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

SAMUEL SERPA STECK

MAGNÉSIO E PTH PERIOPERATÓRIOS COMO FATORES PREDISPONENTES PARA O HIPOPARATIREOIDISMO DEFINITIVO: UMA COORTE RETROSPECTIVA EM UM CENTRO DE SAÚDE TERCIÁRIO

Botucatu

2025

SAMUEL SERPA STECK

MAGNÉSIO E PTH PERIOPERATÓRIOS COMO FATORES PREDISPONENTES PARA O HIPOPARATIREOIDISMO DEFINITIVO: UMA COORTE RETROSPECTIVA EM UM CENTRO DE SAÚDE TERCIÁRIO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Segundo Paiva Soares

Botucatu

2025

SAMUEL SERPA STECK

MAGNÉSIO E PTH PERIOPERATÓRIOS COMO FATORES PREDISPONENTES PARA O HIPOPARATIREOIDISMO DEFINITIVO: UMA COORTE RETROSPECTIVA EM UM CENTRO DE SAÚDE TERCIÁRIO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Data da defesa: 28/07/2025

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr José Vicente Tagliarini

Universidade Estadual Paulista – UNESP

_____

Profa. Dra. Glaucia Maria Ferreira da Silva Mazeto

Universidade Estadual Paulista – UNESP

_____

Prof. Dr. Carlos Takahiro Chone

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP

S811m

Steck, Samuel Serpa
Magnésio e PTH perioperatórios como fatores predisponentes para o hipoparatireoidismo definitivo: uma coorte retrospectiva em um centro de saúde terciário / Samuel Serpa Steck. -- Botucatu, 2025
54 p. : il., tabs. + e-book

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: José Vicente Tagliarini
Coorientador: Carlos Segundo Paiva Soares

1. Tireoidectomia. 2. Hipoparatireoidismo. 3. Magnésio. 4. Hormônio paratireóideo. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp

Dados fornecidos pelo autor

Dedico este trabalho aos meus pais, familiares, amigos e ao meu amor, que estiveram ao meu lado e me apoiaram durante toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à minha família: meus pais Higino e Juliana, meu irmão Tiago, minhas avós Maria de Nasaré e Maria Aparecida; aos amigos; e à minha companheira de vida Leticia, por todo carinho, incentivo e paciência ao longo deste percurso. Cada palavra de apoio fez diferença nos momentos mais desafiadores.

Não posso deixar de expressar minha gratidão aos professores e orientadores José Vicente Tagliarini e Carlos Paiva Segundo Soares que, com generosidade e comprometimento, compartilharam conhecimento e estimularam o pensamento crítico, sempre com clareza e dedicação.

Agradeço também aos colegas e profissionais que cruzaram meu caminho e enriqueceram minha formação, assim como a todos os colaboradores das instituições por onde passei, cujo trabalho, muitas vezes silencioso, é essencial para que a prática médica aconteça com qualidade e humanidade.

“O importante é nunca parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existir” - *Albert Einstein*

RESUMO

Introdução: Apesar dos grandes avanços recentes na busca de fatores que influenciam a ocorrência de hipoparatireoidismo (HPT) transitório pós tireoidectomia total (TT), ainda não há uma definição assertiva dos preditores, principalmente laboratoriais, capazes de antever a evolução permanente desta condição. **Justificativa:** O HPT definitivo pode impactar significativamente a qualidade de vida do paciente. Diante disso, é de suma importância que se estude quais fatores são capazes de predizer esta complicação. **Hipóteses:** Os valores absolutos do Magnésio (Mg) sérico coletado nos primeiros dias de pós-operatório (PO) e o percentual de sua variação entre este momento e o 30° dia da alta hospitalar (AH) são capazes de predizer a ocorrência de HPT definitivo. **Objetivos:** Avaliar se os valores absolutos do Mg sérico dosado nos primeiros dois dias de PO e o percentual de sua variação entre os dois primeiros dias de PO e o 30° dia da AH foram capazes de predizer o HPT definitivo; avaliar se o percentual de queda entre os valores do PTH coletado na 1ª e 8ª hora de PO e o 30º dia da AH foram capazes de predizer o HPT definitivo. **Materiais e métodos:** O estudo corresponde a uma coorte retrospectiva, da qual, participaram todos os pacientes submetidos a TT, no Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp, durante o período de março de 2016 até março de 2023. Foram avaliados os prontuários de 270 e após a aplicação dos critérios de exclusão, 261 pacientes foram selecionados para o estudo. **Resultados:** Foram preditores isolados de HPT no 6º mês de PO os valores absolutos do PTH pré-operatório (OR = 0,93; p < 0,001); o valor absoluto do Mg no 30 º dia após a AH (OR = 0,04; p = 0,01); e o percentual de queda do PTH no 30 º dia após a AH (OR = 1,02; p = 0,03). **Conclusão:** O presente estudo concluiu que o PTH pré-operatório, o PTH30d e o Mg30d foram preditores isolados de HPT definitivo após TT.

