorre dentro das primeiras 12 horas após a cirurgia, sendo de moderada intensidade, assintomática e associada a discreta redução do fósforo (P) sérico. Nesses casos, a hipocalcemia se resolve espontaneamente em até 24 horas na maioria dos pacientes (Abboud *et al.*, 2002; Noureldine *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2021). Por outro lado, a fome óssea é uma causa importante de hipocalcemia em pacientes com hiperparatiroidismo associado à doença tireoidiana, ou ainda com doença de Graves. Al Qubaisi *et al.*, ao avaliar 2143 pacientes submetidos a TT, observou que o percentual de pacientes que desenvolveram hipocalcemia sintomática foi maior nos pacientes com doença de Graves se comparado a pacientes operados por outros motivos (16,3 vs 9,4%) (Al Qubaisi e Haigh, 2019). Já Pesce *et al.*, ao avaliar pacientes portadores de doença de Graves submetidos a tireoidectomia, concluíram que a doença de Graves esteve associada a um aumento da necessidade de doses mais altas de Ca e quadros de tetania no PO de TT (Pesce *et al.*, 2010).

Por fim, mais recentemente, tem-se observado associação entre a realização de cirurgias bariátricas e entre a presença de hipomagnesemia e a ocorrência de hipocalcemia pós-TT. Em pacientes submetidos à bariátrica, a

hipocalcemia no PO de TT tende a ser mais grave, em função da síndrome de má absorção, que pode levar a diminuição da absorção intestinal de Ca. Em relação ao comportamento do magnésio (Mg) pós-TT, alguns trabalhos recentes têm demonstrado que há uma tendência de queda deste íon, principalmente nos primeiros dias de PO, o que está intimamente relacionado a hipocalcemia (Garrahy *et al.*, 2016; Nellis *et al.*, 2016; Luo *et al.*, 2017; Goldenberg *et al.*, 2018; Brophy *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020).

O tratamento dos casos de hipocalcemia aguda devido ao HipoPT depende dos níveis séricos de Ca observados e da presença e intensidade de sinais e sintomas de hipocalcemia. Casos mais leves poderiam ser abordados com reposição de Ca por via oral (VO), enquanto casos mais graves necessitariam do fornecimento do elemento por via endovenosa (EV). Além disso, a administração de vitamina D na forma de calcitriol pode ser necessária. A reposição de Ca por via oral é realizada, preferencialmente, por meio da administração de carbonato ou citrato de Ca, que apresentam, respectivamente, concentrações de 40% e 21% de Ca elementar, enquanto que, a reposição EV é realizada, preferencialmente, sob a forma de gluconato de Ca. Alguns casos de hipocalcemia de difícil controle podem estar relacionados a presença de hipomagnesemia, requerendo reposição de Mg EV, sob a forma de sulfato de Mg. Por outro lado, o tratamento dos casos de hipocalcemia crônica tem como terapia padrão a reposição de Ca e vitamina D por via oral. Objetiva a prevenção de sintomas de hipocalcemia, mantendo a calcemia ligeiramente abaixo do normal (não mais do que 0,5 mg/dL abaixo do normal) ou na faixa inferior da normalidade, da hiperfosfatemia e da ocorrência de complicações crônicas decorrentes do descontrole do metabolismo Ca-P (Bilezikian *et al.*, 2016; Brandi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019).

Independentemente do mecanismo responsável e do tipo de hipocalcemia que ocorre após a TT ou a ToT, um problema recorrente na prática médica é a dificuldade na predição de quais os pacientes a desenvolverão e necessitarão de tratamento (Lombardi *et al.*, 2004). Por não haver um preditor uniformemente estabelecido, o manejo destes pacientes no PO varia muito de serviço para serviço. Alguns serviços administram, de forma sistemática, Ca e calcitriol, dando alta precoce, enquanto outros optam pela monitorização do Ca no PO em internações mais longas. A primeira medida não está isenta de complicações, pois pode dificultar o diagnóstico dos reais casos de HipoPT, que necessitariam de tratamento mais

rigoroso, propiciar o uso de medicamentos desnecessários para os casos sem hipocalcemia e inibir a função das paratireoides. Além disso, essa abordagem implica no seguimento desses casos, com dosagens bioquímicas periódicas, com o intuito de avaliar a possibilidade de retirada progressiva das medicações, evitando-se complicações relacionadas ao excesso de tratamento, tais como a hipercalcúria, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite, além de sintomas neuropsiquiátricos variados, que vão desde alterações de personalidade e concentração até ansiedade e depressão (Barstow e Braun, 2017; Cusano e Bilezikian, 2018). No entanto, a manutenção dos pacientes internados por tempo mais prolongado vai na contramão das políticas hospitalares atuais, que visam a alta precoce, promovendo melhor qualidade de vida, menor risco de infecção e redução dos custos.

Diante disso, alguns estudos tentaram detectar quais os pacientes com maior risco para hipocalcemia, visando definir uma estratégia de alta hospitalar (AH) precoce e também segura, sem os riscos tanto do ponto de vista da redução do Ca sérico como do *overtreatment*. Grande parte desses estudos utilizou a dosagem absoluta e as curvas evolutivas de PTH e Ca séricos no período de PO. Porém, embora essas dosagens, e particularmente a do PTH no PO, pareçam ser bons preditores de hipocalcemia, o momento ideal da dosagem e o melhor marcador, se a concentração absoluta ou a variação percentual, ainda se encontram em discussão. Lombardi *et al.* avaliaram 53 pacientes submetidos a TT, com dosagem de Ca (24 e 48h após a cirurgia) e PTH (indução anestésica, final da cirurgia e 2, 4, 6, 24 e 48h após a cirurgia) e concluíram que o PTH da 4^a. e 6^a. h foram os preditores com melhor acurácia para hipocalcemia (98%) e hipocalcemia sintomática (100%) (Lombardi *et al.*, 2004). Posteriormente, o mesmo grupo, na tentativa de validar o estudo anterior, avaliou 523 pacientes, porém não chegou ao resultado esperado. Apesar do PTH em 4h predizer hipocalcemia, houve uma diminuição importante da acurácia para um valor de 78,6%, evidenciando um aumento de 13,4% de falso-negativos (Lombardi *et al.*, 2006).

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período entre 2013 e 2014, Tunes RS avaliou uma coorte de 76 pacientes submetidos a TT e a dosagem de PTH antes da cirurgia, durante e após 1 e 8 horas, além de Ca sérico na véspera, durante a cirurgia e após 1, 8, 14 e 24 horas da mesma. Nesse estudo, foi visto que a queda maior que 6% do Ca em 24 horas, com queda do PTH maior

que 70% em 1 hora (h), ou 36% em 8h, apresentou sensibilidades combinadas de 94% e 97%, respectivamente, para predição de hipocalcemia. Em adição a isso, valores de Ca $\leq 8,4$ mg/dL em 24h, com PTH $\leq 15,6$ pg/mL em 1h, foram preditores de hipocalcemia com sensibilidade de 94% e especificidade de 68%. Dessa forma, concluíram que a avaliação dos valores absolutos e do percentual negativo do Ca, em 24h, e do PTH, nas primeiras 8 horas após a TT, quando comparados aos valores basais, auxiliam na estratificação dos pacientes quanto ao risco de hipocalcemia em geral. Assim, sugeriram que a alta logo após 24h só poderia ser dada se o paciente apresentasse concentrações de Ca $> 8,4$ (em 24h) e de PTH $> 15,6$ (na 1ª. h), com ausência de tendência negativa nos seus valores absolutos e percentuais, em comparação com os valores basais. Os casos restantes deveriam ser mantidos internados, sob suplementação com Ca de forma isolada ou associado a calcitriol, e a AH ocorreria após a recuperação da calcemia. Tunes RS propôs um algoritmo (Figura 2) para o manejo PO dos pacientes submetidos a TT, visando a identificação dos pacientes em risco de desenvolvimento de hipocalcemia, diferenciando-os daqueles que seriam candidatos a uma alta precoce (Tunes, 2016). Tal protocolo ainda não foi validado.

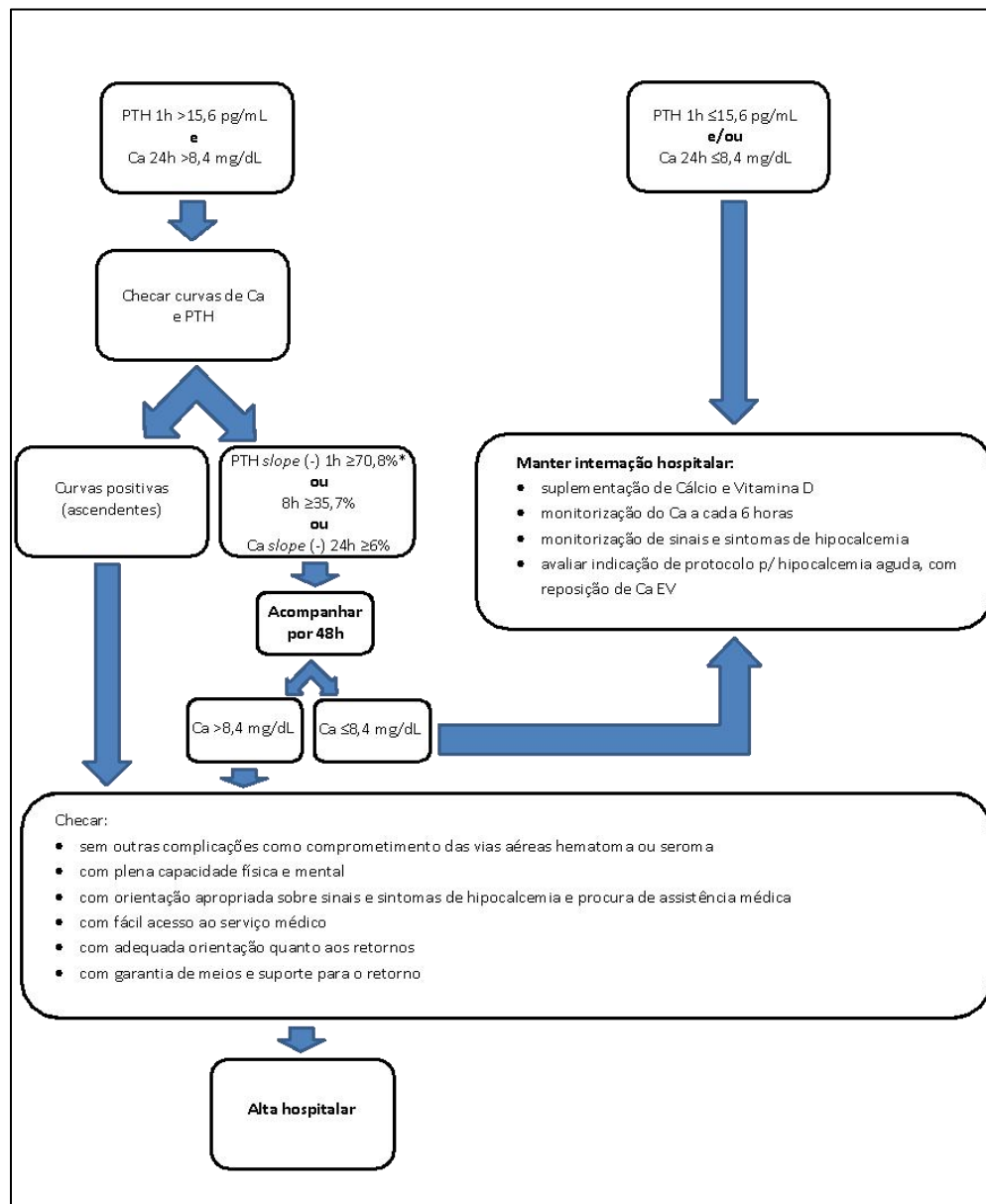


Figura 2. Protocolo proposto para detecção e abordagem do hipoparatiroidismo em pacientes submetidos à tireoidectomia total no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Fonte: Tunes RS, 2016.

Mais recentemente, em 2015, na Austria, Selberherr *et al.* publicaram os dados de um estudo realizado de forma prospectiva no qual avaliaram 237 pacientes com dosagem de PTH e Ca corrigido em dois momentos: entre 12 e 24, e 36 e 48h de PO. Nesse estudo, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o valor do PTH: grupo 1 - PTH ≥ 15, grupo 2 - 10 ≤ PTH < 15, e grupo 3 - PTH <10 pg/mL. O PTH coletado no 1º. momento (entre 12 e 24h de PO) teve sensibilidade e

especificidade, respectivamente, de 100% e 92%, para um valor de corte de 10 pg/mL; e de 83 e 99%, para um valor de corte de 15 pg/mL. A sensibilidade, especificidade e acurácia para o valor de corte de 15 pg/mL no 2º. momento (entre 36 e 48h de PO), foram todos de 100% (Selberherr *et al.*, 2015). Apesar da boa sensibilidade, os autores não foram claros quanto aos critérios de inclusão e exclusão utilizados, o que poderia resultar em uma amostra heterogênea. Somado a isso, a queda do Ca foi avaliada em apenas duas dosagens no período de 48 horas após a cirurgia, sendo que o nadir do Ca geralmente ocorre entre 48 e 72h de PO. Essa conduta poderia aumentar o número de falso-negativos.

Dessa forma, uma vez que a identificação precoce dos pacientes candidatos à hipocalcemia no PO diminui a morbidade e auxilia na seleção dos pacientes que poderiam receber AH precoce com segurança, é de suma importância que cada serviço adote protocolos próprios, usando como base as características inerentes da própria população à qual presta assistência.

2. HIPÓTESE

2. HIPÓTESE

Os valores absolutos de PTH, na 1ª h e 8ª h de PO, representam boas ferramentas para predizer quais pacientes evoluirão sem a necessidade de reposição de Ca pós-TT ou totalização de tireoidectomia (ToT), sendo candidatos a alta segura logo após 48h.

3. OBJETIVO

3. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a capacidade das concentrações séricas do PTH, nas primeiras 8 horas após a TT ou ToT, de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia e aqueles que necessitarão da reposição de cálcio.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, FMB-Unesp (pareceres nos. 2.046.729, 2.582.208, 4.399.390 e 4.642.575, e CAAE no. 67523317.6.0000.5411). O protocolo foi explicado a todos os pacientes que participaram do estudo, sendo que somente adentraram ao mesmo aqueles que leram, entenderam, concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo I).

4.1. Casuística

Para adentrar ao estudo, os pacientes foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão explicitados abaixo.

Critérios de Inclusão

Foram elegíveis para o estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, submetidos à TT ou ToT, por apresentarem diagnóstico ou suspeita de neoplasia maligna na tireoide, bócio multinodular atóxico sintomático, bócio difuso tóxico de grande volume ou associado a oftalmopatia, que concordaram e assinaram o TCLE.

Critérios de Exclusão

Não foram incluídos no estudo pacientes com hiperparatireoidismo primário ou secundário a doença renal crônica, com hipertireoidismo descompensado, na vigência de qualquer tipo de procedimento dialítico, com história prévia de cirurgia bariátrica e em uso de medicamentos que sabidamente alterassem as concentrações séricas de Ca.

Pacientes selecionados

No período de março de 2018 a janeiro de 2021, cento e quarenta e um pacientes foram submetidos a TT ou ToT no Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp. Depois de avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, cento e sete foram selecionados para o estudo (Figura 3).

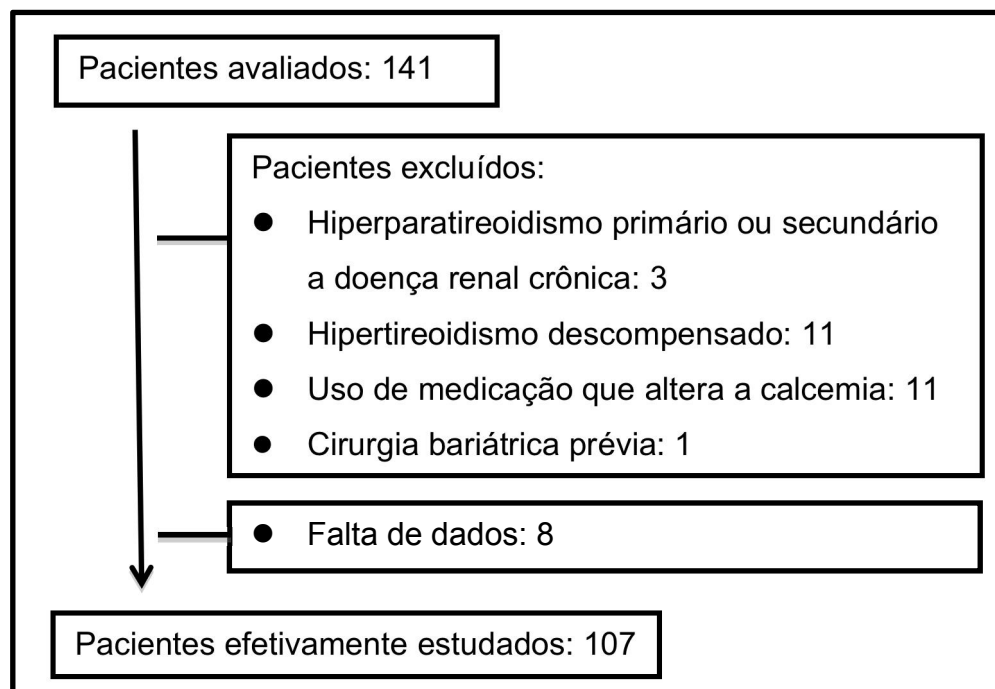


Figura 3. Fluxograma ilustrando o procedimento de seleção da amostra de pacientes.

4.2. Delineamento

Em uma coorte prospectiva de pacientes submetidos a TT ou ToT, os pacientes receberam alta com ou sem reposição de Ca, isoladamente ou associado a calcitriol, de acordo com os valores absolutos do PTH em 1 e 8h e a evolução da calcemia durante 48 horas após a cirurgia. O principal desfecho verificado foi o desenvolvimento de hipocalcemia até 30 dias da AH. Como desfecho secundário, foi avaliada a necessidade de reposição de Ca no mesmo período.

As principais variáveis de interesse foram os valores absolutos do PTH e Ca, respectivamente, nas primeiras 8 e 48 horas de PO. Os pacientes foram submetidos

a coleta de sangue antes da cirurgia, para dosagem de Ca, PTH e proteínas totais e frações séricas. Adicionalmente, foram realizadas novas dosagens de PTH em 1 e 8h após a cirurgia, e de Ca com 1, 8, 14, 24, 30, 36, 42 e 48h após a cirurgia e uma dosagem de proteínas totais e frações 1 e 30h após a cirurgia (Figura 4). O Ca total foi corrigido para o nível sérico da albumina (Alb) pela fórmula: $\text{Ca corrigido} = \text{Ca total medido} + [(4 - \text{Alb}) \times 0,8]$ (Payne *et al.*, 1979).

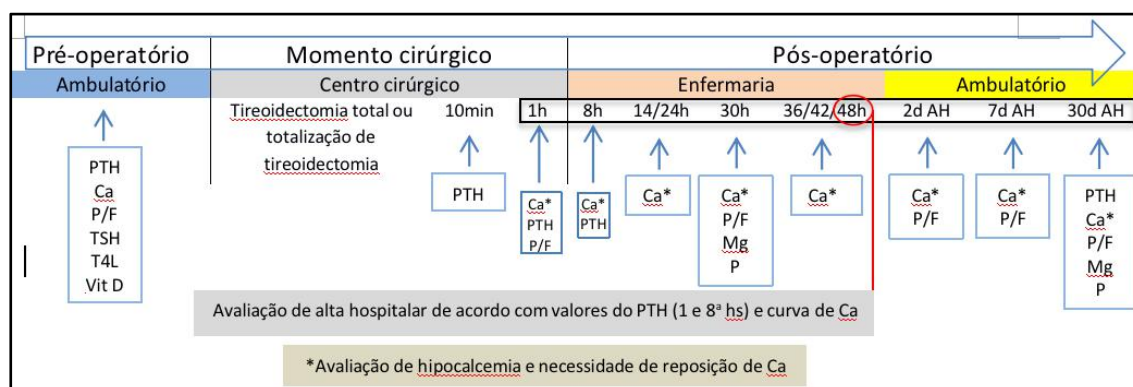


Figura 4. Delineamento do estudo. PTH - paratormônio, Ca - Cálcio sérico, P/F - proteínas totais e frações, TSH - hormônio tireoestimulante, T4L - tiroxina livre, Vit D - 25(OH)vitamina D, HP - hipoparatiroidismo.

Ambos os desfechos avaliados, hipocalcemia e necessidade de reposição de Ca, foram verificados em reavaliação posterior, que ocorreu após 2 (1^a. avaliação), 7 (2^a. avaliação) e 30 (3^a. avaliação) dias da AH, com dosagem de Ca e proteínas totais e frações, nas três avaliações, e PTH apenas na 3^a. avaliação. Para fins de desfecho, foi considerado como hipocalcemia a presença, durante a internação e/ou no 2^o, 7^o, 30^o dias após AH, de dosagem de Ca menor que 8,4 mg/dL, em uso ou não de suplementação com Ca, isoladamente ou associado a calcitriol. Por outro lado, a reposição de Ca foi indicada sempre na presença de Ca menor que 8,0 md/dL durante a internação e/ou no 2^o, 7^o, 30^o dias após AH. Esse valor de corte para reposição foi baseado nos *guidelines* mais recentes sobre hipoparatiroidismo crônico, que orientam manter a concentração de Ca sérico ligeiramente abaixo do normal (não mais do que 0,5 mg/dL abaixo do normal) ou na faixa normal baixa (Brandi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019).

Considerando os desfechos acima, os casos foram classificados como grupos normocalcêmico ou hipocalcêmico; e como sem ou com necessidade de reposição de Ca. Esses grupos foram comparados quanto às concentrações séricas de PTH na 1ª e 8ª h de PO.

Para fins de descrição da amostra, foram ainda coletados dados gerais dos pacientes, tais como sexo, idade, volume tireoidiano ao exame de ultrassonografia (USG), tipo de cirurgia (TT ou ToT, com ou sem EC recorrential), diagnóstico citológico pré-operatório do material obtido de lesão nodular por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e histopatológico tireoidiano, além de presença ou não de paratireoide no material histopatológico. Além disso, antes da TT ou ToT, foram realizadas outras dosagens laboratoriais, tais como de 25OHD, tiroxina livre (T4L), hormônio tireoestimulante (TSH); e Mg e P no 1º PO e no 30º dia após a AH.

Técnica cirúrgica

Os pacientes foram submetidos à cirurgia sob anestesia geral. A tireoidectomia foi realizada sempre pelos mesmos profissionais, C.S.P.S. e J.V.T., cirurgiões de cabeça e pescoço experientes, ambos com uma média de mais de 25 tireoidectomias por ano, seguindo sempre a mesma técnica, sendo os ramos da artéria tireóidea inferior ligados e seccionados após identificação e dissecação cuidadosa dos nervos laríngeos recorrentes e das paratireoides. A dissecação das paratireoides foi realizada de forma cuidadosa, preservando o pedículo arterial e a drenagem venosa. Sempre que visualizadas, as paratireoides foram avaliadas de forma rigorosa quanto a coloração. Nos casos de ressecção inadvertida ou dano importante da vascularização, a paratireoide comprometida foi autoimplantada no músculo esternocleidomastoide ipsilateral. O pedículo superior foi também ligado cuidadosamente separando a artéria e a veia tireóidea superior com o cuidado da preservação do ramo externo do nervo laringeo superior. O tempo cirúrgico variou de 1 hora e 30 minutos a 4 horas.

Dosagens laboratoriais

Todas as dosagens laboratoriais de ambas as fases do estudo foram realizadas no Laboratório Clínico do HC-FMB. As dosagens séricas de Ca total e albumina foram realizadas pelo método de química seca, em equipamento de automação em bioquímica (Sistema Químico Vitros 4.600; marca Johnson & Johnson; Rochester, NY, USA). A dosagem de 25OHD foi realizada por método de imunoensaio competitivo que utiliza um anticorpo anti-fluoresceína monoclonal covalentemente associado a partículas paramagnéticas, um anticorpo anti-vitamina D 25(OH) monoclonal marcado com éster de acridínio e um análogo de vitamina D marcado com fluoresceína (Sistema ADVIA CentaurR XP e ADVIA CentaurR XPT; marca: Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; Tarrytown, NY, USA). Quanto as dosagens de PTH, TSH e T4L foram realizadas por meio de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para a determinação quantitativa dos hormônios intactos em soro (Sistema immulite 2000 XPi; marca Siemens; Germany). Os valores de referência para as dosagens laboratoriais avaliadas encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência para as dosagens laboratoriais séricas avaliadas.

Exames	Valor de referência
Ca	8,4 - 10,2 mg/dL
PTH	11 - 67 pg/mL
TSH	0,35 - 4,94 µIU/mL
T4L	0,7 - 1,48 ng/dL
25OHD	Deficiência < 20 ng/mL
Mg	1,6 - 2,3 mg/dL
P	2,5 - 4,5 mg/dL
Albumina	3,5 - 5 g/dL

Ca = cálcio, Mg = Magnésio, P = fósforo, PTH = paratormônio, TSH = hormônio tireoestimulante, T4L = tiroxina livre, 25OHD= 25-hidroxi-vitamina D.

Crêterios para alta hospitalar

Pacientes que apresentaram dosagem de PTH ≥ 11 pg/mL, na 1^a e 8^a h de PO, dosagens de Ca $\geq 8,0$ mg/dL, com uma curva plana ou ascendente, nas primeiras 48 horas, ausência de manifestações clínicas de hipocalcemia (por ex., sinais de Trousseau e Chvostek), ausência de complica   es nas vias aéreas ou na ferida cirúrgica, com condi   es para retirada do dreno de suc    o (débito menor que 30 mL em 24 horas), sinais vitais estáveis, boa aceita   o da dieta e boa movimentac   o para higiene, receberam alta sem reposi   o de Ca, logo ap  s a 48^a h de PO. Em contrapartida, aqueles que apresentaram valores absolutos de PTH na 1^a h e/ou 8^a h menores do que 11 pg/ml; e/ou curva descendente do Ca nas primeiras 48 horas, mesmo que com alguns níveis séricos de Ca $\geq 8,0$ mg/dL, e/ou manifesta   es clínicas de hipocalcemia (por ex., sinais de Trousseau e Chvostek), permaneceram internados. A escolha do valor de corte para o PTH foi baseada no limite inferior de referência utilizado neste servi  o, que foi de 11 pg/mL (referência = 11 - 67 pg/mL).

4.3. Análise Estatística

O tamanho amostral mínimo foi calculado considerando uma incidência local de hipocalcemia (Ca < 8,4 mg/dL), segundo estudo piloto realizado com 43 pacientes, de 72,7%. Dessa forma, para um erro amostral de 5%, um nível de confiança de 95% e um poder do teste de 80%, os números amostrais para o desfecho hipocalcemia, calculados através do método de Fleiss com corre   o e considerando o PTH da 1^a e 8^a h, ambos com valores < 11 pg/mL, foram, respectivamente, de 32 e 38 pacientes.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva com todos os pacientes do estudo. Nesta análise, os resultados foram expostos como números e percentuais para as variáveis categóricas - sexo, tipo de cirurgia (TT ou ToT, com ou sem EC), evolu   o PO da calcemia, necessidade de reposi   o VO de Ca, Calcitriol e EV de Ca, diagnóstico citológico pr -operatório e histopatológico tireoidiano PO e presença ou não de paratireoide no resultado histopatológico; e como média ou mediana para as variáveis contínuas - idade, volume tireoidiano, exames pré-operatórios e de PO.

Os grupos normocalcêmico e hipocalcêmico e os sem e com reposição de Ca foram comparados, utilizando-se o teste de T de Student, para as variáveis contínuas homogêneas; de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas não homogêneas; e Qui Quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas.

Foi realizada regressão logística univariada para a avaliação das variáveis preditoras de hipocalcemia e reposição de Ca, seguida de regressão logística multivariada, utilizando, para esta, as variáveis que apresentaram $p < 0,3$ na análise univariada, com o intuito de aumentar a captação de eventuais influenciadores dos desfechos. Para a análise multivariada, apesar da ausência de multicolinearidade entre as variáveis, foram criados dois modelos para a predição de hipocalcemia (modelos 1A e 1B); e para a predição da necessidade de reposição de Ca (modelos 2A e 2B). Nos modelos com letra “A”, foi incluído, para fins de análise, o PTH da 1ª h, enquanto que, nos modelos “B”, foi incluído o PTH da 8ª h.

Foram calculadas as áreas sob a curva ROC (ASC) para as variáveis numéricas que, na regressão logística multivariada, foram preditoras de hipocalcemia e de reposição de Ca ($p < 0,05$), sendo estabelecidos os valores de corte, com suas respectivas sensibilidades (S), especificidades (E), valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e acurácias (A). Por fim, as ASC que apresentaram significância foram comparadas.

Todas as análises foram realizadas por meio do programa IBM SPSS Statistics - versão 23 e MedCalc - versão 14.8.1. Em geral, o nível de significância adotado foi de 5%.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descrição dos pacientes estudados

Nos 107 pacientes incluídos no estudo, a mediana (valor mínimo; valor máximo) da idade foi de 51 (18; 80) anos, com maior prevalência do sexo feminino (n= 89; 83,2%). Sessenta e quatro pacientes (59,8%) tiveram diagnóstico anatomopatológico de câncer, e destes, o carcinoma papilífero, variante clássica, foi o subtipo histológico mais presente, sendo observado em 41 (64,1%) destes pacientes. Em relação aos desfechos, um total de 75 (70,1%) e 43 (40,2%) pacientes evoluíram, respectivamente, com hipocalcemia e necessidade de reposição de Ca. A tabela 2 mostra os dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de todos os pacientes.

Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 107 pacientes.

	N= 107
Sexo feminino *	89 (83,2)
Idade (anos) ***	51 (18; 80)
Volume tireoidiano na USG***	17 (3,6; 240)
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda*	55 (51,4)
Tipo de cirurgia *	
Tireoidectomia total	97 (90,7)
Totalização de tireoidectomia com EC	10 (9,3)
	18 (16,8)
Exames pré-operatórios	
PTH (pg/mL)***	38,7 (5,8; 95,8)
CaC (mg/dL)**	9,3 (± 0,4)
TSH (μIU/mL)***	2 (0,39; 63)
T4L(ng/dL)***	0,99 (0,55; 1,44)
25OHD (ng/mL)***	24 (11,3; 42,3)

Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 107 pacientes (continuação).

	N= 107
Exames pós-operatórios	
<i>PO imediato</i>	
CaC 1ª h de PO (mg/dL)**	9,2 ± 0,5
PTH 1ª h de PO (pg/mL)***	8,5 (3; 103)
PTH 8ª h de PO (pg/mL)***	10,9 (3; 101)
<i>Primeiro PO</i>	
Mg (mg/dL)***	1,9 (1,3; 2,5)
P (mg/dL)***	3,8 (2,1; 6,6)
<i>30 dias da AH</i>	
PTH (pg/mL)***	31 (3; 95,4)
Mg (mg/dL)***	2 (0,9; 2,4)
P (mg/dL)**	4 (± 0,6)
Malignidade no anatomopatológico *	64 (59,8)
<i>Tipo histológico*</i>	
Carcinoma papilífero - variante clássica	41 (64,1)
Carcinoma papilífero - variante folicular	14 (21,9)
Carcinoma papilífero - outras variantes	6 (9,4)
Outros tipos histológicos	3 (4,6)
Número de paratireoide na peça cirúrgica *	
0	79 (73,8)
1	20 (18,7)
2	7 (6,5)
3	1 (0,9)
Hipocalcemia no PO *	75 (70,1)
Necessidade de reposição VO de Ca *	43 (40,2)
Esquema de reposição VO de Ca *	
Sem reposição	64 (59,8)
2,5 g	14 (13,1)
4 g	12 (11,2)
5,5 g	10 (9,3)
7 g	3 (2,8)
8,5 g	2 (1,9)

Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 107 pacientes (continuação).

	N= 107
10 g	2 (1,9)
Necessidade de calcitriol *	21 (19,6)
Necessidade de reposição EV de Ca *	16 (15)

* Valores expressos em número absoluto (%)

** Valores expressos em média ($\pm$ desvio padrão)

*** Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)

AH = alta hospitalar; Ca = cálcio; CaC = cálcio corrigido; EV = endovenoso; h = hora; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; TSH = hormônio tireoestimulante; T4L = tiroxina livre; USG= ultrassonografia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; VO = via oral.

Dos 43 (40,2%) pacientes submetidos a reposição de Ca, dezessete (39,5%) tiveram a reposição iniciada nas primeiras 24 horas de PO, vinte (46,5%) entre a 24^a e a 48^a h de PO e seis (14%) entre a 48^a e a 72^a h de PO (Figura 5).

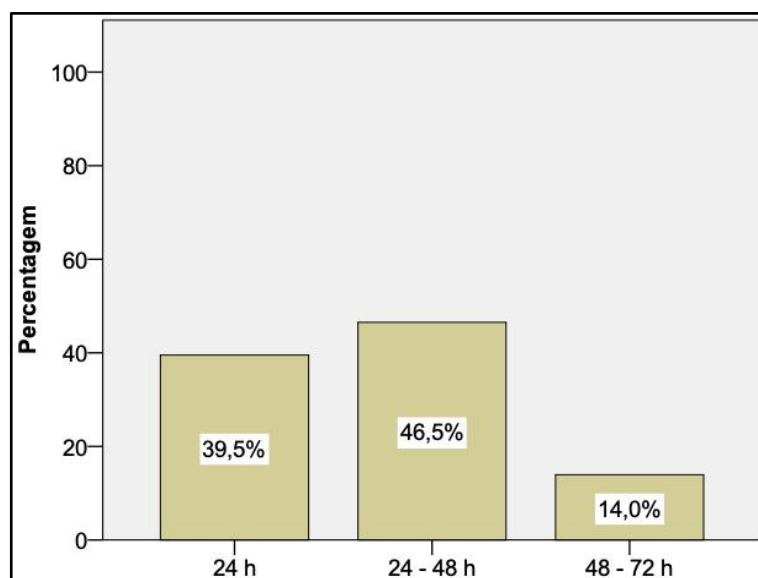


Figura 5. Distribuição percentual do momento de início da reposição de cálcio.

5.2 Comparação entre os grupos quanto a calcemia

Os pacientes que evoluíram com normocalcemia ou hipocalcemia no PO, diferiram quanto ao percentual de submetidos a EC (0% vs 24%, $p = 0,002$) e à

presença de paratireoides no anatomopatológico da peça cirúrgica (12,5% *vs* 32%, $p= 0,03$). Laboratorialmente, diferiram quanto a dosagem pré-operatória de Ca corrigido [9,5 ($\pm 0,4$) *vs* 9,2 ($\pm 0,4$), $p= 0,002$] e da 1ª h de PO [9,4 ($\pm 0,4$) *vs* 9,1 ($\pm 0,5$), $p= 0,01$]; de PTH pré-operatório [35,5 (31,5; 40,2) *vs* 43,4 (32,2; 58,5), $p= 0,03$] e coletado na 1ª h [23,4 (11,7; 36,8) *vs* 4 (3; 11,8), $p< 0,001$] e 8ª h [23 (14,8; 32,5) *vs* 4 (3; 18,3), $p< 0,001$]. de PO; de P [3,3 (2,8; 3,7) *vs* 4,1 (3,5; 4,5), $p< 0,001$] coletando no 1º PO; e de Mg coletado no 1º PO [2 (1,9; 2,1) *vs* 1,8 (1,6; 2), $p< 0,001$] e no 30º dia pós AH [2 (1,9; 2,2) *vs* 1,9 (1,8; 2,1), $p= 0,01$] (Tabela 3).

Tabela 3. Comparação dos grupos quanto a evolução pós-operatória da calcemia.

	Normocalcemia	Hipocalcemia	Valor de p
	N= 32	N= 75	
Sexo feminino*	24 (75)	65 (86,7)	0,14
Idade (anos)***	53 (44; 61)	51 (40; 60)	0,38
Volume tireoideano na USG (cm³)***	16,2 (12,4; 30)	17,3 (8,2; 36,2)	0,49
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda*	16 (50)	39 (52)	0,85
Tipo de cirurgia*			
TT - n (%)	26 (81,3)	71 (94,7)	0,06
ToT - n (%)	6 (18,8)	4 (5,3)	
com EC	0 (0)	18 (24)	0,002
Exames pré-operatórios			
PTH (pg/mL)***	35,5 (31,5; 40,2)	43,4 (32,2; 58,5)	0,03
CaC (mg/dL)**	9,5 ($\pm 0,4$)	9,2 ($\pm 0,4$)	0,002
TSH (μ IU/mL)***	2,28 (1,4; 3,73)	1,87 (1,32; 2,6)	0,27
T4L(ng/dL)***	0,96 (0,92; 1,12)	1,01 (0,93; 1,15)	0,34
25OHD (ng/mL)***	27,3 (21,7; 33,3)	23,8 (20,8; 28,4)	0,23
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h de PO (mg/dL)**	9,4 ($\pm 0,4$)	9,1 ($\pm 0,5$)	0,01
PTH 1ª h de PO (pg/mL)***	23,4 (11,7; 36,8)	4 (3; 11,8)	< 0,001
PTH 8ª h de PO (pg/mL)***	23 (14,8; 32,5)	4 (3; 18,3)	< 0,001

Tabela 3. Comparação dos grupos quanto a evolução pós-operatória da calcemia (continuação).

	Normocalcemia	Hipocalcemia	Valor de p
<i>Primeiro PO</i>			
Mg (mg/dL)***	2 (1,9; 2,1)	1,8 (1,6; 2)	< 0,001
P (mg/dL)***	3,3 (2,8; 3,7)	4,1 (3,5; 4,5)	< 0,001
<i>30 dias da AH</i>			
PTH (pg/mL)***	32,9 (24,2; 43,6)	27,2 (12,7; 46,2)	0,12
Mg (mg/dL)***	2 (1,9; 2,2)	1,9 (1,8; 2,1)	0,01
P (mg/dL)**	3,8 (± 0,6)	4 (± 0,6)	0,1
Malignidade no AP*	15 (46,9)	49 (65,3)	0,07
Presença de paratireoide no AP*	4 (12,5)	24 (32)	0,03

*Valores expressos em número absoluto (%);

**Valores expressos em média (± desvio padrão); e

***Valores expressos em mediana (percentil 25; percentil 75).

Testes estatísticos: T de Students, Mann-Whitney, Qui Quadrado e Exato de Fisher

AH = alta hospitalar; AP = anatomopatológico; Ca = cálcio; CaC = cálcio corrigido; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; TSH; hormônio tireoestimulante; TT = tireoidectomia total; T4L = tiroxina livre; USG= ultrassonografia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D; VO = via oral.

A figura 6 mostra a evolução do PTH em quatro momentos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico: pré-operatório, na 1ª. e 8ª. h de PO, e no 30º. dia da alta hospitalar.

Dos 75 pacientes que evoluíram com hipocalcemia, trinta e dois (42,7%) não necessitaram de reposição de Ca. Destes, após 30 dias da AH, apenas 1 (3%) apresentou valores entre $\leq 8,0$ e $< 8,4$ mg/dL, todos os outros (97%) apresentaram valores acima de 8,4 mg/dL. A média [± desvio padrão (DP)] e o valor mínimo do Ca sérico corrigido, no 30º PO, dos pacientes hipocalcêmicos, que não necessitaram da reposição de Ca, foi de 9,21 (± 0,47) e 8,2 mg/dL, respectivamente. Nesses casos, não houve diferença estatística ($p= 0,91$) entre a média (± DP) do Ca sérico corrigido pré-operatório [9,19 (± 0,36) mg/dL] e no 30º dia da AH [9,21 (± 0,47) mg/dL] (Figura 7).

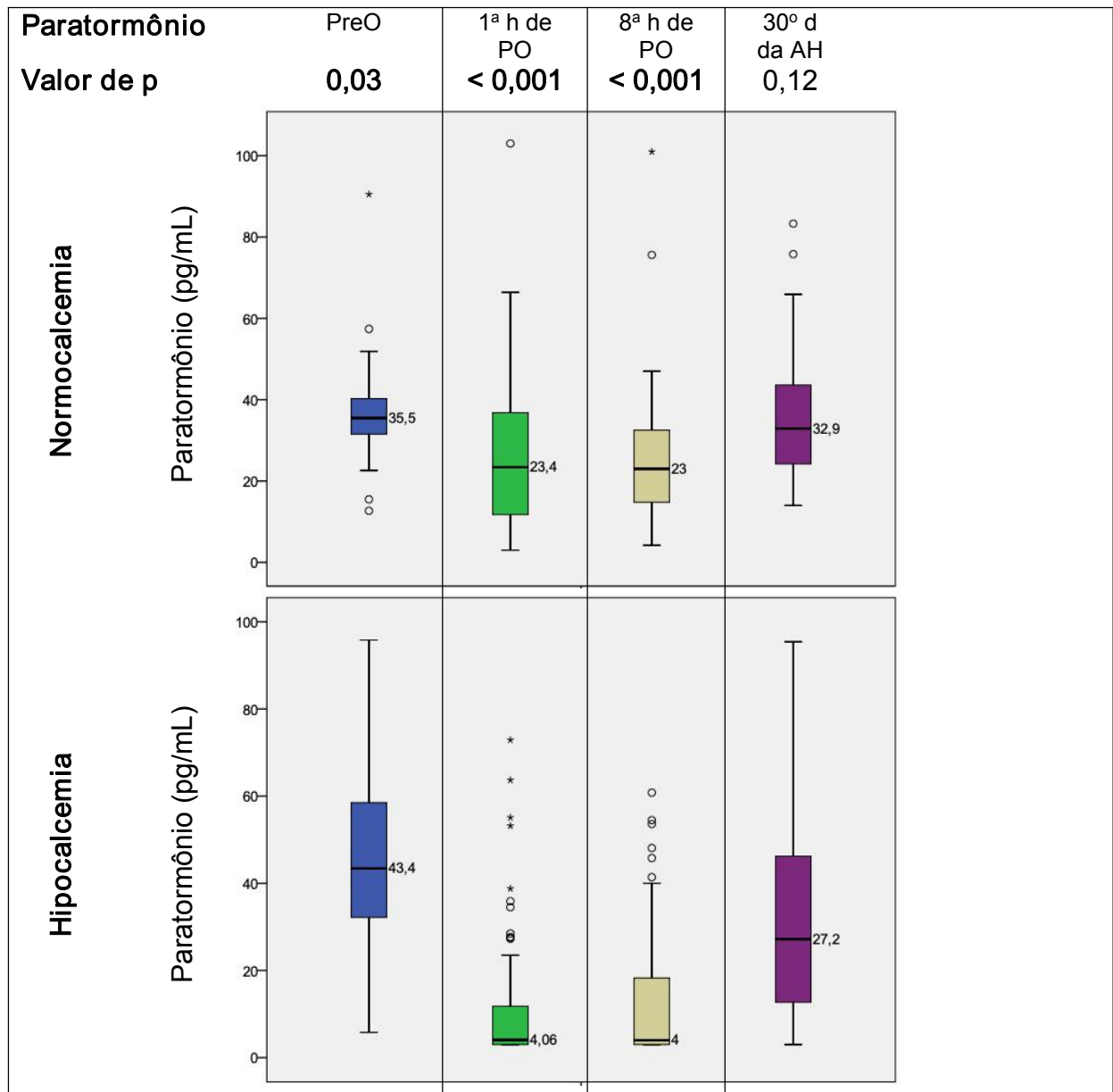


Figura 6. Evolução do paratormônio (PTH) em quatro momentos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico: pré-operatório, na primeira e oitava horas de pós-operatório, e no trigésimo dia da alta hospitalar.

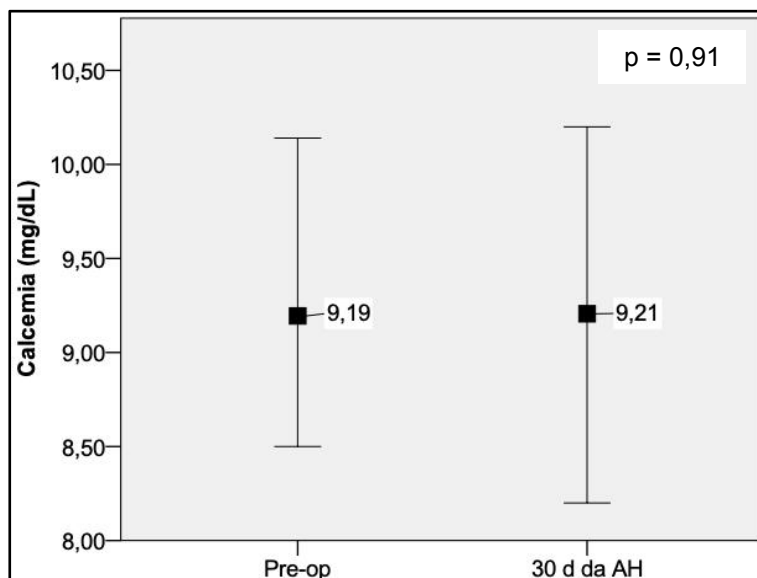


Figura 7. Comparação entre cálcio sérico corrigido [em mg/dL; média ($\pm$ desvio padrão)] pré-operatório e do 30º dia pós alta hospitalar, nos pacientes que evoluíram com hipocalcemia, mas sem necessidade de reposição de cálcio.