Palavras-chave: *tireoidectomia; hipoparatireoidismo; magnésio, PTH.*

ABSTRACT

Introduction: Despite recent advancements in identifying factors influencing the occurrence of transient hypoparathyroidism (HPT) following total thyroidectomy (TT), there is still no definitive consensus on predictors—particularly laboratory markers—that can anticipate the progression to permanent HPT. **Rationale:** Permanent HPT can significantly impact a patient's quality of life. Therefore, identifying predictive factors for this complication is essential. **Hypotheses:** Absolute serum magnesium (Mg) levels collected during the early postoperative (PO) days and the percentage change in Mg levels between this period and the 30th day after hospital discharge (HD) can predict permanent HPT. **Objectives:** To evaluate whether the absolute serum Mg levels measured during the first two PO days and their percentage variation between the early PO period and the 30th day post-HD could predict permanent HPT; to evaluate whether the percentage reduction between the PTH values collected at the 1st and 8th hour PO and the 30th day after HD could predict permanent HPT. **Materials and Methods:** This study is a retrospective cohort analysis involving all patients who underwent TT at the Hospital das Clínicas – HC of FMB-Unesp from March 2016 to March 2023. Medical records of 270 patients were reviewed, and after applying exclusion criteria, 261 patients were included in the study. **Results:** Independent predictors of HPT at the 6th postoperative month were preoperative PTH levels (OR = 0.93; $p < 0.001$); magnesium levels on the 30th day post-HD (OR = 0.04; $p = 0.01$); and the percentage decrease in PTH on the 30th day post-HD (OR = 1.02; $p = 0.03$). **Conclusion:** The present study concluded that preoperative PTH, PTH at the 30th day post-HD and Mg at the 30th day post-HD were independent predictors of permanent HPT after TT.

Keywords: *thyroidectomy; hypoparathyroidism; magnesium; PTH*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do procedimento de seleção da amostra de pacientes 22

Figura 2 - Delineamento do estudo 23

Figura 3 - Curva ROC do PTH pré-operatório como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO..... 36

Figura 4 - Curva ROC do percentual de queda do PTH, entre o pré-operatório e o 30º dia após a alta hospitalar, como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO 36

Figura 5 - Curva ROC do valor absoluto do magnésio do 30º dia após a alta hospitalar, como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência para as dosagens laboratoriais 20

Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 261 pacientes 22

Tabela 3 - Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de 157 pacientes com hipoparatireoidismo transitório 23

Tabela 4 - Comparação dos grupos com e sem hipoparatireoidismo em 6 meses 25

Tabela 5 - Análise univariada - predição de hipoparatireoidismo em 6 meses 26

Tabela 6 - Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 1A: baseado em valores de exames laboratoriais coletados durante a internação, incluindo o percentual de queda do PTH coletado na 1ª hora de pós-operatório (%qPTH1h)) 28

Tabela 7 - Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 1B: baseado em valores de exames laboratoriais coletados durante a internação, incluindo o percentual de queda do PTH coletado na 8ª hora de pós-operatório (%qPTH8h)) 28

Tabela 8 - Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 2 - baseados em valores de exames laboratoriais coletados após 30 dias da cirurgia) 29

Tabela 9 - Valores de cutoff do PTH pré-operatório, do valor absoluto do magnésio no 30º dia após alta hospitalar e do percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e o 30º dia da alta hospitalar, seguido dos seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos, e acurácia 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%q: porcentagem de queda

%qPTH1h: percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e a 1ª hora de pós-operatório

%qPTH8h: percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e a 8ª hora de pós-operatório

%qPTH30d: percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e o 30º dia de pós-operatório

%qMg30d: percentual de queda do magnésio entre o 2º dia de pós-operatório e o 30º dia de pós-operatório