5.3 Comparação entre os grupos quanto a necessidade de reposição de cálcio

Os pacientes que evoluíram sem e com necessidade de reposição de Ca diferiram, respectivamente, quanto a dosagem PTH coletado na 1ª [19,8 (9,3; 30,9) *vs* 3 (3; 4), $p < 0,001$] e 8ª [20,8 (11,9; 32,5) *vs* 3 (3; 4), $p < 0,001$] h de PO; e de Mg [2 (1,8; 2,1) *vs* 1,7 (1,6; 1,8), $p < 0,001$] e P [3,5 (3,1; 4) *vs* 4,3 (4; 4,7), $p < 0,001$] coletado no 1º PO; de PTH [33,7 (22,9; 52,7) *vs* 22,3 (10,4; 34,2), $p < 0,001$], de Mg [2 (1,9; 2,2) *vs* 1,9 (1,8; 2), $p = 0,03$] e P [3,8 ($\pm 0,6$) *vs* 4,2 ($\pm 0,6$), $p = 0,005$] coletados no 30º dia após a AH. Também houve diferença quanto ao percentual de pacientes com diagnóstico anatomopatológico de câncer (51,6% *vs* 72,1%, $p = 0,03$) (Tabela 4).

Tabela 4. Comparação dos grupos quanto a necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório.

	Sem reposição	Com reposição	Valor de p
	N= 64	N= 37	
Sexo feminino*	50 (78,1)	39 (90,7)	0,08
Idade (anos)***	51 (42; 58)	50 (39; 60)	0,67
Volume tireoideano na USG (cm³)***	19 (12; 43)	13 (8; 31)	0,09
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda*	30 (46,9)	25 (58,1)	0,25
Tipo de cirurgia*			
TT - n(%)	56 (87,5)	41 (95,3)	0,31
ToT - n(%)	8 (12,5)	2 (4,7)	
com EC - n(%)	11 (17,2)	7 (16,3)	0,9
Exames pré-operatórios			
PTH (pg/mL)***	38,8 (33,7; 52,9)	38 (26,7; 53,2)	0,59
CaC (mg/dL)**	9,3 (± 0,4)	9,3 (± 0,5)	0,51
TSH (μIU/mL)***	2,2 (1,51; 3,3)	1,69 (1,14; 2,44)	0,07
T4L(ng/dL)***	0,99 (0,92; 1,15)	1,01 (0,93; 1,16)	0,6
25OHD (ng/mL)***	25 (20,9; 31,5)	23,3 (21,5; 29,3)	0,69
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1 ^a h de PO**	9,2 (± 0,4)	9,1 (± 0,5)	0,2
PTH 1 ^a h de PO***	19,8 (9,3; 30,9)	3 (3; 4)	< 0,001
PTH 8 ^a h de PO***	20,8 (11,9; 32,5)	3 (3; 4)	< 0,001
<i>Primeiro PO</i>			
Mg (mg/dL)***	2 (1,8; 2,1)	1,7 (1,6; 1,8)	< 0,001
P (mg/dL)***	3,5 (3,1; 4)	4,3 (4; 4,7)	< 0,001
<i>30 dias da AH</i>			
PTH (pg/mL)***	33,7 (22,9; 52,7)	22,3 (10,4; 34,2)	< 0,001
Mg (mg/dL)***	2 (1,9; 2,2)	1,9 (1,8; 2)	0,03
P (mg/dL)**	3,8 (± 0,6)	4,2 (± 0,6)	0,005
Malignidade no AP*	33 (51,6)	31 (72,1)	0,03
Presença de paratireoide no AP*	13 (20,3)	15 (34,9)	0,09

* Valores expressos em número absoluto (%);

**Valores expressos em média ($\pm$ desvio padrão); e

***Valores expressos em mediana (percentil 25; percentil 75).

Testes estatísticos: T de Students, Mann-Whitney, Qui Quadrado, Exato de Fisher

AH = alta hospitalar; AP = anatomopatológico; Ca = cálcio; CaC = cálcio corrigido; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; TSH = hormônio tireoestimulante; TT = tireoidectomia total; T4L = tiroxina livre; USG= ultrassonografia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

A figura 8 mostra a evolução do PTH em quatro momentos nos grupos sem e com reposição de Ca: pré-operatório, na 1ª. e 8ª. h de PO, e no 30º. dia da AH.

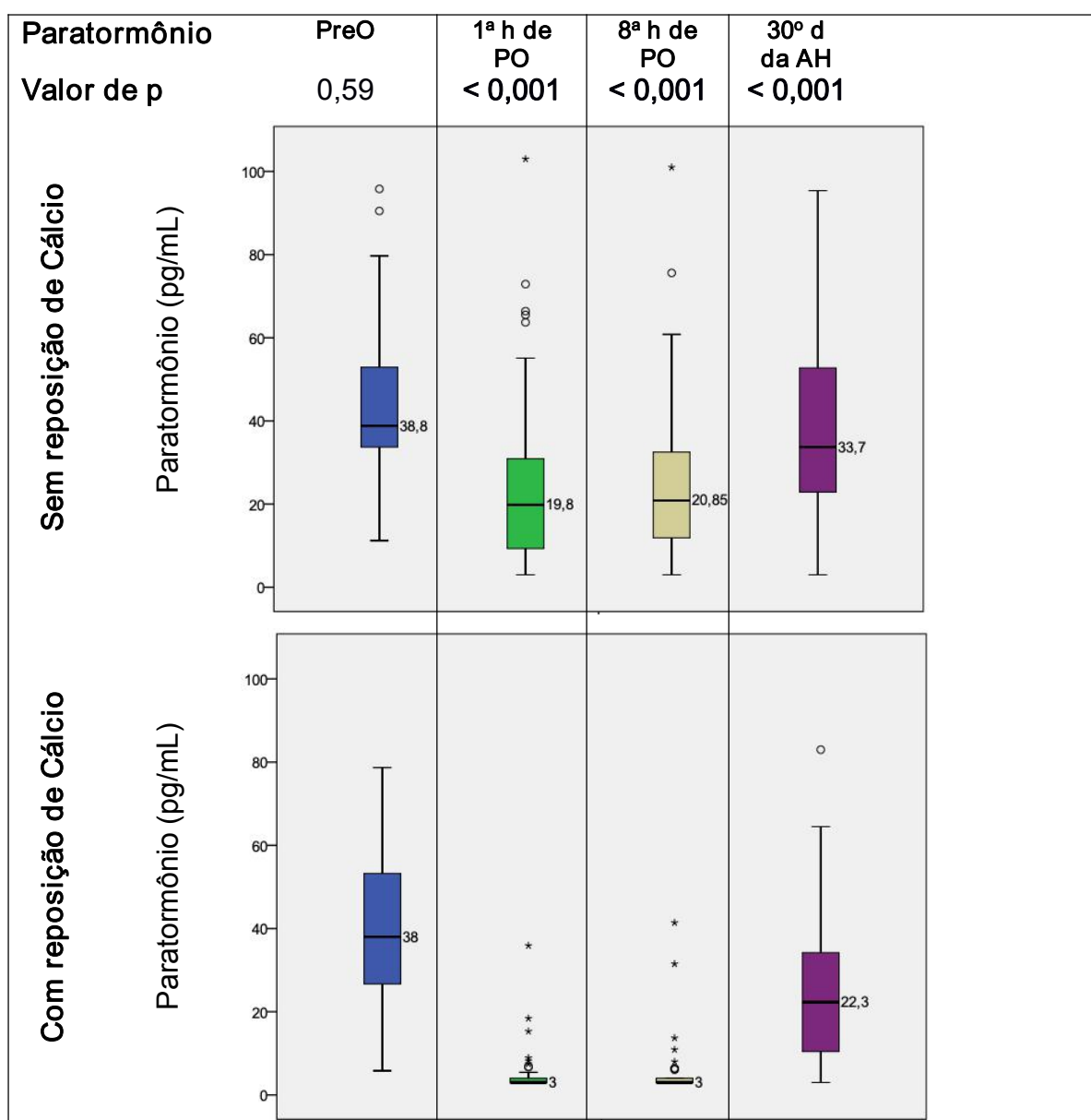


Figura 8. Evolução do paratormônio (PTH) em quatro momentos nos grupos sem e com reposição de cálcio: pré-operatório, na primeira e oitava horas de pós-operatório, e no trigésimo dia da alta hospitalar.

5.4 Avaliação dos preditores de hipocalcemia

Na análise univariada, foram preditores de hipocalcemia pós-cirúrgica a ToT [Odds Ratio (OR)= 0,24; intervalo de confiança (IC)= 0,06 - 0,93 - p= 0,04], o Ca corrigido pré-operatório [OR= 0,2; IC= 0,07 - 0,59 - p= 0,003] e da 1ª h de PO [OR= 0,28; IC= 0,1 - 0,77 - p= 0,01], o PTH na 1ª [OR= 0,95; IC= 0,93 - 0,98 - p= 0,001] e 8ª [OR= 0,95; IC= 0,93 - 0,98 - p= 0,001] h de PO, além do Mg [OR= 0,008; IC= 0,001 - 0,1, p< 0,001] e P [OR= 3,27; IC= 1,64 - 6,52 - p= 0,001] do 1º. PO (Tabela 5).

Tabela 5. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia total - Análise univariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	2,16	(0,76 - 6,13)	0,14
Idade	0,98	(0,95 - 1,01)	0,31
Volume da tireoide ao USG	0,99	(0,98 - 1)	0,46
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda	0,92	(0,4 - 2,11)	0,85
Tipo de cirurgia			
Tipo de cirurgia: ToT	0,24	(0,06 - 0,93)	0,04
Exames pré-operatórios			
PTH	1,02	(0,99 - 1,05)	0,059
CaC	0,2	(0,07 - 0,59)	0,003
TSH	1,01	(0,93 - 1,11)	0,72
T4L	1,79	(0,15 - 20,98)	0,63
25OHD	0,96	(0,9 - 1,02)	0,26
Exames pós-operatórios			
PO imediato			
CaC 1ª h	0,28	(0,1 - 0,77)	0,01
PTH 1ª h	0,95	(0,93 - 0,98)	0,001
PTH 8ª h	0,95	(0,93 - 0,98)	0,001
Primeiro PO			
Mg	0,008	(0,001 - 0,1)	< 0,001
P	3,27	(1,64 - 6,52)	0,001

OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de confiança; Nível de significância: p< 0,05. A variável esvaziamento cervical não apresentou efeito estatístico.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; TSH = hormônio tireoestimulante; T4L = tiroxina livre; USG = ultrassonografia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

Na análise multivariada, no modelo 1A, excluindo-se o PTH da 8ª h e considerando-se o PTH da 1ª h de PO, este (OR= 0,87; IC= 0,8 - 0,95 - P =0,004), o PTH pré-operatório (OR= 1,09; IC= 1,01 - 1,17 - p= 0,02), o Mg do 1º PO (OR= 0,001; IC= 0,000006 - 0,26 - P= 0,01) e a ToT (OR= 0,01; IC= 0,0001 - 0,9 - P= 0,04) foram preditores de hipocalcemia (Tabela 6).

Tabela 6. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia no modelo 1A - Análise multivariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	5,96	(0,48 - 73,87)	0,16
Tipo de cirurgia: ToT	0,01	(0,0001 - 0,9)	0,04
Exames pré-operatórios			
PTH	1,09	(1,01 - 1,17)	0,02
CaC	1,36	(0,01 - 120,1)	0,89
25OHD	1,03	(0,89 - 1,21)	0,62
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h	0,004	(0,00001 - 1,34)	0,06
PTH 1ª h	0,87	(0,8 - 0,95)	0,004
<i>Primeiro PO</i>			
Mg	0,001	(0,000006 - 0,26)	0,01
P	1,22	(0,43 - 3,44)	0,69

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

No modelo 1B, excluindo-se o PTH da 1ª h e considerando-se o PTH da 8ª h de PO, este (OR= 0,91; IC = 0,85 - 0,98 - p= 0,02) e o PTH pré-operatório (OR= 1,07; IC= 1,008 - 1,13 - p= 0,02) e o Mg do 1º PO (OR= 0,003; IC= 0,00001 - 0,51) - p= 0,02) foram preditores de hipocalcemia (Tabela 7).

Tabela 7. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia no modelo 1B - Análise multivariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	3,06	(0,3 - 30,9)	0,34
Tipo de cirurgia: ToT	0,06	(0,003 - 1,35)	0,07
Exames pré-operatórios			
PTH	1,07	(1,008 - 1,13)	0,02

Tabela 7. Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia no modelo 1B - Análise multivariada (continuação).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
CaC	1,99	(0,04 - 93,9)	0,72
25OHD	0,99	(0,87 - 1,13)	0,92
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h	0,006	(0,00002 - 1,34)	0,06
PTH 8ª h	0,91	(0,85 - 0,98)	0,02
<i>Primeiro PO</i>			
Mg	0,003	(0,00001 - 0,51)	0,02
P	1,46	(0,5 - 4,24)	0,47

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

5.5 Avaliação dos preditores da necessidade de reposição de cálcio

Foram preditores de necessidade de reposição de Ca o PTH na 1ª [OR= 0,82; IC= 0,74 - 0,9 - $p < 0,001$] e 8ª [OR= 0,84; IC= 0,78 - 0,91 - $p < 0,001$] h de PO, o Mg [OR= 0,002, IC= 0,0001 - 0,02 - $p < 0,001$] e P [OR= 4,19; IC= 2,1 - 8,32 - $p < 0,001$] coletados no 1º. PO. (Tabela 8).

Tabela 8. Predição de necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia total - Análise univariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	2,73	(0,83 - 8,95)	0,09
Idade	0,99	(0,96 - 1,02)	0,52
Volume tireoide ao USG	0,99	(0,98 - 1)	0,31
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda	0,63	(0,29 - 1,38)	0,25
Tipo de cirurgia			
ToT	0,34	(0,06 - 1,69)	0,18
Esvaziamento cervical	0,93	(0,33 - 2,64)	0,9
Exames pré-operatórios			
PTH	0,99	(0,97 - 1,01)	0,52
CaC	0,75	(0,31 - 1,79)	0,52

Tabela 8. Predição de necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia total - Análise univariada (continuação).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
TSH	0,87	(0,66 - 1,14)	0,34
T4L	1,8	(0,19 - 17)	0,60
25OHD	0,99	(0,94 - 1,05)	0,85
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h	0,58	(0,25 - 1,33)	0,2
PTH 1ª h	0,82	(0,74 - 0,9)	< 0,001
PTH 8ª h	0,84	(0,78 - 0,91)	< 0,001
Primeiro PO			
Mg	0,002	(0,0001 - 0,02)	< 0,001
P	4,19	(2,1 - 8,32)	< 0,001

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia; TSH = hormônio tireoestimulante; T4L = tiroxina livre; USG = ultrassonografia; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

No modelo 2A, excluindo-se o PTH da 8ª h e considerando-se o PTH da 1ª h de PO, foram preditores de reposição de Ca o PTH (OR= 0,83; IC= 0,74 - 0,92 - $p= 0,001$) e Ca (OR= 0,12; IC= 0,02 - 0,62 - $p= 0,01$) da 1ª h de PO e o P dosado no 1º PO (OR= 2,96; IC= 1,17 - 7,47 - $p= 0,02$; Tabela 9).

Tabela 9. Predição de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia no modelo 2A - Análise multivariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	7,4	(0,81 - 67,38)	0,07
Tipo de cirurgia: ToT	0,32	(0,01 - 5,62)	0,44
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda	0,74	(0,18 - 2,97)	0,68
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h	0,12	(0,02 - 0,62)	0,01
PTH 1ª h	0,83	(0,74 - 0,92)	0,001
Primeiro PO			
Mg	0,02	(0,001 - 1,1)	0,056
P	2,96	(1,17 - 7,47)	0,02

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia.

No modelo 2B, excluindo-se o PTH da 1ª h e considerando-se o PTH da 8ª h de PO, foram preditores de reposição de Ca o Ca da 1ª h (OR= 0,09; IC= 0,01 - 0,5 - p =0,006) e o PTH da 8ª h (OR= 0,85; IC= 0,78 - 0,93 - p =0,001) de PO e o P dosado no 1º PO (OR= 2,65; IC= 1,12 - 6,24 - p= 0,02; Tabela 10).

Tabela 10. Predição de necessidade de reposição de cálcio no pós-operatório de tireoidectomia no modelo 2B - Análise multivariada.

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Sexo feminino	8,9	(0,79 - 99,33)	0,07
Tipo de cirurgia: ToT	1,08	(0,04 - 50,14)	0,96
Diagnósticos citológicos V e VI de Bethesda	0,75	(0,18 - 3,03)	0,68
Exames pós-operatórios			
<i>PO imediato</i>			
CaC 1ª h	0,09	(0,01 - 0,5)	0,006
PTH 8ª h	0,85	(0,78 - 0,93)	0,001
Primeiro PO			
Mg	0,04	(0,001 - 1,57)	0,08
P	2,65	(1,12 - 6,24)	0,02

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.

CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; ToT = totalização de tireoidectomia.

5.6 Cutoffs para predição de hipocalcemia

A figura 9 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do PTH da 1ª h de PO em classificar os pacientes que evoluíram com hipocalcemia. A ASC foi de 0,784 (IC= 0,691 - 0,86; - $p < 0,001$). O *cutoff* = 9,7 pg/mL apresentou melhor relação entre S e E. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 72,4%, 83,8%, 90,8%, 57,7% e 75,9%. Já a figura 10 mostra a distribuição dos casos no grupo normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com o valor de *cutoff*.

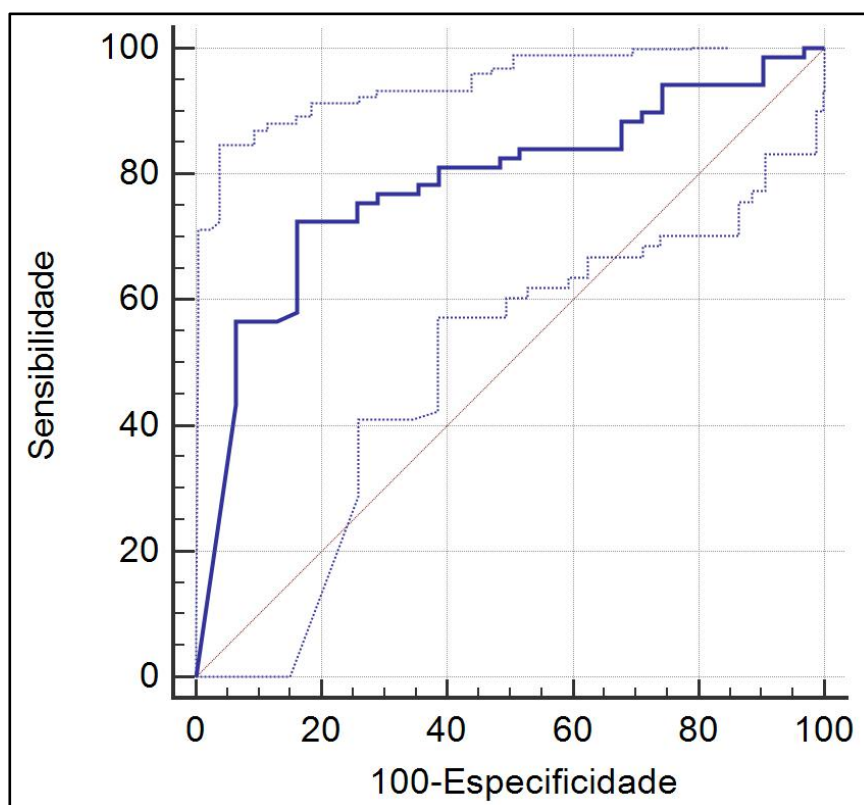


Figura 9. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 9,7 pg/mL; área sob a curva = 0,784 (intervalo de confiança = 0,691 - 0,86; $p < 0,001$)].

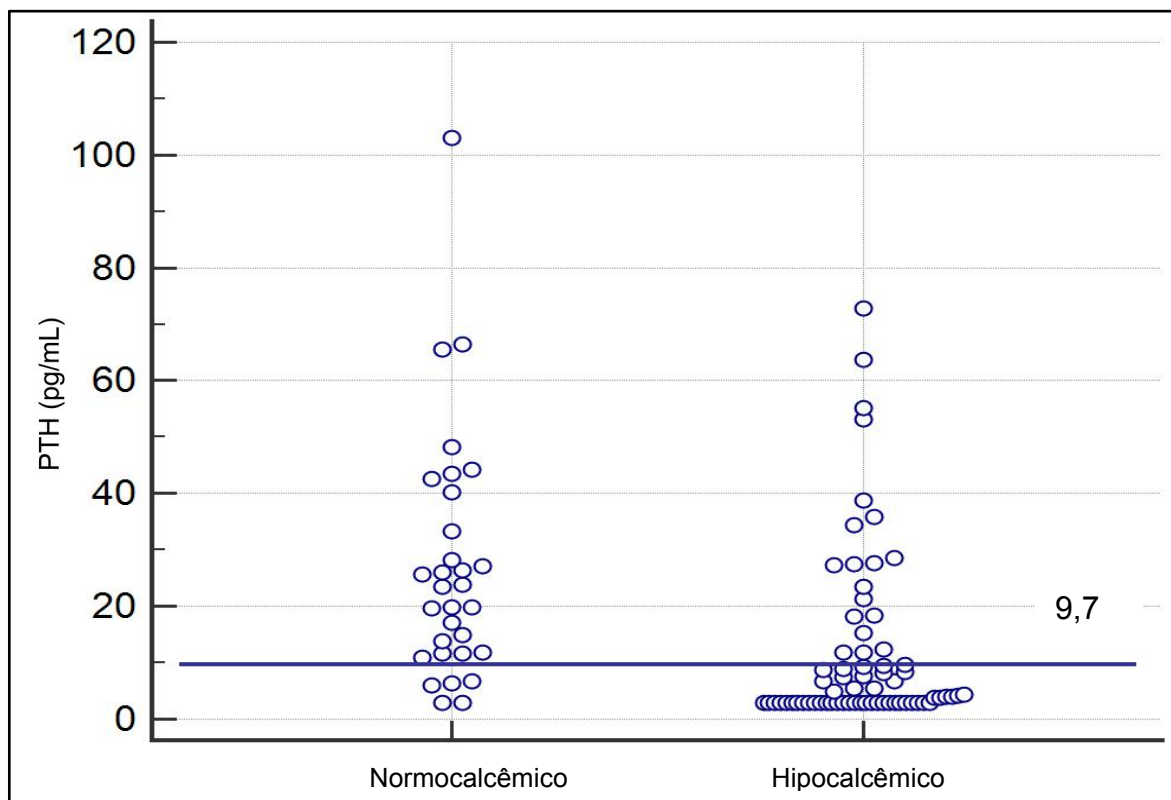


Figura 10. Distribuição dos casos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.