%aP30d: percentual de aumento do fósforo entre o 2º dia de pós-operatório e o 30º dia de pós-operatório

25OHD: 25-hidroxi-vitamina D

30d2: 30º dia comparado ao 2º dia de pós-operatório

AH: alta hospitalar

AP: anatomopatológico

AP Câncer: anatomopatológico de câncer

Ca: cálcio

CaC: cálcio corrigido

d: dia

E: especificidade

EC: esvaziamento cervical

HPT: hipoparatireoidismo

h: hora

IC: intervalo de confiança

Mg: magnésio

Mg2PO: magnésio no 2º dia de pós-operatório

Mg30d: magnésio no 30º dia de pós-operatório

n: número

OR: *odds ratio*

P: fósforo

P2PO: fósforo no 2º dia de pós-operatório

P30d: fósforo no 30º dia de pós-operatório

PO: pós-operatório

PO2: 2º dia de pós-operatório

Pré-OP: pré-operatório

PTH: paratormônio

PTH1h: paratormônio na 1ª hora de pós-operatório

PTH8h: paratormônio na 8ª hora de pós-operatório

PTH30d: paratormônio no 30º dia de pós-operatório

S: sensibilidade

TT: tireoidectomia total

USA (EUA): Estados Unidos da América

Vit D: vitamina D

VPP: valores preditivos positivos

VPN: valores preditivos negativos

SUMÁRIO

1. Introdução 14

2. Justificativa 19

3. Hipóteses 19

4. Objetivos 19

5. Materiais e métodos 20

- *Delineamento* 21

- *Análise estatística* 25

6. Resultados 26

7. Discussão 37

8. Conclusão 41

9. Referências bibliográficas 41

10. Anexos 44

1) Introdução:

O hipoparatireoidismo (HPT) é um distúrbio das glândulas paratireoides, que resulta em uma diminuição na produção e liberação do paratormônio (PTH), com consequente alteração do nível de cálcio (Ca) e fósforo (P) séricos (1). O diagnóstico é estabelecido mediante a detecção de níveis reduzidos de PTH em exames laboratoriais, podendo o paciente apresentar hipocalcemia - que pode ser assintomática (apenas laboratorial) ou sintomática - ou mesmo manter níveis normais de cálcio. (1–3). Os valores de corte do PTH e Ca séricos para o diagnóstico, entretanto, não são um consenso na literatura, podendo variar muito de serviço para serviço de acordo com os kits e as referências laboratoriais utilizadas (1,3).

As consequências do HPT definitivo estão intimamente relacionadas à alteração no nível sérico de Ca e P e podem ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes mesmo quando o Ca sérico atinge valores de normalidade com a reposição adequada. Dentre estas, destacam-se as manifestações renais como hipercalciúria, nefrolitíase, nefrocalcinose e em alguns casos até insuficiência renal; manifestações oculares, em especial a catarata; manifestações cognitivas e de humor, como transtorno ansioso-depressivo; maior propensão a fraturas vertebrais; e aumento do risco cardiovascular (1,3).

A concentração sérica do PTH está diretamente relacionada ao metabolismo do Ca, que corresponde a um íon vital para a homeostase corporal, desempenhando funções essenciais na contração muscular, coagulação sanguínea, função nervosa e integridade óssea. Aproximadamente 99% do Ca do corpo está armazenado nos ossos, enquanto o restante circula no sangue na forma ionizada (Ca^{2+}), que é metabolicamente ativa. A regulação dos níveis de Ca é mediada principalmente pelo PTH, secretado pelas glândulas paratireoides, e pela vitamina D. Quando os níveis de Ca no sangue diminuem, a secreção de PTH aumenta, estimulando os osteoclastos a promoverem a reabsorção óssea, o que libera Ca dos ossos para o sangue. O PTH também atua nos rins, promovendo a

reabsorção deste íon e aumentando a excreção de fosfato, além de estimular a conversão do colecalciferol em sua forma ativa, calcitriol, que facilita a absorção intestinal de cálcio. Por outro lado, a calcitonina, secretada pela glândula tireoide, inibe a reabsorção óssea e promove o depósito de Ca nos ossos. A interação desses hormônios garante que os níveis de Ca permaneçam dentro de uma faixa estreita, essencial para diversos processos fisiológicos. Distúrbios no metabolismo do Ca podem levar a condições como hipocalcemia ou hipercalcemia, impactando severamente a função celular e a saúde óssea (2,4,5).

Existem diversas causas de HPT que incluem doenças autoimunes, destruição das paratireoides por infiltração neoplásica, metais pesados ou irradiação e até mesmo desordens genéticas que prejudicam o desenvolvimento das glândulas ou a produção do PTH. Dentre todas, entretanto, a causa mais frequente do HPT é a manipulação ou remoção cirúrgica inadvertida das glândulas paratireoides, associada com cirurgias do compartimento central do pescoço, especialmente a tireoidectomia total (TT) (1,3,6).

O HPT, quando decorrente de procedimento cirúrgico, pode ser dividido em transitório ou definitivo, porém não há um consenso na literatura em relação aos aspectos conceituais e cronológicos de ambas as definições. O transitório é o mais comum, com frequência estimada entre 19 e 38% (3,7,8), e alguns autores o definem baseando-se nos níveis de PTH e Ca pós-operatórios, tendo o paciente apresentado ou não sintomas relacionados à hipocalcemia. Já as definições de HPT definitivo variam amplamente, podendo incluir níveis de PTH sérico abaixo dos valores de referência, seja de forma isolada, acompanhados por hipocalcemia ou até situações em que há normocalcemia mantida por meio de reposição de cálcio, com ou sem suplementação de vitamina D. Classicamente, estas alterações são diagnosticadas, em sua maioria, em um período de 6 a 12 meses da cirurgia e sua incidência pode variar de 0,1 a 20% (3,6–10).

A ausência de uma definição padronizada para o HPT definitivo ainda representa um grande obstáculo na literatura acerca do tema (6,8,11,12). Ning *et al*. destacam que a heterogeneidade nas definições e critérios diagnósticos torna

difícil comparar adequadamente diferentes estudos e padronizar o manejo clínico do HPT (11). Harsløf e colaboradores, em uma abrangente revisão sistemática que incluiu 89 trabalhos e mais de 109 mil pacientes, identificaram mais de 20 definições diferentes para o HPT. As taxas de incidência de HPT definitivo variaram amplamente, de 0% a 20%, sendo que nenhuma das definições utilizadas corresponde à recomendada pela Sociedade Europeia de Endocrinologia. Essa recomendação, por sua vez, também apresenta limitações, definindo a complicação como decorrente de uma secreção insuficiente de PTH para manter os níveis séricos de cálcio dentro dos valores normais (6,13). Esse fato ressalta a falta de uniformidade na definição da doença. Da mesma forma, Mehanna *et al*. já haviam demonstrado que a definição do HPT influencia diretamente as taxas de incidência relatadas, que variaram de 0,9% a 4,4%, dependendo da definição adotada (12).

Embora tradicionalmente o HPT definitivo seja diagnosticado após seis meses de hipocalcemia persistente, essa definição tem sido questionada na literatura (6,8,10,12,14,15). Sitges-Serra *et al*. argumentam que seis meses é um período muito curto para diagnosticar a condição como definitiva, uma vez que cerca de dois terços dos pacientes com hipoparatireoidismo prolongado se recuperam no período entre 6 e 12 meses, enquanto até 10–15% podem se recuperar após um ano de acompanhamento (10). Complementando essa visão, Dughiero *et al*. ressaltam que a recuperação em alguns casos pode se estender além dos 12 meses, chegando a mais de cinco anos em situações raras (14). Lončar *et al*., em um trabalho de 2022, adicionam que as definições variam, indo desde a necessidade de suplementação de Ca após seis meses até o uso de suplementos de vitamina D ativa e níveis baixos de PTH após 12 meses. O estudo também observa que diagnosticar hipoparatireoidismo antes dos 12 meses pode levar a taxas de incidência inadequadamente elevadas. Com base nesses achados, sugere-se que o termo "hipoparatireoidismo persistente" seja utilizado com cautela, uma vez que a recuperação pode ocorrer tardiamente, desafiando os cortes tradicionais de 6 a 12 meses para a definição de permanência (15).

A principal causa do HPT definitivo é a remoção cirúrgica, muitas vezes inadvertida, das glândulas paratireoides (1). Siggelkow e colaboradores, ao avaliarem 397 pacientes com HPT crônico, de forma retrospectiva, concluíram que 80% destes pacientes tinha como causa básica do HPT uma cirurgia cervical, especialmente a TT (10,16).