A figura 11 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do PTH da 8ª h de PO em classificar os pacientes que evoluíram com hipocalcemia. A ASC foi de 0,781 (IC= 0,686 - 0,858 - $p < 0,001$). O nível de PTH que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 11,2 pg/mL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 67,1%, 86,2%, 91,9%, 52,9% e 72,7%. Já a figura 12 mostra a distribuição dos casos no grupo normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com o valor de *cutoff*.

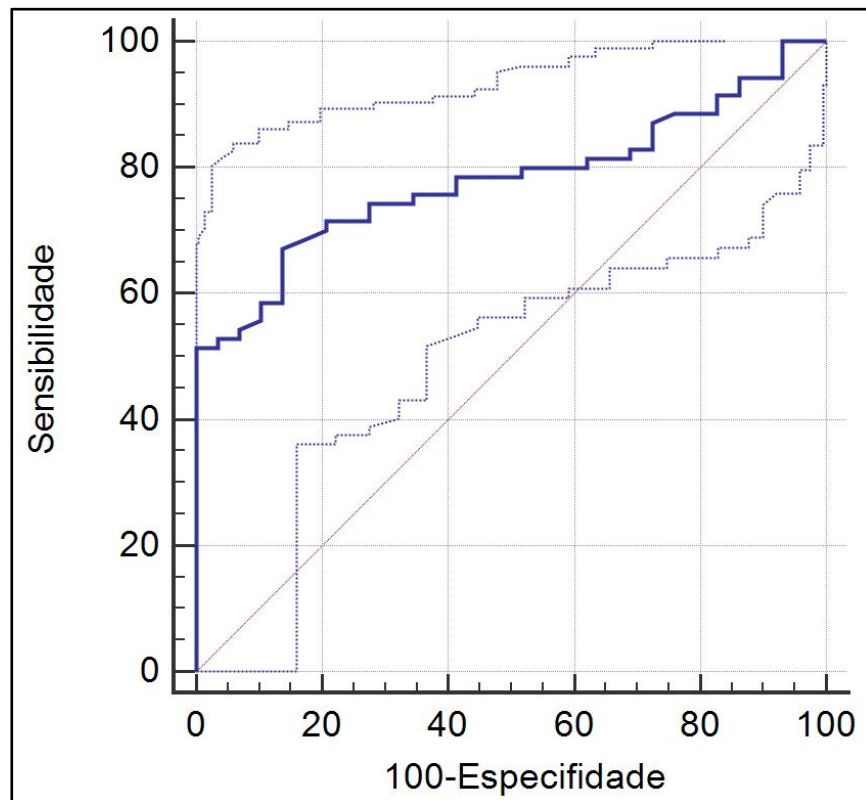


Figura 11. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na oitava hora após a tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 11,2 pg/mL; área sob a curva = 0,781 (intervalo de confiança = 0,686 - 0,858; $p < 0,001$)].

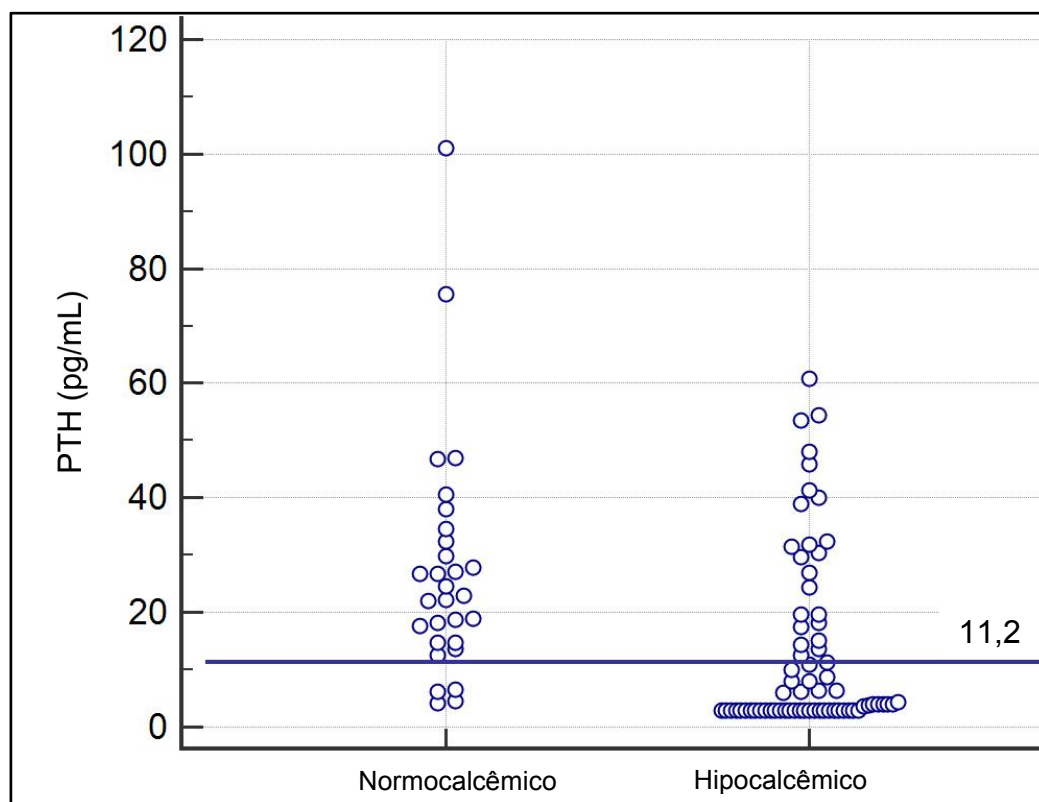


Figura 12. Distribuição dos casos nos grupos normocalcêmico e hipocalcêmico e sua relação com a concentração do hormônio da paratireóide (PTH) da oitava hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.

A figura 13 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do PTH pré-operatório em classificar os pacientes que evoluíram com hipocalcemia. A ASC foi de 0,631 (IC= 0,531 - 0,724; $p= 0,01$). O *cutoff* de 42,9 pg/mL apresentou melhor relação entre S e E. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 52%, 83,8%, 88,2%, 42,7% e 61,5%.

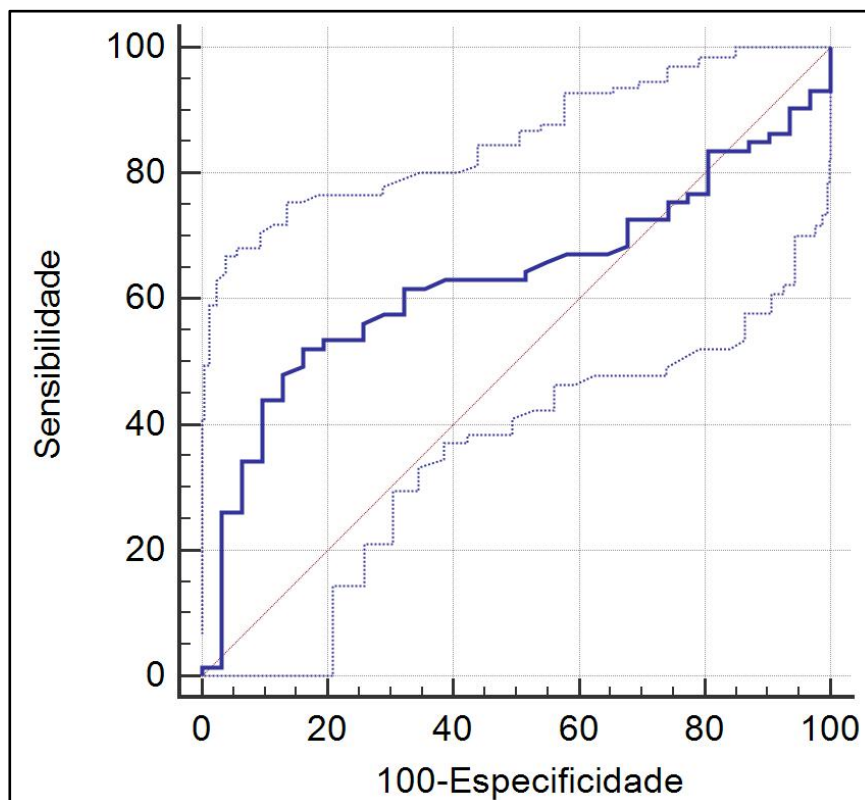


Figura 13. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) pré-operatório como preditora de hipocalcemia [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 42,9 pg/mL; área sob a curva = 0,631 (intervalo de confiança = 0,531 - 0,724; $p < 0,01$)].

A figura 14 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do Mg do 1º PO em classificar os pacientes que evoluíram com hipocalcemia. A ASC foi de 0,758 (IC= 0,663 - 0,837 - $p < 0,001$). O nível de Mg que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 1,9 pg/mL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 73,6%, 63,3%, 82,7%, 50% e 70,5%.

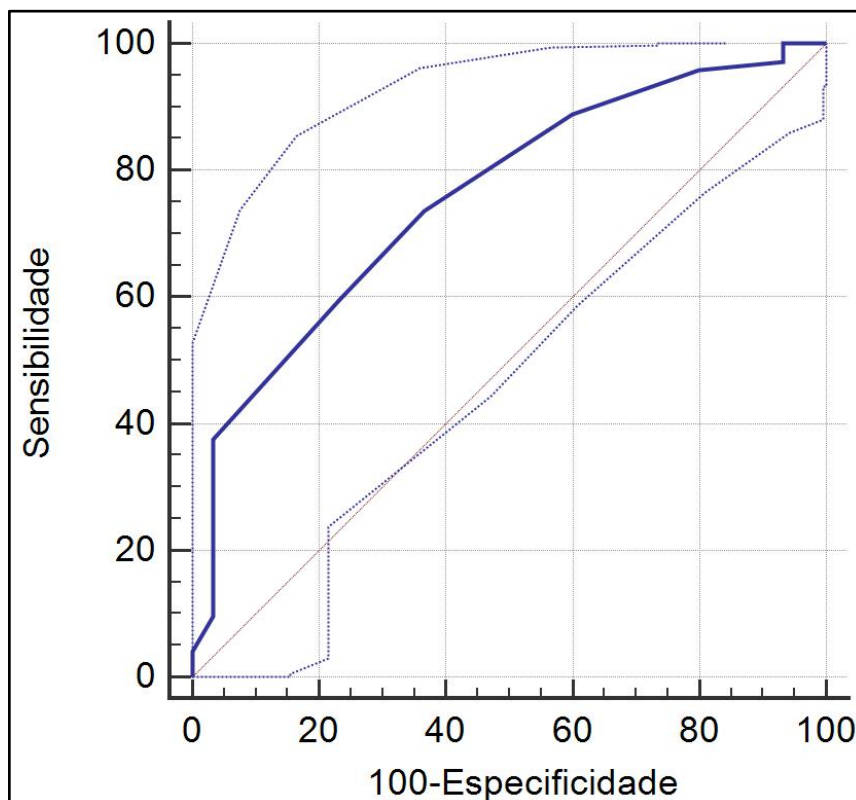


Figura 14. Concentração sérica de Magnésio (Mg) no primeiro dia de pós-operatório de tireoidectomia como preditora de hipocalcemia [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 1,9 pg/mL; área sob a curva = 0,758 (intervalo de confiança = 0,663 - 0,837; $p < 0,001$)].

A tabela 11 resume os valores da ASC do PTH da 1ª h (figura 9) e 8ª h de PO (figura 11), do pré-operatório (figura 13), e Mg do 1º PO (figura 14), com seus respectivos valores de *cutoff*, S, E, VPP, VPN e A em prever hipocalcemia no PO. Já a figura 15 mostra a comparação das quatro curvas ROC. Não houve diferença estatística na comparação entre a ASC do PTH pré-operatório com o da 1ª ($p = 0,13$) e 8ª ($p = 0,13$) h de PO e com a do Mg do 1º PO ($p = 0,18$); entre a ASC do PTH da 1ª com o da 8ª h de PO ($p = 0,9$) e com a do Mg do 1º PO ($p = 0,77$); e entre a ASC do PTH da 8ª h com a do Mg do 1º PO ($p = 0,8$).

Tabela 11. Valores da área sob a curva ROC, *cutoff*, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e acurácia do PTH da 1 e 8 horas de pós-operatório (PO), do pré-operatório e o Mg do 1º PO na predição de hipocalcemia após tireoidectomia.

	PTH pré	PTH 1ª h PO	PTH 8ª h PO	Mg 1º PO
ASC	0,631	0,784	0,781	0,758
IC	0,531 - 0,724	0,691 - 0,860	0,686 - 0,858	0,663 - 0,837
Valor P	0,01	< 0,001	<0,001	<0,001
Cutoff	42,9 pg/mL	9,7 pg/mL	11,2 pg/mL	1,9 mg/dL
S*	52	72,4	67,1	73,6
E*	83,8	83,8	86,2	63,3
VPP*	88,2	90,8	91,9	82,7
VPN*	42,7	57,7	52,9	50
A*	61,5	75,9	72,7	70,5

* Valores expressos em %

A = acurácia, ASC = área sob a curva ROC, E = especificidade, h = hora, IC = intervalo de confiança, P = fósforo, PO = pós-operatório, Pré = pré-operatório, PTH = paratormônio, S = sensibilidade, VPN = valor preditivo negativo, VPP = valor preditivo positivo.

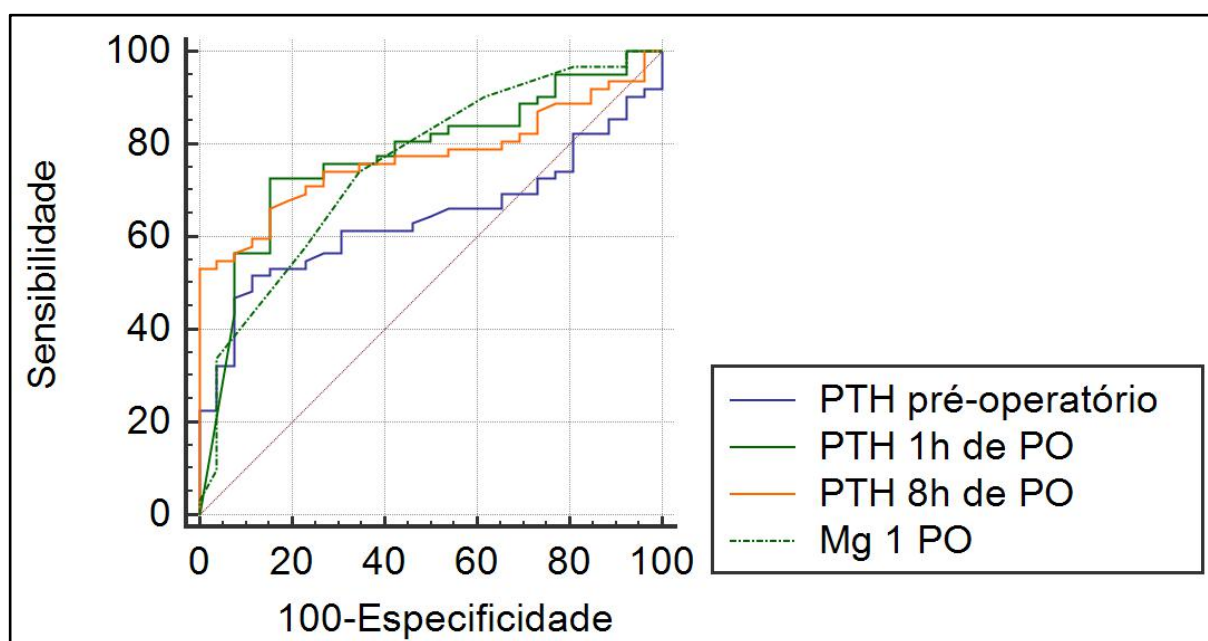


Figura 15. Comparação entre a curva ROC (*Receiver operator characteristic*) do PTH da 1ª e 8 hora (h), do pré-operatório e Magnésio (Mg) do primeiro dia de pós-operatório (PO) na predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia.

5.7 Cutoffs para predição da necessidade reposição de cálcio

A figura 16 mostra a curva ROC evidenciando a capacidade do PTH da 1ª h de PO em classificar os pacientes que evoluíram com necessidade de reposição de Ca. A ASC foi de 0,9 (IC= 0,823 - 0,951; $p < 0,001$). O nível de PTH que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 8,2 pg/mL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 90,2%, 79,6%, 75,4%, 92,1% e 83,9%. Já a figura 17 mostra a distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de Ca e sua relação com o valor de *cutoff*.

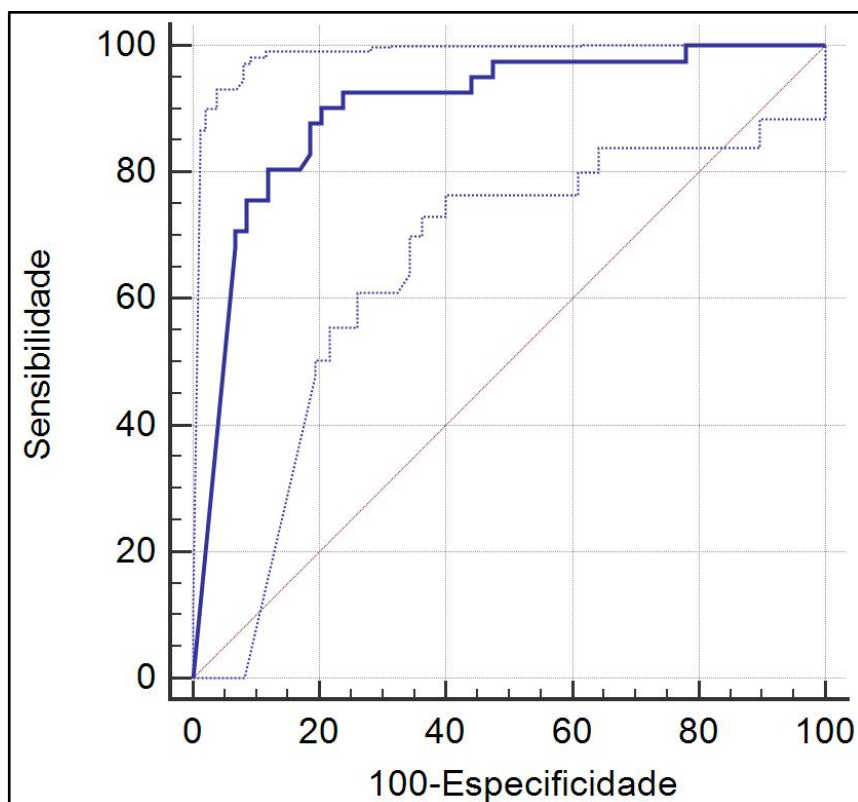


Figura 16. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 8,2 pg/mL; área sob a curva = 0,9 (intervalo de confiança = 0,823 - 0,951; $p < 0,001$)].

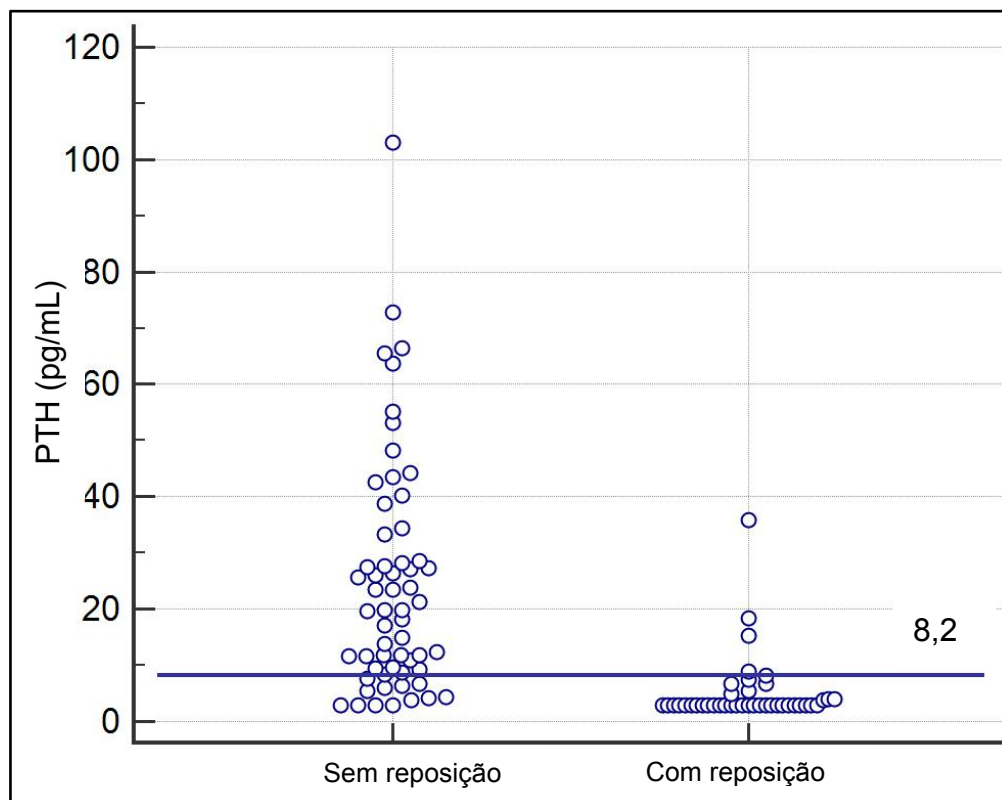


Figura 17. Distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de cálcio e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.

A figura 18 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do PTH da 8ª h de PO em classificar os pacientes que evoluíram com necessidade de reposição de Ca. A ASC foi de 0,897 (IC = 0,82 - 0,949; $p < 0,001$). O nível de PTH que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 8 pg/mL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 89,7%, 81,6%, 76%, 92,4% e 84,8%. Já a figura 19 mostra a distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de Ca e sua relação com o valor de *cutoff*.

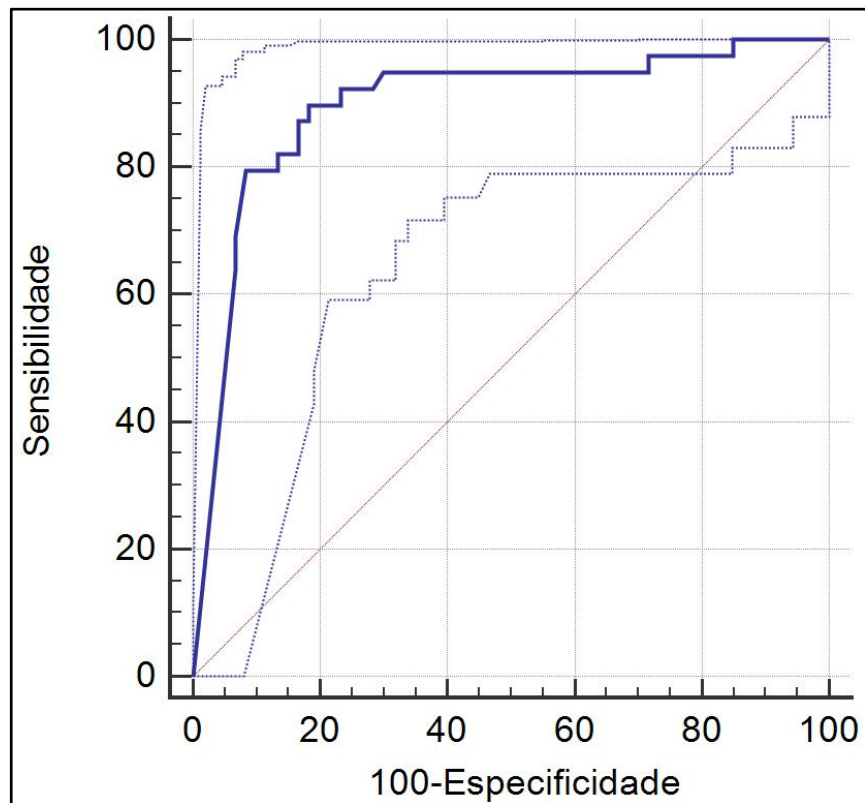


Figura 18. Concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH) na oitava hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio – [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 8 pg/mL; área sob a curva = 0,897 (intervalo de confiança = 0,82 - 0,949; $p < 0,001$)].

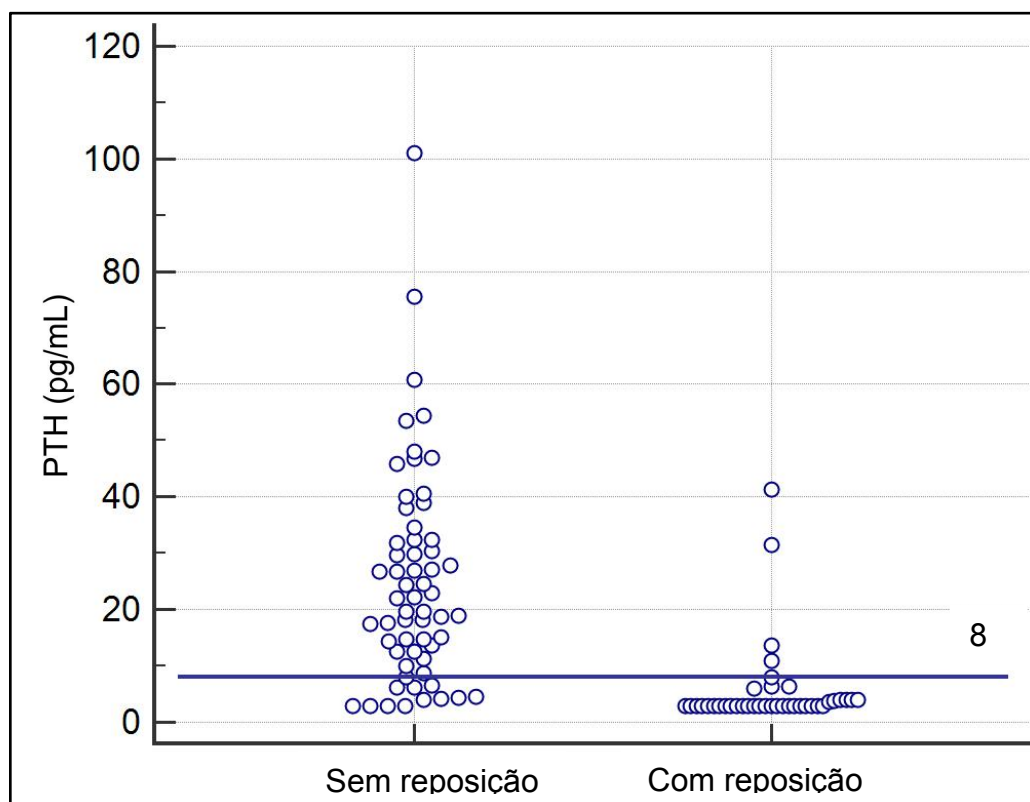


Figura 19. Distribuição dos casos nos grupos sem e com reposição de cálcio e sua relação com a concentração do hormônio da paratireoide (PTH) da primeira hora do pós-operatório de tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.

Os valores de S, E, VPP, VPN e A do PTH PO da 1ª h $\leq 8,2$ pg/mL e da 8ª h ≤ 8 pg/mL combinados em prever necessidade de reposição de Ca no PO foram, respectivamente, de 91,9%, 80,3%, 75,5%, 93,7% e 84,9% (Tabela 12).

A figura 20 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do Ca da 1ª h de PO em classificar os pacientes que evoluíram com necessidade de reposição de Ca. A ASC foi de 0,55 (IC= 0,448 - 0,65; $p = 0,39$). O nível de Ca que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 9,4 mg/dL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 78%, 37,2%, 74,8%, 41,4% e 53,9%.

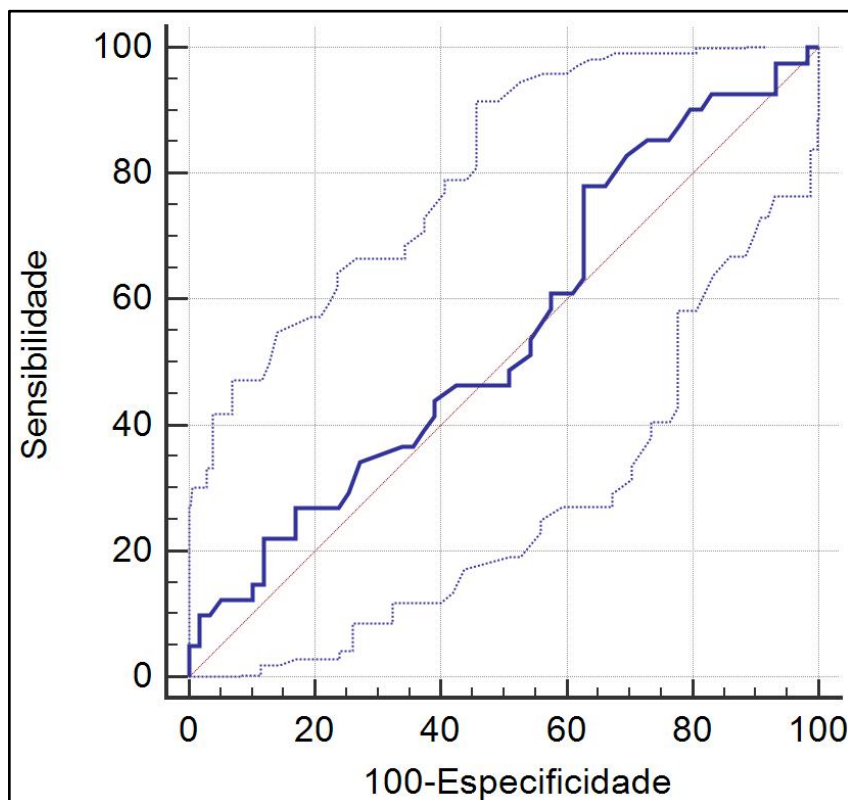


Figura 20. Concentração sérica de cálcio (Ca) na primeira hora após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 9,4 mg/dL; área sob a curva = 0,55 (intervalo de confiança = 0,448 - 0,65; $p=0,39$)].

A figura 21 mostra a Curva ROC evidenciando a capacidade do P do 1º PO em classificar os pacientes que evoluíram com necessidade de reposição de Ca. A ASC foi de 0,809 (IC = 0,717 - 0,881; $p<0,001$). O nível de P que apresentou melhor relação entre S e E foi o de 3,9 mg/dL. Neste, a S, E, VPP, VPN e A foram, respectivamente, de 77,5%, 74,1%, 67,3%, 82,7% e 75,5%.

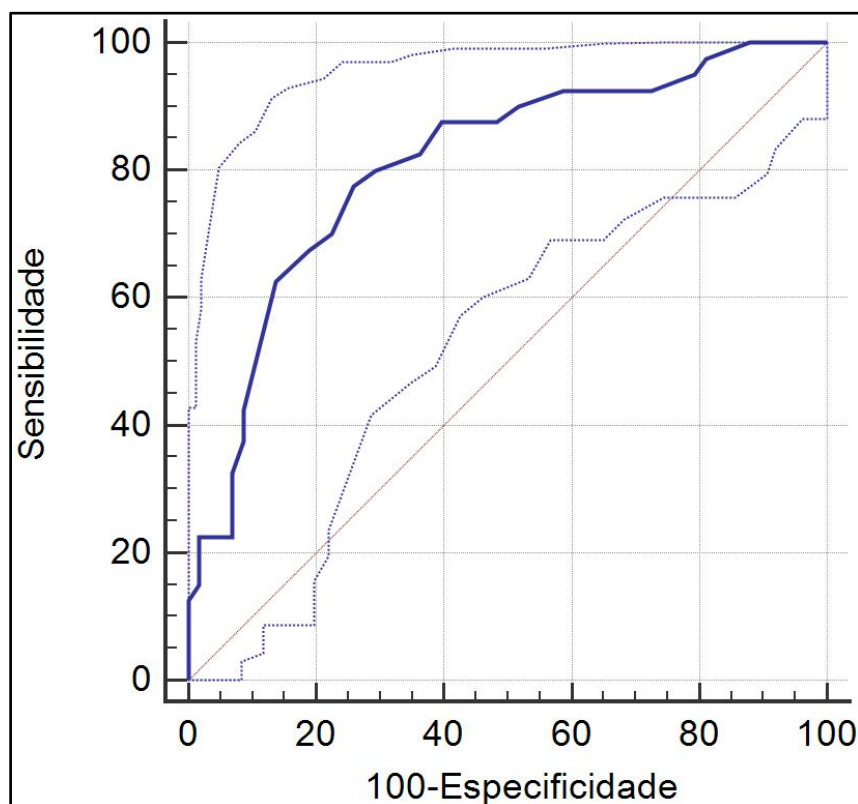


Figura 21. Concentração sérica do fósforo no primeiro dia após a tireoidectomia como preditora de necessidade de reposição de cálcio [curva ROC (*Receiver operator characteristic*); *cutoff* = 3,9 mg/dL; área sob a curva = 0,809 (intervalo de confiança = 0,717 - 0,881; $p < 0,001$)].

A tabela 12 resume os valores da ASC do PTH da 1ª (figura 16) e 8ª (figura 18) h, e do P (figura 21) do 1º dia de PO, com seus respectivos valores de *cutoff*, S, E, VPP, VPN e A. Apresenta ainda os valores de S, E, VPP, VPN e A do PTH PO da 1ª h $\leq 8,2$ pg/mL e 8ª h ≤ 8 pg/mL combinados em predizer a necessidade de reposição de Ca no PO. Já a figura 22 mostra a comparação das três curvas ROC. Não houve diferença estatística na comparação entre a ASC do P do 1º dia de PO com o PTH da 1ª ($p = 0,2$) e 8ª ($p = 0,12$) h de PO, e entre o PTH da 1ª com o da 8ª ($p = 0,61$) h de PO.

Tabela 12. Valores da área sob a curva ROC, *Cutoff*, sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e acurácia (A) do PTH da 1ª e 8ª hora (h), e do fósforo do 1º dia de pós-operatório, associado aos valores de S, E, VPP, VPN e A do PTH PO da 1ª h $\leq 8,2$ pg/mL e 8ª h ≤ 8 pg/mL combinados na predição de necessidade de reposição de cálcio pós-tireoidectomia.

	PTH 1ª h PO	PTH 8ª h PO	PTH 1 e 8 h de PO	Ca 1ª h de PO	P 1º dia PO
ASC	0,9	0,897	NSA	0,55	0,809
IC	0,823 - 0,951	0,82 - 0,949	NSA	0,448 - 0,65	0,717 - 0,881
Valor P	< 0,001	< 0,001	NSA	0,39	< 0,001
Cutoff	8,2 pg/mL	8 pg/mL	8,2 e 8 pg/mL	9,4 mg/dL	3,9 mg/dL
S*	90,2	89,7	91,9	78	77,5
E*	79,6	81,6	80,3	37,2	74,1
VPP*	75,4	76	75,5	74,8	67,3
VPN*	92,1	92,4	93,7	41,4	82,7
A*	83,9	84,8	84,9	53,9	75,5

* Valores expressos em %

A = acurácia, ASC = área sob a curva ROC, E = especificidade, h = hora, IC = intervalo de confiança, NSA = não se aplica; P = fósforo, PO = pós-operatório, PreO = pré-operatório, PTH = paratormônio, S = sensibilidade, VPN = valor preditivo negativo, VPP = valor preditivo positivo.

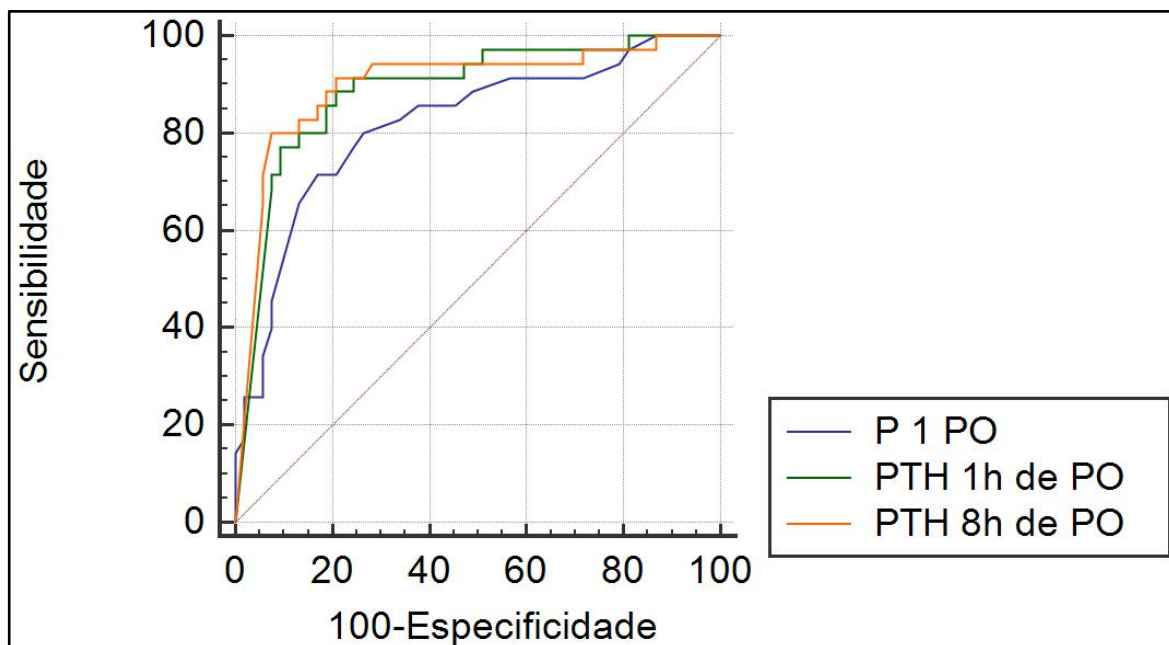


Figura 22. Comparação entre a curva ROC (*Receiver operator characteristic*) do hormônio da paratireoide (PTH) da 1ª e 8ª hora (h), e fósforo (P) do 1º dia de pós-operatório (PO) na predição de necessidade de reposição de cálcio pós-tireoidectomia.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Os avanços na técnica cirúrgica envolvendo a cirurgia da tireoide observados no meio médico, nos últimos 150 anos, diminuiu consideravelmente as taxas de mortalidade e morbidade envolvendo essa abordagem cirúrgica. De fato, a melhora nas técnicas, mais recentemente com o uso de bisturi harmônico ou ultrassônico e a monitorização intraoperatório do nervo laringeo recorrente, tem diminuído as taxas de hematoma e de paralisia/paresia de pregas vocais pós-TT (Lang *et al.*, 2013; Pisanu *et al.*, 2014; Cheng *et al.*, 2015; Cannizaro *et al.*, 2016; Schneider *et al.*, 2020). Por outro lado, o manejo PO da hipocalcemia continua a ser um grande desafio para cirurgiões de cabeça e pescoço e endocrinologistas.

Nesse sentido, os pacientes submetidos à TT deveriam ser mantidos internados, com monitorização rigorosa da calcemia, procurando individualizar cada caso, ou, no outro extremo, todos deveriam irrestritamente receber alta, com prescrição de reposição via oral de Ca e até de calcitriol? A primeira conduta, apesar de mais segura, traz ao paciente o incômodo do aumento dos dias de internação, com coletas constantes de exames, aumento do risco de infecção e dos custos hospitalares. Atualmente, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, o valor de uma internação de paciente submetido a tireoidectomia total em oncologia, com uma permanência hospitalar de 5 dias, equivale a cerca de R\$ 3.800,00. Em adição a isso, tem-se notado um aumento nos valores gastos com tireoidectomia, seguida de permanência hospitalar mais longa. Biron *et al.*, ao avaliar um estudo transversal com pacientes submetidos a TT ou hemitireoidectomia, sem alta precoce, nos anos de 2003, 2007 e 2011, nos Estados Unidos, concluíram que os custos hospitalares relacionados a esta cirurgia aumentaram de forma significativa entre os anos de 2003 e 2011. Resultados como estes, de certa forma, pressionam a equipe médica no sentido de mudanças, visando a redução de custos. Por outro lado, a adoção de uma conduta menos rigorosa, com alta mais precoce e reposição universal, sem critérios clínicos e laboratoriais para esta, pode, algumas vezes, trazer consequências clínicas drásticas ao paciente, como as decorrentes do excesso de Ca (nefrocalciúria, nefrocalcinose, depósito de Ca no sistema cardiovascular), mascaramento dos reais casos de HipoPT e dificuldade no desmame da medicação nos pacientes que apresentaram recuperação da função da paratireoide (Biron *et al.*, 2015; Minisola *et al.*, 2015; Tartaglia *et al.*, 2016).

Os que defendem a alta precoce, não baseada em critérios clínicos e laboratoriais, com reposição global de Ca e mesmo de calcitriol, argumentam que esta conduta diminui a taxa de hipocalcemia no PO. Porém, há poucos estudos na literatura que avaliaram os efeitos adversos, em longo prazo, desta conduta no PO de TT. Antakia *et al.* avaliaram, em uma metanálise, oito estudos pautados no uso profilático de Ca e calcitriol no PO de TT com ou sem EC. Os autores concluíram que os pacientes que recebiam a suplementação, de forma profilática, apresentaram um menor risco de desenvolver hipocalcemia transitória. Porém, esse menor risco não se repetiu para a hipocalcemia permanente. Além disso, os autores sugeriram que esta conduta poderia mascarar as reais taxas de hipocalcemia e levar a um “*overtreatment*” em alguns pacientes, com potencial dano se a suplementação fosse continuada por um longo prazo. A metanálise apresentou algumas limitações como a não realização de análise multivariada em parte dos estudos avaliados, o que impossibilitou o ajuste de fatores potencialmente confundidores. Além disso, parte dos estudos avaliados apresentou amostras reduzidas, com menos de 50 pacientes, o que, combinado a uma ocorrência modesta de hipocalcemia permanente poderia ter aumentado o risco de erro tipo II. Por fim, a grande variedade de critérios utilizados para a definição de hipocalcemia e para intervenção, assim como a diversidade de técnicas cirúrgicas e métodos de avaliação utilizados poderiam ter contribuído para enviesar o referido estudo (Antakia *et al.*, 2015). Mais recentemente, Xing *et al.*, em um artigo de revisão e metanálise, avaliaram 10 estudos, com 1620 pacientes submetidos a TT com ou sem EC e também concluíram que a reposição profilática de Ca com ou sem calcitriol estava relacionada à diminuição do risco de hipocalcemia e administração de Ca EV no PO, porém sem efeito na hipocalcemia permanente. Apesar disso, nas limitações do estudo, os autores citam que o número de pacientes tratados com suplementação endovenosa e diagnosticados com hipocalcemia crônica foi pequeno. Além disso, dos 10 estudos avaliados, apenas um reportou os efeitos adversos da suplementação de Ca e, consequentemente, as complicações desta terapia não foram considerados na análise (Xing *et al.*, 2019).

Na população em geral, a suplementação de Ca em longo prazo e sem critérios clínicos e laboratoriais bem estabelecidos tem sido associada a repercussões indesejáveis. Xiao *et al.* avaliaram, de forma prospectiva, 388.229 pacientes com idade entre 50 e 71 anos, com aumento da ingestão de Ca pela dieta e por suplementação e concluíram que, em homens, a suplementação de Ca esteve

associada a aumento do risco de morte por doenças cardiovasculares (Xiao *et al.*, 2013). Já Michaelsson *et al.*, avaliaram uma coorte prospectiva de 61.433 mulheres com ingestão aumentada de Ca na dieta ou por meio de suplementação e observaram aumento das taxas de morte por doenças cardíacas (Michaelsson *et al.*, 2013).

Na tentativa de chegar a um protocolo que se adequasse a demanda dos pacientes submetidos a TT ou ToT, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, visando uma alta precoce e também segura, Tunes *et al.* propôs a adoção de um algoritmo baseado nos valores absolutos e nas curvas evolutivas do Ca e do PTH nas primeiras 24 horas de PO de TT ou ToT (Tunes, 2016).