Há na literatura vários fatores que estão relacionados ao desenvolvimento do hipoparatireoidismo nos pacientes submetidos a tireoidectomia e, no geral, esses fatores estão relacionados a características dos pacientes, ao tipo de cirurgia, a experiência do cirurgião e a algumas dosagens laboratoriais (4,14). Dentre as características dos pacientes, condições como sexo feminino, idade avançada, tireoide com grande volume e/ou presença de malignidade podem estar relacionados a um maior risco para essa complicação (3,11,14). Já em relação ao tipo de cirurgia, procedimentos com maior duração cirúrgica ou dissecção do compartimento central também influenciam a ocorrência do HPT, enquanto o autotransplante de glândulas paratireoides aumenta o risco de HPT transitório, mas reduz a complicação na sua forma definitiva (3,11,14). Dentre todos esses fatores, notavelmente, a experiência do cirurgião é crucial: estudos indicam que profissionais com maior volume de cirurgias (mais que 25-50 tireoidectomias/ano) apresentam menores taxas de complicações, devido à maior habilidade em preservar as paratireoides e minimizar danos à sua vascularização. Assim, estratégias de preservação intraoperatória e a escolha de centros especializados com cirurgiões experientes são determinantes para reduzir complicações e promover melhores desfechos cirúrgicos (3,4,11,14). Por fim, em relação às dosagens laboratoriais, os valores de PTH, vitamina D e magnésio (Mg) no perioperatório também são fatores significativos (3,11,14,17).

Entre os fatores laboratoriais mais importantes para o desenvolvimento de hipoparatireoidismo pós-tireoidectomia estão os níveis de PTH e Mg no período pós-operatório. A hipomagnesemia desempenha um papel crucial ao reduzir a secreção de PTH, exacerbando o risco de hipocalcemia e hipoparatireoidismo (17,18). Estudos recentes mostram que quedas nos níveis de magnésio, especialmente nos

primeiros dias após a cirurgia, estão fortemente associadas ao desenvolvimento de hipocalcemia, tornando a monitorização do Mg essencial para prever complicações (17,19). Por outro lado, há na literatura, uma vasta gama de estudos que demonstraram que o hipoparatireoidismo, principalmente o transitório, está intimamente relacionado ao percentual de queda do PTH entre os momentos pré-operatório e pós-operatórios (20–22).

O papel da vitamina D pré-operatória como fator de risco para o hipoparatireoidismo é mais controverso. Embora alguns estudos sugiram que níveis baixos de vitamina D possam predispor a esta complicação, outros não encontraram uma associação direta entre esses níveis e o risco de HPT pós-cirúrgico (14,23). Tufano *et al*. relataram que a deficiência de vitamina D, juntamente com distúrbios de magnésio, está associada a um risco aumentado tanto de hipocalcemia perioperatória quanto de hipocalcemia permanente após tireoidectomia, corroborando estudos que apontam a importância da vitamina D na homeostase do cálcio (18,19). Por outro lado, Dughiero *et al*., em uma série de 1965 pacientes, não encontraram associação significativa entre os níveis de vitamina D e o risco de desenvolver HPT pós-operatório, sugerindo que outros fatores podem desempenhar um papel mais relevante na disfunção das paratireoides. Essa discrepância destaca a necessidade de mais estudos para elucidar o verdadeiro impacto da vitamina D no desenvolvimento do HPT (14).

Apesar dos grandes avanços recentes na busca de fatores que influenciam a ocorrência de HPT transitório, ainda não há uma definição assertiva dos preditores, principalmente laboratoriais, capazes de antever a evolução para HPT permanente. Dada a complexidade e os impactos potencialmente graves do HPT na sua forma definitiva, especialmente no contexto pós-tireoidectomia total, torna-se essencial investigar os fatores que podem prever essa condição. Conforme exposto, a falta de consenso sobre a definição e os critérios diagnósticos, bem como as variações nos fatores laboratoriais, dificultam a uniformidade no manejo clínico. Além disso, as complicações renais, cognitivas e cardiovasculares associadas ao HPT definitivo evidenciam a importância de um diagnóstico preciso e precoce. Desta

forma, coloca-se necessário aprofundar o estudo de possíveis fatores preditivos que possam permitir uma intervenção mais eficaz e antecipada, minimizando as repercussões negativas na qualidade de vida dos pacientes.