Este protocolo, em função do grande número de variáveis utilizadas para classificar os pacientes em condições ou não de uma alta precoce em 24h, mostrou-se de difícil manejo na prática clínica. Associado a isso, o mesmo utilizava como um dos critérios de alta a presença de Ca > 8,4 mg/dl em 24h. A utilização somente deste critério na presente amostra de pacientes levaria a manutenção da internação de 40 (37%) dos pacientes, após as 24 horas de PO. Por fim, neste protocolo, a reposição de Ca era indicada na presença de valores de Ca inferiores a 8,4 mg/dL, medida esta que, se adotada no presente estudo, levaria a reposição em 70,1% dos pacientes da amostra. Consequentemente, apesar de seguro, a adoção do protocolo proposto por Tunes RS favoreceria o início da reposição de Ca em pacientes com quedas discretas da calcemia, para valores pouco abaixo do limite inferior da referência (8,4 mg/dL). Essa reposição contraria os objetivos da terapia preconizada pelos *guidelines* mais recentes sobre HipoPT crônico, que visam, entre outras metas, manter a concentração de Ca sérico ligeiramente abaixo do normal (isto é, não mais que 0,5 mg/dL abaixo do normal) ou na faixa normal baixa (Brandi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019).

Diante dos achados oriundos do estudo de Tunes *et al.*, foi elaborado e seguido um novo protocolo no presente estudo, com 107 pacientes, que foi pautado em três pilares principais: nos valores absolutos do PTH na 1ª e 8ª h; observação dos valores absolutos do Ca no PO e reposição de Ca apenas para valores inferiores a 8,0 mg/dL.

O percentual de pacientes que evoluiu com hipocalcemia PO foi de 70,1%. Este percentual encontra-se acima do limite superior considerando-se as taxas descritas na literatura, que variam entre 1,6 e 68% (Filho *et al.*, 2018; Edafe e

Balasubramanian, 2017). Porém, há uma grande heterogeneidade no conceito de hipocalcemia nos diversos estudos. Alguns consideram hipocalcemia apenas os casos sintomáticos, enquanto outros usam valores bioquímicos, cujos limites inferiores do Ca sérico variam numa faixa que vai de 7,2 a 8,5 mg/dL (Mazotas e Wang, 2017). No presente estudo, foi optado por definir hipocalcemia como qualquer valor de Ca sérico inferior a 8,4 mg/dL e/ou presença de sintomas/sinais de hipocalcemia como câibras e espasmos musculares; formigamento perioral, mãos e pés; e presença de sinal de Trousseau e/ou de Chvostek. Dos pacientes que evoluíram com hipocalcemia, 42,7% apresentaram valores pouco abaixo de 8,4 ($\geq 8,0$ e $< 8,4$ mg/dL), faixa esta que não necessitou de reposição de Ca. Nestes, após 30 dias da AH, a calcemia média foi de 9,21 mg/dL, com 97% dos casos tendo apresentado Ca sérico dentro dos valores de referência e apenas 3% tendo mantido hipocalcemia. O único paciente, que manteve hipocalcemia no 30º dia da AH, apresentou Ca sérico igual a 8,2 mg/dL. Esses achados favorecem a ideia de que, após a TT, a queda dos níveis séricos de Ca para valores inferiores, porém próximos ao limite inferior da referência, é algo frequente e que, não necessariamente precisaria de reposição imediata.

A comparação do grupo hipocalcêmico com o normocalcêmico, mostrou um percentual maior de pacientes submetidos a esvaziamento cervical (24% vs 0%) e com presença de paratireoides no anatomopatológico (32% vs 12,5%) no grupo hipocalcêmico, refletindo uma maior agressividade cirúrgica neste grupo. Laboratorialmente, a comparação entre os grupos mostrou diferenças entre os valores do PTH da 1ª e 8ª h e do Mg e P do 1º PO, com valores inferiores de PTH da 1ª e 8ª h, e Mg do 1º PO associado a níveis mais elevados de P no 1º PO no grupo hipocalcêmico. Essas diferenças refletem as mudanças fisiopatológicas ocorridas após a agressão cirúrgica das paratireoides. Essa agressão, tanto por dano direto, causando isquemia ou necrose, quanto por ressecção inadvertida das glândulas, levam a diminuição da produção do PTH. A queda dos níveis deste hormônio leva a uma diminuição dos níveis séricos de Ca, por diminuir, de forma direta, a absorção óssea e reabsorção renal e indireto, através da queda do nível séricos de calcitriol, da absorção intestinal deste íon. Também ao nível renal, a queda da concentração sérica de PTH estimula a reabsorção de fosfato, com consequente aumento dos níveis séricos de P; e diminui a reabsorção, de forma ativa, de Mg a nos túbulos

contorcidos distais (Vetter e Lohe, 2002; Allgrove, 2015; Cherian *et al.*, 2016; Nellis *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2020).

A análise multivariada para a predição de hipocalcemia mostrou que o PTH pré e PO (coletados 1 ou 8h do término da cirurgia), a ToT e o Mg do 1º PO foram preditores isolados deste desfecho. Valores maiores do PTH pré-operatório, nos modelos 1 (A e B) aumentariam a chance do desenvolvimento desta complicação, enquanto que valores maiores do PTH PO, coletado na 1ª. (modelo 1A) ou 8ª (modelo 1B) h, a ToT [modelo 1 (A e B)] e de Mg, coletado no 1º PO [modelo 1 (A e 1B)], diminuiriam o risco de hipocalcemia.

Os *cutoffs* de melhor acurácia para detecção de hipocalcemia para o PTH da 1ª (75,9%) e 8ª (72,7%) h foram, respectivamente, de $\leq 9,7$ e $\leq 11,2$ pg/mL. A S, E, VPP, VPP para os dois momentos foram respectivamente de 72,4%, 83,8%, 90,8%, 57,7%; e 67,1%, 86,2%, 91,9%, 52,9%. Gupta *et al.* avaliaram, de forma prospectiva, 90 pacientes com dosagem de PTH 10 min após a cirurgia. Concluíram que tanto o PTH 10 min quanto a queda percentual entre o PTH pré-operatório foram preditores de hipocalcemia, com o PTH 10 min = 11,3 pg/mL tendo apresentado S e E, respectivamente, de 91,7% e 97%. Em comparação ao presente estudo, Gupta *et al.* definiu hipocalcemia como valores de Ca sérico inferiores a 8,5 mg/dL; além disso seus critérios de exclusão foram apenas a presença de sinais (clínicos ou bioquímicos) de HipoPT, o que favoreceu uma amostra mais heterogênea se comparado a deste estudo, com provável inclusão de pacientes com doenças da paratireoide, como hiperparatireoidismo primário e secundário a insuficiência renal, ou em uso de medicação que alterasse a calcemia (Grupta *et al.*, 2015).

De forma análoga e por motivos semelhantes ao ocorrido na comparação do grupo normocalcêmico com o hipocalcêmico, a comparação do grupo com e sem reposição de Ca também mostrou diferença entre as concentrações do PTH da 1ª e 8ª h, e do Mg e P do 1º PO (tabela 4). Porém, as concentrações de PTH da 1ª e 8ª h no grupo com reposição foram menores se comparadas às do grupo hipocalcêmico, o que, conseqüentemente, repercutiu numa maior perda de Mg e de reabsorção de P a nível renal. Por fim, no 30º dia pós-alta hospitalar, as concentrações de PTH, Mg e P mostraram diferença estatística nos grupos sem (36 pg/mL, 2 mg/dL e 3,8 mg/dL) e com (21,3 pg/mL, 1,9 mg/dL e 4,4 mg/dL) reposição de Ca. Essa diferença pode ser explicada pela presença de um número maior de pacientes com hipoparatireoidismo no grupo com reposição. Nestes pacientes, é esperada uma

menor produção de PTH e consequentemente, uma maior perda renal de Mg e uma menor de P, o que resulta em uma menor e maior concentrações séricas, respectivamente, destes íons.

Na análise multivariada, em ambos os modelos, o PTH da 1ª (modelo 2A) e 8ª (modelo 2B) h de PO, juntamente com o Ca da 1ª h e P do 1º dia de PO foram preditores de reposição. No modelo 2A, valores de PTH e Ca mais elevados apresentaram efeito protetor, enquanto que o aumento do P aumentou a chance de reposição de Ca. Essa tendência repetiu-se no modelo 2B com PTH da 8ª h, Ca e P. O aumento da chance de reposição de Ca associado ao aumento da concentração de P no 1º PO talvez reflita a maior queda de PTH nestes pacientes e, consequentemente, hipocalcemia mais intensa, com maior necessidade de reposição.

Ao ser analisada a acurácia dos valores de *cutoff* do PTH da 1ª ($\leq 8,2$ pg/mL), 8ª (≤ 8 pg/mL) h e P ($> 3,9$ mg/dL) do 1º PO, em predizer a necessidade de reposição de Ca, notou-se que o PTH, nos dois momentos, apresentou acurácia (83,9% e 84,8%, respectivamente) superior a do P (75,5%). Apesar da ligeira superioridade da acurácia, o PTH da 8ª h de PO apresentou sensibilidade ligeiramente menor se comparado ao da 1ª h, respectivamente de 89,7% e 90,2%.

Embora o PTH da 1ª e 8ª h, de forma isolada, tenham mostrado boas sensibilidades para a predição de necessidade de reposição de Ca (Ca sérico $< 8,0$ mg/dL), a sensibilidade da combinação do PTH de 1 e 8h com *cutoffs*, respectivamente, de 8,2 e 8,0 pg/mL, mostrou-se superior, sugerindo que esta combinação seja o fator mais importante a ser avaliado no PO (Tabela 12). A calcemia abaixo de 8,0 mg/dL representa, em geral, o quadro mais preocupante e que demanda reposição, devendo ser detectada precocemente (Brandi *et al.*, 2016; Khan *et al.*, 2019). Assim, o PTH coletado na 1ª h combinado ao da 8ª h de PO parece representar o preditor mais promissor a ser utilizado como ferramenta de triagem, com concentrações do hormônio superiores, respectivamente, a 8,2 e 8,0 pg/mL tendo se mostrado com elevada sensibilidade para detectar os casos que não demandariam reposição de Ca. Nesse sentido, essa ferramenta poderia selecionar os pacientes submetidos a TT ou ToT que seriam candidatos a uma alta precoce mais segura.

Outros estudos também avaliaram o papel do PTH, coletado em diversos momentos, como preditor da queda de Ca para valores inferior a 8,0 mg/dL no PO

(Sywak *et al.*, 2007; Lecerf *et al.*, 2012; Inversini *et al.*, 2016; Reddy *et al.*, 2016). Lecerf *et al.* avaliaram 137 pacientes, prospectivamente, com dosagem de PTH e Ca no pré-operatório, PTH na 4ª h de PO e Ca no 2º PO. Hipocalcemia foi definida como dosagem de Ca < 2 mmol/L (equivalente a 8,02 mg/dL). Dessa forma, concluíram que um valor absoluto de PTH na 4ª h igual a 19,4 ng/L (equivalente a 19,4 pg/mL) apresentou uma S, E, VPP e VPN, respectivamente de 84,6%, 92,9%, 82,5% e 93,8% de predizer hipocalcemia (Lecerf *et al.*, 2012). Nesse sentido, o presente estudo, comparado aos dados demonstrados por Lecerf *et al.* apresentou a vantagem de demonstrar um *cutoff* de PTH da 1ª e 8ª h de PO inferiores (8,22 e 8 vs 19,4 pg/mL), com uma S maior (90,2% e 89,7% vs 84,6%) em predizer Ca < 8,0 mg/dL no PO. Sywak *et al.* avaliaram, de forma prospectiva, com dosagem de PTH no pré-operatório, e em 4 e 23h após a cirurgia, e de Ca na manhã do 1º. e 2º. PO. Hipocalcemia foi definida como presença de Ca inferior a 2 mmol/L. Os autores subdividiram o PTH em valores de *cutoff*: 3, 10 e 20 ng/L. Dessa forma, para um *cutoff* de 10 ng/L, encontraram S e E, respectivamente, de 90 e 84%, para o PTH da 4h de PO em predizer hipocalcemia pós-TT (Sywak *et al.*, 2007). Em comparação ao presente estudo, os autores usaram como critérios de exclusão apenas pacientes com doença de Graves e hiperparatireoidismo primário. Dessa forma, não foram excluídos pacientes em uso de medicação que alterassem a concentração sérica de Ca, o que pode ter contribuído para eventuais vieses de seleção. Outra diferença importante entre os dois estudos foi o número e o momento das dosagens de Ca. Enquanto que, no presente estudo, o Ca sérico foi dosado 4 vezes por dia durante o período de internação do paciente, além de em 48 horas, 7 dias e 30 dias após a AH, Sywak *et al.* dosaram apenas em dois momentos, na manhã do 1º. e 2º. PO. Como o nadir da queda do Ca ocorre entre o segundo e o terceiro dia de PO, o estudo de Sywak *et al.* pode ter subestimado o percentual real de casos de pacientes com concentração de Ca menor que 2 mmol/L no PO. Por fim, Reddy *et al.* avaliaram, também de forma prospectiva, 100 paciente com dosagem de PTH 20 minutos após a cirurgia, e de Ca, uma vez por dia, no 1º, 2º e 3º PO. Hipocalcemia foi considerada como presença de Ca sérico inferior a 8,0 mg/dL em um dos três momentos ou presença de sinais/sintomas de hipocalcemia. Foram excluídos do estudo pacientes em uso de medicação que alterasse a calcemia, gestantes, com hiperparatireoidismo ou insuficiência renal. Concluíram que o PTH foi fator isolado na predição de hipocalcemia pós-operatória, com um valor de 9 pg/mL aos 20

minutos após a cirurgia tendo apresentado S e E, respectivamente, de 92 e 83% em prever hipocalcemia ($\text{Ca} < 8 \text{ mg/dL}$) no PO, com percentuais de hipocalcemia sintomática e laboratorial, respectivamente, de 23 e 53% (Reddy *et al.*, 2016). Ao contrário do presente estudo, Reddy *et al.* não utilizou, na análise multivariada, variáveis laboratoriais como dosagem pós-operatória de Mg e P. Além disso, apesar de terem adotado critérios de exclusão parecidos com o presente estudo, apresentaram taxas de $\text{Ca PO} < 8 \text{ mg/dL}$, mesmo avaliados em apenas três momentos do PO, bastante superiores às do presente estudo (53 vs 40,2%).

Também foram preditores isolados de hipocalcemia o PTH pré-operatório, a ToT e o Mg do 1º PO. De forma semelhante ao presente estudo, Moriyama *et al.* também encontraram relação entre valores aumentados de PTH pré-operatório com o aumento da incidência de hipocalcemia no PO de TT. Porém, os dois estudos diferiram consideravelmente quanto a metodologia, sendo que o presente estudo avaliou pacientes eutireoidianos, enquanto Moriyama *et al.* avaliaram uma amostra formada por pacientes com diagnóstico de Graves, com ou sem alteração na função tireoideana (Moriyama *et al.*, 2005). Recentemente, alguns estudos procuraram demonstrar a relação entre o Mg coletado no PO de TT com a hipocalcemia. Garrahy *et al.* avaliaram, retrospectivamente, duzentos e um pacientes submetidos a TT e concluíram que a hipomagnesemia esteve significativamente associada com hipocalcemia e hipoparatiroidismo após esta cirurgia (Garrahy *et al.*, 2016). Já, Brophy *et al.*, ao avaliarem de forma retrospectiva 173 pacientes também submetidos a TT, com dosagem de Mg no 1º e no 2º dias de PO, concluíram que há uma queda nos níveis deste íon nestes dois momentos e que a concentração deste, no 2º dia de PO, esteve mais fortemente relacionada com a hipocalcemia (Brophy *et al.*, 2019). O presente estudo, além do caráter prospectivo, apresentou como vantagem, em relação aos estudos de Garrahy *et al.* e Brophy *et al.*, o fato de indicar um *cutoff* (1,9 mg/dL) como o ponto de melhor acurácia para o diagnóstico de hipocalcemia com necessidade de reposição de Ca. Por fim, Pfeleiderer *et al.*, assim como o presente estudo, também encontraram um efeito protetor da ToT quanto a hipocalcemia, o que poderia sugerir que, no momento da realização da totalização, geralmente após 2 meses da hemitireoidectomia, os pacientes já teriam recuperado a função paratireoideana, previamente alterada (Pfeleiderer *et al.*, 2009).

Em relação a necessidade de reposição de Ca, também foram preditores isolados deste desfecho o Ca e o P coletados, respectivamente, na 1ª. h e 1º. dia de

PO. Em ambos os modelos [2 (A e B)], o aumento do Ca apresentou efeito protetor, enquanto que, o aumento do P aumentou a chance do desfecho. De acordo com uma revisão sistemática e metanálise realizada por Edafe *et al.*, que avaliaram oitos estudos, a sensibilidade do Ca sérico, coletado nas primeiras 24 horas de PO de TT, em predizer hipocalcemia variou de 19 a 91% (Edafe *et al.*, 2014). No presente estudo, a sensibilidade do Ca coletado na 1ª h de PO em predizer hipocalcemia com necessidade de reposição de Ca foi de 78%. Há poucos estudos na literatura que avaliaram o fósforo como preditor de hipocalcemia. Sam *et al.* avaliaram, retrospectivamente, uma coorte com 111 pacientes submetidos a tireoidectomia e concluíram que o P sérico, coletado no primeiro PO de TT, é um bom preditor de hipocalcemia (Ca sérico < 7,8 mg/dL) em pacientes sem déficit de 25OHD. Entretanto, ao contrário do presente estudo que encontrou, para um *cutoff* de 3,9 mg/dL, uma sensibilidade de 77,5% em predizer necessidade de reposição de Ca, Sam *et al.* não estabeleceram um nível de corte (Sam *et al.*, 2011).

Dentre as limitações deste estudo podemos citar a não dosagem do Mg e P no período pré-operatório, o que impossibilitou a avaliação quanto à eventual relação entre a queda e/ou aumento destes e a calcemia no PO. Além disso, o tamanho amostral impossibilitou a identificação de outros preditores que pudessem auxiliar na detecção de hipocalcemia mais grave com necessidade de reposição de Ca. Apesar dessas limitações, este estudo apresenta o mérito de ter avaliado as concentrações de Ca em vários momentos. Dessa forma, a avaliação PO da calcemia foi mais rigorosa do que os estudos previamente citados, apresentando, consequentemente, uma tendência menor de apresentar falsos negativos. Apresenta também o mérito de ter incorporado, na análise, as dosagens laboratoriais de elementos que sabidamente têm relação direta com a dosagem de PTH, e que poderiam estar relacionados à calcemia no PO, como o Mg e o P. Por fim, outra vantagem deste estudo foi a adoção de critérios de exclusão rígidos, que favoreceram a análise de uma amostra de pacientes bastante homogênea, diminuindo os vieses de seleção.

A partir dos resultados do presente estudo, pretende-se instituir um novo protocolo (Figura 23) para o manejo da hipocalcemia, no PO dos pacientes submetidos a TT ou ToT, operados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, visando uma alta precoce. Além disso, os pacientes, aqui estudados, continuarão a ser seguidos por um período mínimo de 6 meses, com o

intuito de se avaliar o percentual de casos que evoluíram com hipoparatiroidismo crônico e seus eventuais preditores.

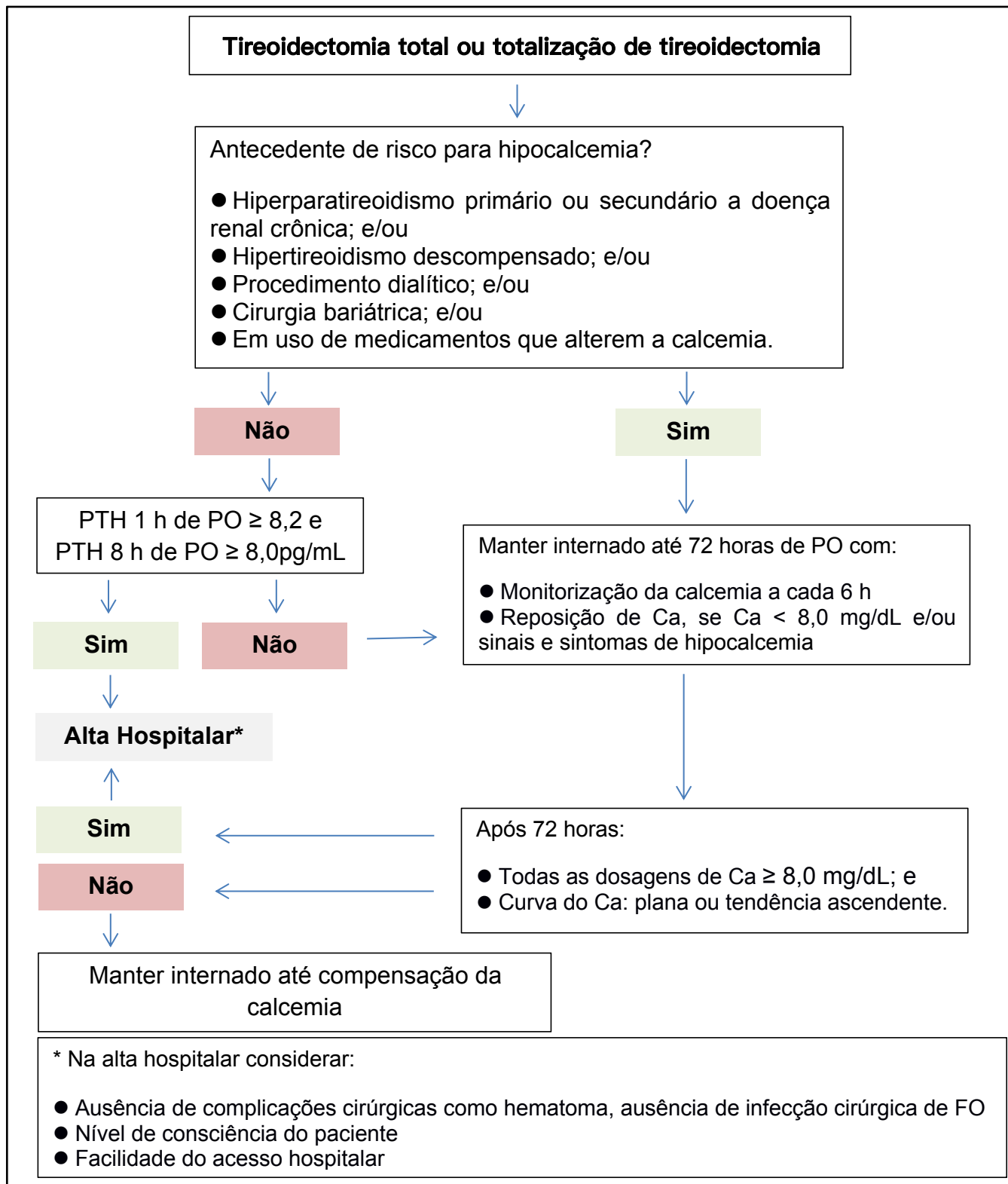


Figura 23. Sugestão de protocolo para alta precoce após tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo cumpriu seu objetivo, uma vez que mostrou que o PTH coletado na 1ª. e 8ª. h de PO foram preditores dos desfechos avaliados, o que propiciou a criação de um protocolo para decisão quanto a alta precoce para pacientes submetidos a TT ou ToT. Além disso, neste estudo também se observou que foram preditores de hipocalcemia:

- o PTH pré-operatório, com concentrações mais elevadas tendo se associado a maior chance de desenvolvimento de hipocalcemia;
- a cirurgia de totalização de tireoidectomia, com este procedimento tendo reduzido a chance de hipocalcemia;
- o Mg coletado no 1º dia de PO, com maiores concentrações tendo se associado a redução da chance de ocorrência de hipocalcemia.

Quanto à hipocalcemia mais intensa, com necessidade de reposição de Ca, também foram preditores:

- o Ca coletado na 1ª h de PO, com concentrações mais elevadas estando associadas a menor chance da necessidade de reposição;
- o P coletado no 1º dia de PO, com concentrações mais elevadas estando associadas a maior chance da necessidade de reposição.

8. CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

Neste estudo, concluiu-se que as concentrações séricas do PTH, coletadas na 1ª e 8ª h de PO, foram preditoras de hipocalcemia e da necessidade de reposição de Ca após TT ou ToT.

REFERÊNCIAS

1. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):456-61. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01310-8.
2. Anagnostis P, Pliakos I, Panidis S, Chorti A, Stelmach V, Michalopoulos A, et al. Should total thyroidectomies be performed by high-volume endocrine surgeons? A cost-effectiveness analysis. *Endocrine*. 2020;67(1):131-5. doi: 10.1007/s12020-019-02087-5.
3. Al Qubaisi M, Haigh PI. Hypocalcemia after Total Thyroidectomy in Graves Disease. *Perm J*. 2019;23:18-188. doi:10.7812/TPP/18-188.
4. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(3):424-31. doi: 10.1177/0194599814561209.
5. Allgrove J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Endocr Dev*. 2015;28:7-32. doi: 10.1159/000380990.
6. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2015;25(1):95-106. doi: 10.1089/thy.2014.0101.
7. Barstow C, Braun M. Electrolytes: Calcium Disorders. *FP Essent*. 2017;459:29-34.
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-24. doi:10.1210/jc.2015-3910.
9. Biron VL, Bang H, Farwell DG, Bewley AF. National Trends and Factors Associated with Hospital Costs Following Thyroid Surgery. *Thyroid*. 2015;25(7):823-9. doi: 10.1089/thy.2014.0495.

10. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-83. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
11. Brophy C, Woods R, Murphy MS, Sheahan P. Perioperative magnesium levels in total thyroidectomy and relationship to hypocalcemia. *Head Neck.* 2019;41:1713-18. doi:10.1002/hed.25644.
12. Cannizzaro MA, Borzì L, Lo Bianco S, Okatyeva V, Cavallaro A, Buffone A. Comparison between Focus Harmonic scalpel and other hemostatic techniques in open thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2016;38(10):1571-8. doi: 10.1002/hed.24449.
13. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Picardo MC, Provenzano D, Buffone A. How to avoid and to manage post-operative complications in thyroid surgery. *Updates Surg.* 2017;69(2):211-15. doi: 10.1007/s13304-017-0475-3.
14. Chadwick DR. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg.* 2017;6(1):69-74. doi:10.21037/gs.2017.09.14.
15. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021;49(3):300060521996911. doi:10.1177/0300060521996911.
16. Cheng H, Soleas I, Ferko NC, Clymer JW, Amaral JF. A systematic review and meta-analysis of Harmonic Focus in thyroidectomy compared to conventional techniques. *Thyroid Res.* 2015;8:15. doi:10.1186/s13044-015-0027-1.
17. Cherian AJ, Gowri M, Ramakant P, Paul TV, Abraham DT, Paul MJ. The Role of Magnesium in Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *World J Surg.* 2016;40(4):881-8. doi: 10.1007/s00268-015-3347-3.
18. Clarke BL, Brown EM, Collins MT. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99. doi:10.1210/jc.2015-3908.

19. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 201;47(4):759-70. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.001.
20. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):142-6. doi: 10.1097/MOO.0000000000000346.
21. Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg.* 2017;6(Suppl 1):S59-S68. doi:10.21037/gs.2017.09.03.
22. Edafe O, Prasad P, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(3):219-23. doi:10.1308/003588414X13814021679753.
23. Ernandes-Neto M, Tagliarini JV, López BE, Padovani CR, Marques MA, Castilho EC, et al. Factors influencing thyroidectomy complications. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):63-9. doi:10.1590/S1808-86942012000300012.
24. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine.* 2018;61(2):224-31. doi: 10.1007/s12020-018-1601-9.
25. Fortuny JV, Guigard S, Karenovics W, Triponez F. Surgery of the thyroid: recent developments and perspective. *Swiss Med Wkly.* 2015;28;145:w14144. doi: 10.4414/smw.2015.14144.
26. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-47. doi: 10.1056/NEJMcp1800213.
27. Garas G, Okabayashi K, Ashrafian H, Shetty K, Palazzo F, Tolley N, et al. Which hemostatic device in thyroid surgery? A network meta-analysis of surgical technologies. *Thyroid.* 2013;23(9):1138-50. doi: 10.1089/thy.2012.0588.

28. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck*. 2016;38:613-19. doi:10.1002/hed.23937.
29. Giddings AEB. The history of thyroidectomy. *J Royal Soc Med*. 1998;91:3-14. doi: 10.1177/014107689809133s02
30. Goldenberg D, Ferris RL, Shindo ML, Shaha A, Stack B, Tufano RP. Thyroidectomy in patients who have undergone gastric bypass surgery. *Head Neck*. 2018;40(6):1237-44. doi: 10.1002/hed.25098.
31. Gupta S, Chaudhary P, Durga CK, Naskar D. Validation of intra-operative parathyroid hormone and its decline as early predictors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;18:150-3. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.04.074.
32. Halsted WS. The operative story of Goitre. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1920; 19:71-6.
33. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:1195-206. doi:10.1007/s00467-012-2350-2.
34. Inversini D, Rausei S, Ferrari CC, Frattini F, Anuwong A, Kim HY, et al. Early intact PTH (iPTH) is an early predictor of postoperative hypocalcemia for a safer and earlier hospital discharge: an analysis on 260 total thyroidectomies. *Gland Surg*. 2016;5(5):522-8. doi: 10.21037/gs.2016.09.08.
35. Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(6):907-10. doi: 10.1016/j.otohns.2005.12.008.
36. Khan AA, Koch CA, Van Uum S. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(3):P1-P22. doi:10.1530/EJE-18-0609.

37. Khadra H, Mohamed S, Hauch A, Carter J, Hu T, Kandil E. Safety of same-day thyroidectomy: meta-analysis and systematic review. *Gland Surg.* 2017;6(4):292-301. doi: 10.21037/gs.2017.01.05.
38. Lang BH, Ng SH, Lau LL, Cowling BJ, Wong KP. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy and surgical outcomes of total thyroidectomy between harmonic scalpel versus ligasure. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1918-26. doi: 10.1245/s10434-012-2849-6.
39. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery.* 2012;152(5):863-8. doi: 10.1016/j.surg.2012.03.011.
40. Li K, Wang XF, Li DY, Chen YC, Zhao LJ, Liu XG, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2443-52. doi: 10.2147/CIA.S157523.
41. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 2006;140(6):1016-23. doi: 10.1016/j.surg.2006.08.009.
42. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery.* 2004;136(6):1236-41. doi: 10.1016/j.surg.2004.06.053.
43. Luo H, Yang H, Zhao W, Wei T, Su A, Wang B, et al. Hypomagnesemia predicts postoperative biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. *BMC Surg.* 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12893-017-0258-2.
44. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, Farias MLF, Borges JLC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2018;62(1):106-24. doi: 10.20945/2359-3997000000015.
45. Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg.* 2017;6:38-48. doi:10.21037/gs.2017.09.06.

46. Michaelsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013;346:f228. doi: 10.1136/bmj.f228.
47. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723.
48. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg*. 2005;29(10):1282-7. doi: 10.1007/s00268-005-7880-3.
49. Narayan SK, Sivaprasad P, Sahoo RN, Bhuvaneshwari V. Teaching video NeuroImage: Chvostek sign with Fahr syndrome in a patient with hypoparathyroidism. *Neurology*. 2008;71(24):e79. doi: 10.1212/01.wnl.0000336974.93499.ad.
50. Nellis JC, Tufano RP, Gourin CG. Association between Magnesium Disorders and Hypocalcemia following Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155:402-10. doi:10.1177/0194599816644594.
51. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(11):1006-13. doi:10.1001/jamaoto.2014.2435.
52. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-41. doi: 10.1089/thy.2017.0309.
53. Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol*. 1979;32(1):56-60. doi: 10.1136/jcp.32.1.56.

54. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid*. 2010;20(11):1279-83. doi: 10.1089/thy.2010.0047.
55. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(2):140-6. doi: 10.1308/003588409X359349.
56. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res*. 2014;188(1):152-61. doi: 10.1016/j.jss.2013.12.022.
57. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *Int J Surg*. 2016;34:103-8. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.08.010.
58. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004;28(3):271-6. doi: 10.1007/s00268-003-6903-1.
59. Sakorafas Gh. Historical evolution of thyroid surgery: from the ancient times to the dawn of the 21st century. *World J Surg*. 2010;34:1793-804. doi: 10.1007/s00268-010-0580-7.
60. Sam AH, Dhillo WS, Donaldson M, Moolla A, Meeran K, Tolley NS, et al. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):388-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03949.x.
61. Schneider R, Machens A, Lorenz K, Dralle H. Intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery-shifting current paradigms. *Gland Surg*. 2020;9(Suppl 2):S120-S128. doi:10.21037/gs.2019.11.04.

62. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 2015;157(2):349-53. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.007.
63. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2300–12. doi: 10.1210/jc.2015-3909.
64. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine*. 2017;96(39):e8162. doi: 10.1097/MD.00000000000008162.
65. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007;77(8):667-70. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04183.x.
66. Tartaglia F, Giuliani A, Sorrenti S, Tromba L, Carbotta S, Maturo A, et al. Early discharge after total thyroidectomy: a retrospective feasibility study. *G Chir*. 2016;37(6):250-6. doi: 10.11138/gchir/2016.37.6.250.
67. Torabi SJ, Avery JM, Salehi PP, Lee Y. Risk factors and effects of hypocalcemia prior to discharge following thyroidectomy. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(3):102420. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102420.
68. Tunes RS. Cálcio e paratormônio séricos na detecção precoce do hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia total [Tese doutorado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu; 2016.
69. Vetter T, Lohe MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403-10. doi: 10.1097/00041552-200207000-00006.
70. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013;22;173(8):639-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3283.

-
71. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14455. doi: 10.1097/MD.00000000000014455.
 72. Young P, Bravo MA, Gonzalez MG, Finn BC, Quezel MA, Bruetman JE. Armand Trousseau (1801-1867), his history and the signs of hypocalcemia. *Rev Med Chil*. 2014;142(10):1341-7. doi: 10.4067/S0034-98872014001000017.

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

CÂMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

BOTUCATU, SP – RUBIÃO JUNIOR – CEP. 18618-970 – CP. 584 – FONE-(14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238



Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Nome:	Idade:	
RG-HC paciente:	RG nº:	SSP/
Responsável legal:	Natureza:	
RG do responsável nº:	SSP/	
Endereço:	Cidade:	
Telefone para contato:		

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, _____ o _____ Senhor _____ (a) _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA TOTAL", que será desenvolvido por mim, Carlos Segundo Paiva Soares, médico cirurgião de cabeça e pescoço, com orientação de Glauca Maria Ferreira da Silva Mazeto, médica endocrinologista e Professora Adjunta de Endocrinologista da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando uma doença: desenvolvimento de hipocalcemia e hipoparatiroidismo após realização de tireoidectomia total. Para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso coletar 5mL do seu sangue para realização dos seguintes exames: dosagem de cálcio e paratormônio (PTH), TSH (hormônio estimulador da tireoide), T4L (tiroxina livre), vitamina D e proteínas totais e frações antes da cirurgia. Adicionalmente, serão realizadas novas dosagens de PTH 10 minutos, 1 e 8 h após a cirurgia; de cálcio com 1, 8, 14, 24, 30, 36, 42, 48 h, 2º, 7º e 30º dias após a alta hospitalar; proteínas totais e frações 1, 30 h após a cirurgia, no 2º, 7º e 30º dias após a alta hospitalar; e TSH, T4L e vitamina D no 30º dia após a cirurgia. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e uma manchinha roxa que desaparecerá bem rapidamente.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como sexo, raça referida, idade e diagnóstico histológico tireoidiano final referentes a consultas feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Além disso o(a) Senhor (a) responderá um questionário geral que levará uns 15 minutos de duração.

Os benefícios desta pesquisa serão para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da mesma.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____ / ____ / ____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Pesquisador

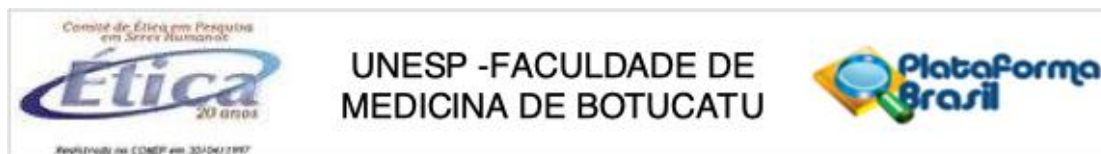
Carlos Segundo Paiva Soares

Departamento de oftalmologia/otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP. Telefone: Ramal: (14) 3880-1505 / E-mail: oftalmo@fmb.unesp.br

Orientador(a)

Glaucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Telefones. (14)3815-8829 e (14) 3811-6213 Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Fone/Fax: (14) 3811-6143

Anexo 2 - Parecer consubstanciado do CEP - nº. 2.046.729.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA TOTAL

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 67523317.6.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.046.729

Apresentação do Projeto:

Os autores apontam que a hipocalcemia pós-tireoidectomia total (TT) é uma complicação relativamente frequente e que a instituição de protocolos que previnam isso e possibilite o seu adequado tratamento podem trazer benefícios para o paciente e para as instituições. Apontam ainda que recentemente, um estudo local propôs um protocolo de alta precoce para os pacientes submetidos a TT ou a totalização de tireoidectomia nos Hospital das Clínicas de Botucatu, com base na dosagem dos valores absolutos de cálcio (Ca) e paratormônio (PTH), associados à curva evolutiva desses parâmetros, nas primeiras 24 horas (hs) após a cirurgia, protocolo esse que necessita ser avaliado. Desta forma o objetivo desse estudo é a validação desse protocolo.

Para isso, será realizado um estudo de intervenção no qual os pacientes serão submetidos a coleta de sangue, para dosagem de Ca e PTH, na véspera da cirurgia. Serão ainda realizadas novas dosagens de PTH com 10 minutos (min), 1 e 8 hs, e de Ca com 1, 8, 14 e 24 hs após a cirurgia. Posteriormente, os pacientes serão reavaliados com 72 hs, 7 e 30 dias, com dosagens de Ca e PTH, classificando-se os mesmos como com ou sem hipocalcemia.

De acordo com protocolo a ser estudado e validado os pacientes que se apresentarem com dosagem de PTH > 15,6 pg/mL, na 1h, e dosagens de Ca na 24ª hora maiores que 8,4mg/dL,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

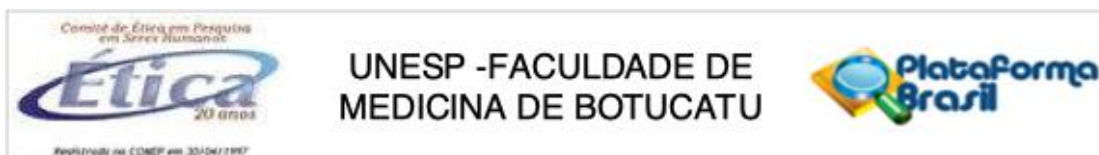
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.046.729

associadas a curva plana ou positiva (com valores de calcemia mínimos de 8,0 mg/dL), estariam aptos a receber alta logo após as 24 hs de pós-operatório. Já aqueles que apresentarem queda nos valores de PTH de 1 h maiores ou iguais a 70%, ou maiores ou iguais a 35% em 8 hs, ou de calcemia de 24 hs maiores ou iguais a 6%, deverão permanecer sob monitorização 6/6 hs e correção, se necessário, da calcemia por mais 24 hs (48 hs PO). Esses pacientes, caso os valores de Ca, após 48 hs de PO, sem reposição de cálcio, permaneçam maiores que 8,4 mg/dL, teriam condições de receber alta. Quando o Ca sérico cair abaixo de 8,4 mg/dL entre a 24^a e 48^a h de PO, o paciente deverá permanecer internado com monitorização clínica e da calcemia a cada 6 hs, com reposição de Ca e vitamina D, até estabilização do quadro. Dependendo da gravidade da hipocalcemia e das manifestações clínicas, será indicada reposição por via oral ou parenteral. Além dos parâmetros clínicos e laboratoriais descritos anteriormente, a alta dependerá também dos seguintes fatores: ausência de complicações nas vias aéreas ou na ferida cirúrgica; condições para retirada do dreno de sucção (débito menor que 35 mL em 24 hs); sinais vitais estáveis; boa aceitação da dieta e boa movimentação para higiene.

Além da hipocalcemia, um desfecho secundário avaliado será a presença de HPT. Ambos os desfechos serão verificados em reavaliação posterior, que ocorrerá após 72 hs (1^a. avaliação), e após 7 (2^a. avaliação) e 30 (3^a. avaliação) dias da cirurgia, com dosagem de Ca e proteínas totais e frações, nas três avaliações, e PTH apenas na 3^a. avaliação. Será considerado como hipocalcemia a presença de, entre a 24^a e 48^a h, na 72^a. h., 7^o. e/ou 30^o. dia de PO, de dosagem de Ca menor que 8,4 mg/dL, com necessidade de suplementação com Ca e vitamina D. Será considerado como HPT a presença, no 30^o. dia de PO, de concentrações séricas de PTH inferiores a 11 pg/mL, com hipocalcemia (Ca menor que 8,4 mg/dL), ou com calcemia normal mantida pela reposição com Ca e vitamina D.

Os casos serão classificados, inicialmente, como passíveis de alta precoce (AP; entre 24 e 48 hs) ou de alta tardia (AT; acima de 48 hs, após a liberação do resultado da calcemia da 48^a. h) e serão verificados os percentuais de casos que evoluíram com hipocalcemia, e os com HPT, em cada grupo. Da mesma forma, os pacientes serão categorizados em grupo com (CH) ou sem hipocalcemia (SH), com ou sem HPT, e serão verificados os percentuais em cada grupo passíveis de alta precoce ou de alta tardia.

Além disso, antes da TT e 30 dias depois do procedimento cirúrgico, serão realizadas outras dosagens laboratoriais, tais como de vitamina D, tiroxina livre (T4L) e hormônio estimulador da tireoide (TSH). Esses dados serão coletados diretamente com os pacientes ou obtidos dos prontuários médicos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

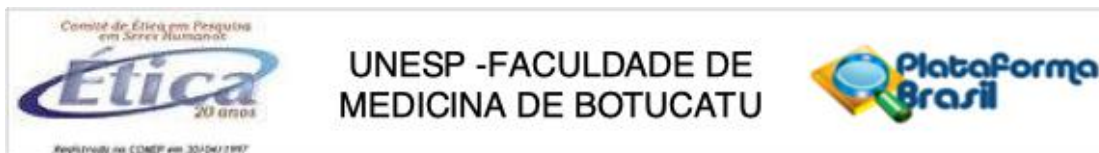
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.046.729

Dosagens laboratoriais

Todas as dosagens laboratoriais serão realizadas no Laboratório Clínico do HC-FMB. As dosagens séricas de Ca total e albumina serão realizadas pelo método de química seca, em equipamento de automação em bioquímica (Sistema Químico Vitros 4.600; marca Johnson & Johnson; ROCHESTER, NY, USA).

A dosagem de Vitamina D será realizada por meio do método de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para a determinação quantitativa dos hormônios intactos em soro (Sistema i2000SR; marca Architect; Germany).

Já as dosagens de PTH, TSH e T4L serão realizadas por meio de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para a determinação quantitativa dos hormônios intactos em soro (Sistema immulite 2000 XPi; marca Siemens; Germany).

Número de sujeitos: 96

Haverá uso de fontes secundárias de dados:

Para fins de descrição da amostra, serão ainda coletados dados gerais dos pacientes, tais como sexo, raça referida, idade e diagnóstico histológico tireoidiano final. Esses dados serão coletados diretamente com os pacientes ou obtidos dos prontuários médicos.

Os autores informam que todas as amostras de sangue coletadas serão prontamente processadas e submetidas a análise para dosagem dos parâmetros laboratoriais acima citados, não caracterizando biorrepositório. Assim, o referido material será utilizado apenas nesse estudo.

Orçamento: R\$ 2.000,00 (recursos próprios)

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo do presente estudo é a validação de um protocolo de identificação precoce dos pacientes que, submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, desenvolverão hipocalcemia, utilizando a dosagem sérica de paratormônio e cálcio, nas primeiras 24 hs após a cirurgia.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

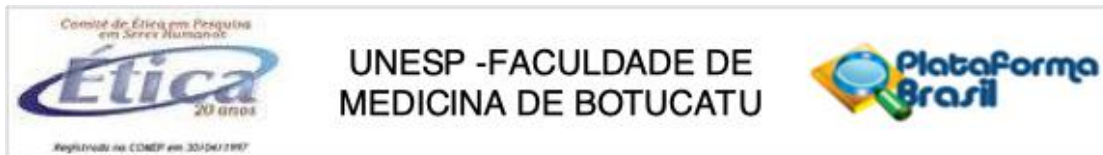
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.046.729

Objetivo Secundário: Avaliar a frequência de hipoparatiroidismo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco com a coleta de sangue será a punção da agulha e eventual hematoma.

Benefícios: Será a validação de um protocolo que permitirá a alta precoce e segura dos pacientes submetidos a tireoidectomia total.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de Carlos Segundo Paiva Soares, candidato ao mestrado, sob orientação da Profª. Adj. Gláucia M. F. S. Mazeto, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu e Co orientação do Prof. Dr. José Vicente Tagliarini do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, cujo objetivo é a validação de um protocolo de identificação precoce dos pacientes que, submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, desenvolverão hipocalcemia. O projeto está escrito de forma clara e apresenta todos os dados de identificação dos autores, instituição em que será realizado, descrição dos objetivos do estudo, bem como, as referências bibliográficas que sustentam as justificativas e importância do tema abordado. É um projeto com condições de realização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e documentos de apresentação obrigatórios estão presentes e atendem aos preceitos éticos.

- a. Folha de rosto - presente e adequada
- b. Termo de Anuência Institucional – presente e adequada
- c. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado
- d. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – – redigido na forma de convite, apresenta a proposta de pesquisa e participação em linguagem simples e clara, garante o anonimato e o caráter voluntário da participação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está muito bem escrito e delineado, apresenta todos os dados de identificação dos autores, instituição em que será realizado, descrição dos objetivos do estudo, bem como, as referências bibliográficas que sustentam as justificativas e importância do tema abordado. É um

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

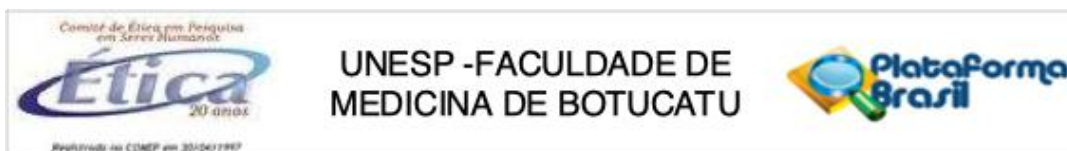
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.046.729

projeto com condições de realização.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 04/05/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 04/05/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_857655.pdf	20/04/2017 16:25:29		Aceito
Outros	oficio_resposta.pdf	20/04/2017 16:24:25	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_20_4_2017.pdf	20/04/2017 15:56:52	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/04/2017 15:52:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/03/2017 14:18:55	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/03/2017 14:16:50	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	09/03/2017 14:15:11	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	09/03/2017 14:09:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

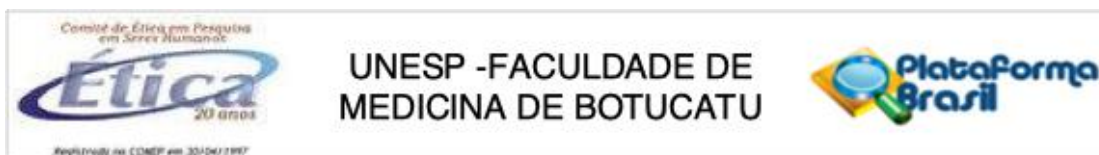
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.046.729

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 04 de Maio de 2017

Assinado por:
Trajano Sardenberg
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

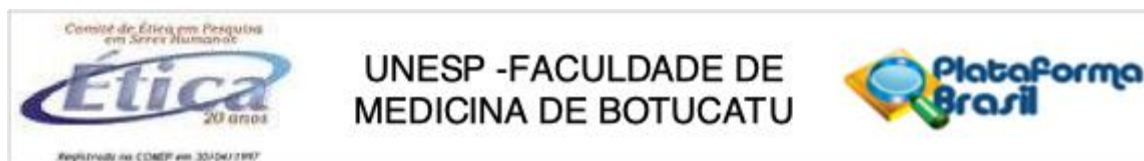
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Anexo 3 - Parecer consubstanciado do CEP - nº. 2.582.208.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA TOTAL

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67523317.6.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.582.208

Apresentação do Projeto:

Trata o presente de Emenda ao Projeto intitulado "Validação de Protocolo de Detecção Precoce da Hipocalcemia pós Tireoidectomia Total", cujo objetivo era a validação de um protocolo de identificação precoce dos pacientes que, submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, desenvolverão hipocalcemia, utilizando a dosagem sérica de paratormônio e cálcio, nas primeiras 24h após a cirurgia.

Os autores justificam a solicitação de alteração no projeto baseados nos dados e dificuldades observadas no início da coleta de dados do projeto inicial conforme apresentado: pretendíamos validar o protocolo proposto por Tunes RS, visando implementar uma rotina pós-operatória local, que poderia implicar em diminuição do tempo de internação dos pacientes, com consequente redução de morbididades associadas e custos. Assim, após avaliados 39 pacientes, observou-se que todos os casos que apresentavam Paratormônio (PTH) dentro da faixa de normalidade 1h e 8h após a tireoidectomia, não evoluíram com hipocalcemia. Observou-se ainda que a queda no Cálcio sérico ocorria, predominantemente, entre o final do primeiro dia e o segundo dia de cirurgia. Associadamente, seguindo o protocolo inicialmente proposto, apenas um de 39 pacientes preencheram todos os critérios para alta entre 24 e 48 h. Ou seja, de acordo com os dados iniciais do estudo, que poderia ser considerado como um piloto, a utilização do referido protocolo implicou em perda considerável de casos que poderiam receber alta mais precocemente e que,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Júnior

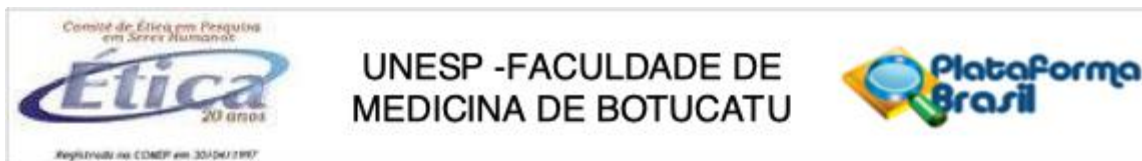
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.582.208

todavia, foram mantidos internados. Desta forma, para a continuidade do estudo, estamos agora propondo alterações no referido protocolo, as quais repercutiriam de forma significativa nos resultados deste estudo. Como exemplo, caso essas alterações propostas tivessem sido utilizadas inicialmente, quatorze dos pacientes avaliados (35,8%) preencheriam critérios para alta segura logo após 48 h.

Alterações propostas:

Objetivos - "avaliar a capacidade das concentrações séricas de PTH nas primeiras 8h, após tireoidectomia total ou totalização, de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia"

Método - os pacientes serão submetidos a coleta de sangue, para dosagem de Ca e PTH, na véspera da cirurgia. Serão ainda realizadas novas dosagens de PTH com 10 minutos (min), 1 e 8 h, e de Ca com 1, 8, 14, 24, 30, 36, 42 e 48 h após a cirurgia. Posteriormente, os pacientes serão reavaliados com 2, 7 e 30 dias da alta hospitalar, com dosagens de Ca e PTH, classificando-se os mesmos como com ou sem hipocalcemia.

Cronograma - - Coleta de dados dos novos casos ocorrerá de 5 de abril de 2018 a 28 de junho de 2019.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a capacidade das concentrações séricas de PTH nas primeiras 8h, após tireoidectomia total ou totalização, de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já relatado no Parecer nº2.042.672 de 08/05/2017

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já relatado no Parecer nº2.042.672 de 08/05/2017

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e documentos de apresentação obrigatórios estão presentes e atendem aos preceitos éticos.

a. Folha de rosto - presente e adequada

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

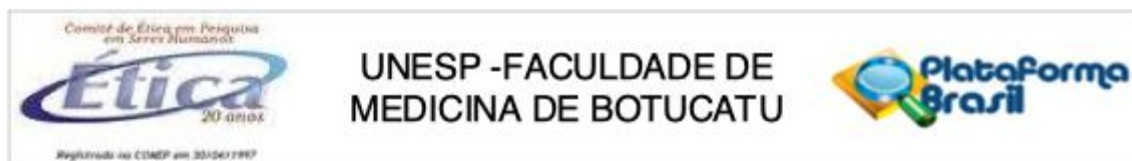
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.582.208

- b. Termo de Anuência Institucional – presente e adequada
- c. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado
- d. Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – – redigido na forma de convite, apresenta a proposta de pesquisa e participação em linguagem simples e clara, garante o anonimato e o caráter voluntário da participação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que a mudança no projeto apresentado e aprovado em 08/05/2017 visa melhorar a metodologia inicialmente proposta de forma a permitir que os objetivos possam ser atingidos e que tais mudanças não mudam a análise dos aspectos éticos abordados no parecer inicial, fica mantido o parecer anterior: "O projeto é claro bem escrito, respeita os preceitos éticos apresentando todas as condições e autorizações necessárias para sua realização".

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 02 de abril de 2018, o documento enviado na forma de "Emenda", encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_108989_4_E1.pdf	08/03/2018 10:14:07		Aceito
Outros	oficio_mudanca_projeto.pdf	08/03/2018 10:11:03	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto08032018.pdf	08/03/2018 10:06:16	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma08032018.pdf	08/03/2018	Gláucia Maria	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

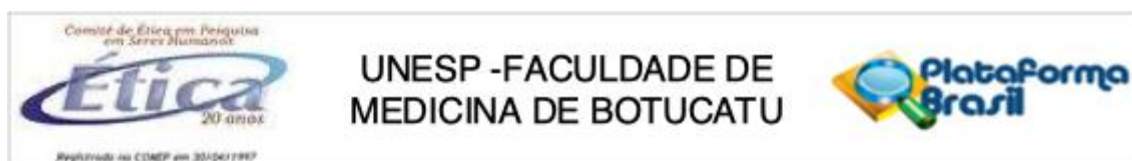
Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.582.208

Cronograma	cronograma08032018.pdf	10:05:42	Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE08032018.pdf	08/03/2018 10:03:09	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_resposta.pdf	20/04/2017 16:24:25	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_20_4_2017.pdf	20/04/2017 15:56:52	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/04/2017 15:52:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/03/2017 14:18:55	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/03/2017 14:16:50	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	09/03/2017 14:15:11	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	09/03/2017 14:09:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Abril de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

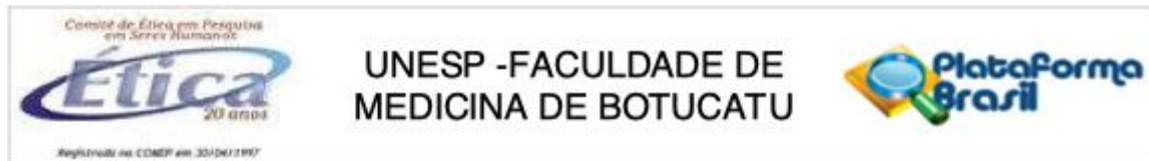
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 4 - Parecer consubstanciado do CEP - nº. 4.399.390.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE PROTOCOLO DE DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA TOTAL

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 67523317.6.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.399.390

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda do projeto aprovado (CAAE no. 67523317.6.0000.5411), cuja justificativa é a inclusão de dosagens de magnésio, fósforo e fosfatase alcalina, visto que essas dosagens são realizadas rotineiramente, na avaliação pós-operatória de pacientes submetidos a tireoidectomia e que poderiam contribuir para a melhoria da qualidade da pesquisa.

A hipocalcemia pós-tireoidectomia total (TT) representa uma complicação relativamente frequente e que acarreta em morbidade e custos consideráveis. Protocolos que prevejam o quadro, possibilitando a terapia adequada, ou a alta precoce, nos casos em que a hipocalcemia não ocorra, têm sido estudados no mundo todo. Um estudo local propôs um protocolo de alta precoce para os pacientes submetidos a TT ou a totalização de tireoidectomia nos Hospital das Clínicas de Botucatu, com base na dosagem dos valores absolutos de cálcio (Ca) e paratormônio (PTH), associados à curva evolutiva desses parâmetros, nas primeiras 24 horas (hs) após a cirurgia.

O estudo tem como hipótese que os valores absolutos PTH iguais ou acima de 11 pg/mL, na 1a h e 8a h pós operatória são uma boa ferramenta para predizer quais os pacientes evoluirão sem a necessidade de reposição de Ca pós-tireoidectomia total, sendo candidatos a uma alta segura logo após 48 h.

Os participantes que poderão ser incluídos no estudo são: ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, que serão submetidos à TT ou totalização e que concordem e assinem o TCLE. Serão excluídos: pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo descontrolados, doença na

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Júnior

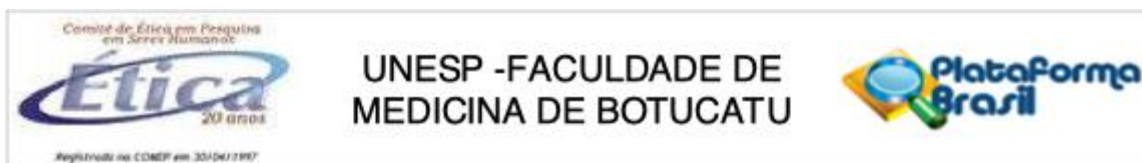
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.399.390

paratireoide, que realizem qualquer tipo de procedimento dialítico, que façam uso de medicamentos que sabidamente alterem as concentrações séricas de cálcio e que apresentem diagnóstico de deficiência de vitamina D.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a capacidade das concentrações séricas de PTH nas primeiras 8h, após tireoidectomia total ou totalização, de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos referem-se a coleta de sangue, pois eventualmente poderá ocorrer um hematoma. O benefício será a validação de um protocolo que permitirá a alta precoce e segura dos pacientes submetidos a tireoidectomia total.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda do projeto aprovado (CAAE no. 67523317.6.0000.5411), cuja justificativa é a inclusão de dosagens de magnésio, fósforo e fosfatase alcalina, visto que essas dosagens são realizadas rotineiramente, na avaliação pós-operatória de pacientes submetidos a tireoidectomia e que poderiam contribuir para a melhoria da qualidade da pesquisa. A alteração está descrita no projeto e não interferirá no objetivo do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta carta solicitando a inclusão dos exames referidos para o protocolo proposto, projeto de pesquisa com as alterações solicitadas e TCLE incluindo as novas dosagens e o período para realizá-las.

Recomendações:

Não foram observados óbices éticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 09/11/2020, a Emenda encontra-se APROVADA. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

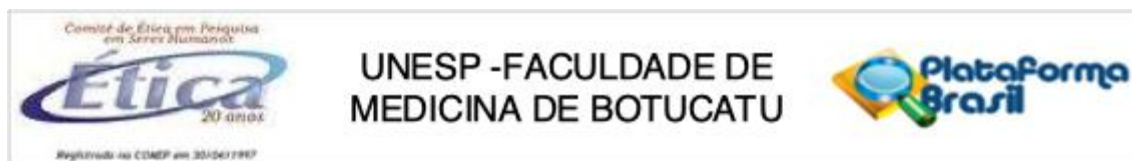
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.399.390

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_163751_2_E2.pdf	05/10/2020 14:31:41		Aceito
Outros	oficio_mudanca_projeto_2.pdf	05/10/2020 14:30:33	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Out_2020.pdf	05/10/2020 14:23:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_28_09_2020.pdf	05/10/2020 14:20:51	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma08032018.pdf	08/03/2018 10:05:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_resposta.pdf	20/04/2017 16:24:25	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/04/2017 15:52:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/03/2017 14:16:50	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	09/03/2017 14:15:11	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	09/03/2017 14:09:41	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

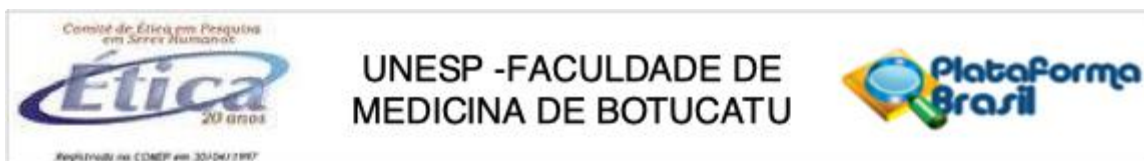
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.399.390

BOTUCATU, 14 de Novembro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

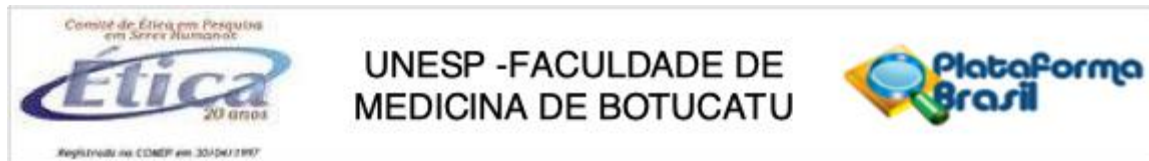
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

Anexo 5 - Parecer consubstanciado do CEP - nº. 4.642.575.**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: PARATORMÔNIO DAS PRIMEIRAS 8 HORAS PÓS-TIREOIDECTOMIA COMO PREDITOR DE HIPOCALCEMIA: UM ESTUDO PROSPECTIVO

Pesquisador: Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 67523317.6.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.642.575

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda do projeto aprovado (CAAE no. 67523317.6.0000.5411) intitulado: Validação de protocolo de detecção precoce da hipocalcemia pós-tireoidectomia total para uma mudança de título solicitada no exame de qualificação do pesquisador principal. O novo título será: Paratormônio das primeiras 8 horas pós-tireoidectomia como preditor de hipocalcemia: um estudo prospectivo.

A hipocalcemia pós-tireoidectomia total (TT) representa uma complicação relativamente frequente e que acarreta em morbidade e custos consideráveis. Protocolos que prevejam o quadro, possibilitando a terapia adequada, ou a alta precoce, nos casos em que a hipocalcemia não ocorra, têm sido estudados no mundo todo. Um estudo local propôs um protocolo de alta precoce para os pacientes submetidos a TT ou a totalização de tireoidectomia nos Hospital das Clínicas de Botucatu, com base na dosagem dos valores absolutos de cálcio (Ca) e paratormônio (PTH), associados à curva evolutiva desses parâmetros, nas primeiras 24 horas (hs) após a cirurgia.

O estudo tem como hipótese que os valores absolutos PTH iguais ou acima de 11 pg/mL, na 1a h e 8a h pós operatória são uma boa ferramenta para prever quais os pacientes evoluirão sem a necessidade de reposição de Ca pós-tireoidectomia total, sendo candidatos a uma alta segura logo após 48 h.

Os participantes que poderão ser incluídos no estudo são: ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, que serão submetidos à TT ou totalização e que concordem e assinem o TCLE. Serão

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Júnior

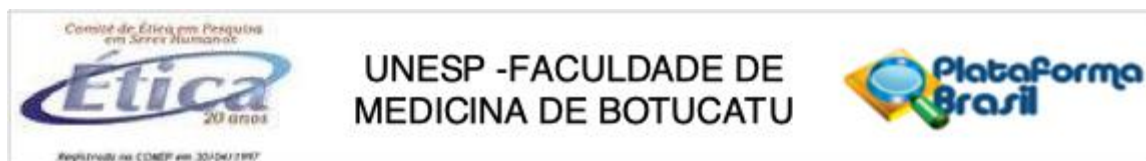
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.642.575

excluídos: pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo descontrolados, doença na paratireoide, que realizem qualquer tipo de procedimento dialítico, que façam uso de medicamentos que sabidamente alterem as concentrações séricas de cálcio e que apresentem diagnóstico de deficiência de vitamina D.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a capacidade das concentrações séricas de PTH nas primeiras 8h, após tireoidectomia total ou totalização, de detectar os pacientes que evoluirão com hipocalcemia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos referem-se a coleta de sangue, pois eventualmente poderá ocorrer um hematoma. O benefício será a validação de um protocolo que permitirá a alta precoce e segura dos pacientes submetidos a tireoidectomia total.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda do projeto aprovado (CAAE no. 67523317.6.0000.5411), cuja justificativa é mudança do título da pesquisa, sugerido após exame de qualificação do pesquisador principal. A alteração do título da pesquisa não alterou o objetivo e os métodos descritos no projeto original.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta ofício solicitando a alteração do título e sua justificativa, nova folha de rosto com o título alterado e descrição no projeto básico.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO da Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 05/04/2021, a Emenda encontra-se APROVADA. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

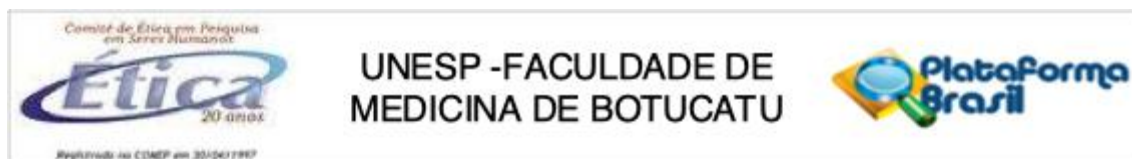
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.642.575

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_171953_8_E3.pdf	17/03/2021 16:32:04		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Glauceia_e_Diretora.pdf	17/03/2021 16:29:29	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_justificativa_mudanca_titulo_pos_qualificacao.pdf	17/03/2021 14:37:56	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_17_03_2021.pdf	17/03/2021 14:36:25	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_mudanca_projeto_2.pdf	05/10/2020 14:30:33	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Out_2020.pdf	05/10/2020 14:23:45	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	cronograma08032018.pdf	08/03/2018 10:05:42	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	oficio_resposta.pdf	20/04/2017 16:24:25	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	20/04/2017 15:52:01	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	09/03/2017 14:16:50	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_institucional.pdf	09/03/2017 14:15:11	Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n

Bairro: Rubião Junior

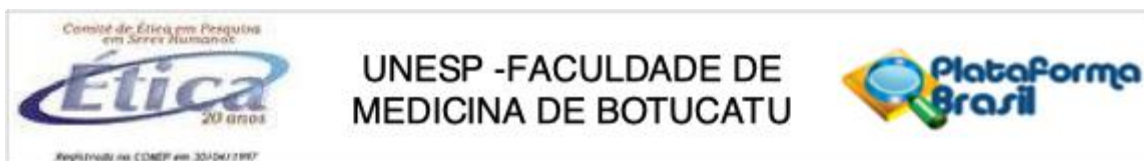
UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.642.575

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 11 de Abril de 2021

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br