2) Justificativa:

O hipoparatireoidismo definitivo pós TT, apesar de ser uma complicação não tão frequente, pode repercutir de forma importante na saúde do paciente. Diante disso, é de suma importância que se estude quais fatores são capazes de predizer esta complicação, permitindo, desta forma, que o médico assistente se antecipe quanto a desfechos indesejados, visando uma melhor compensação do quadro.

3) Hipóteses:

Os valores absolutos do Mg e do PTH séricos, coletado nos primeiros dias de PO e o percentual de suas variações entre este momento e o 30° dia da alta hospitalar (AH), são capazes de predizer a ocorrência de HPT definitivo.

4) Objetivos:

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se os valores absolutos do Mg sérico dosado nos primeiros dois dias de PO e o percentual de sua variação entre os dois primeiros dias de PO e o 30° dia da AH são capazes de predizer o HPT definitivo. O objetivo secundário é avaliar se o percentual de queda entre os valores do PTH coletado na 1ª e 8ª hora de PO e no 30º dia da AH são capazes de predizer o HPT definitivo.

5) Materiais e Métodos:

O estudo corresponde a uma coorte retrospectiva, da qual, participaram todos os pacientes submetidos a tireoidectomia total durante o período de março de 2016 até março de 2023, no Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp, um centro terciário do estado de São Paulo, no sudeste do Brasil. 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 (parecer 6.528.016 e CAAE 69768623.0.0000.5411). Os critérios de inclusão e exclusão para este foram os seguintes:

Critérios de Inclusão

Foram elegíveis para o estudo pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 16 e 81 anos, submetidos à TT no período de março de 2016 a março de 2023 e que concordaram e assinaram o TCLE.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes com hiperparatireoidismo primário, secundário a doença renal crônica ou terciário; com perda do seguimento após a cirurgia; com perda de dados.

Pacientes selecionados

No período de janeiro a junho de 2024, foram avaliados os prontuários de 270 pacientes submetidos a tireoidectomia total no Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp. Após a aplicação dos critérios de exclusão, duzentos e sessenta e um pacientes foram selecionados para o estudo (Figura 1).

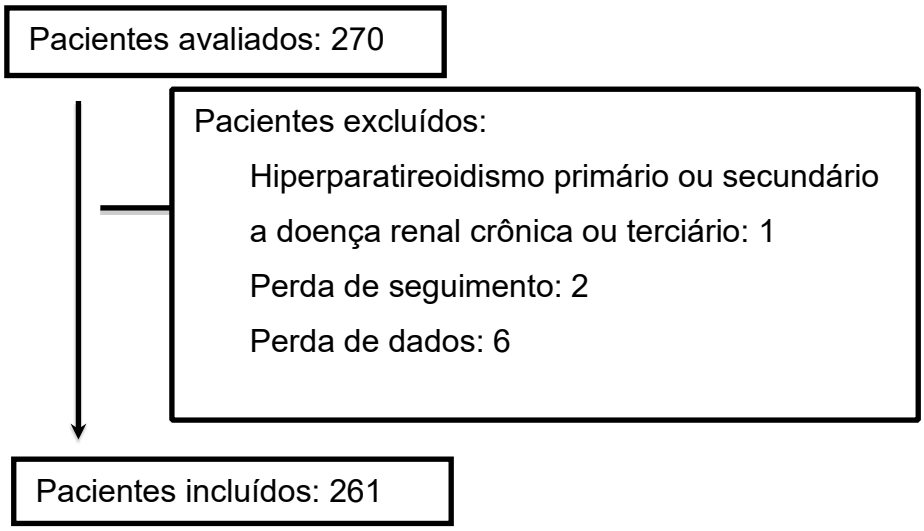


Figura 1. **Fluxograma do procedimento de seleção da amostra de pacientes.**

.

5.1. *Delineamento*

No presente estudo, foram avaliados os prontuários de pacientes submetidos a tireoidectomia total, cuja evolução foi dividida em 4 momentos distintos: internação (momento 1); pós-operatório (momento 2), seis meses após a cirurgia (momento 3) e após 6 meses da cirurgia (momento 4). No momento 1, os pacientes foram submetidos a dosagem de PTH e vitamina D (25OHD) um dia antes da cirurgia (pré-operatório); além de cálcio sérico, valor este corrigido pelo valor da Albumina pela fórmula de correção de Payne: Cálcio corrigido = Cálcio medido + [(4,0 - albumina) x 0,8] (24). No momento 2 houve coleta de PTH na 1ª (PTH1h) e 8ª (PTH8h) horas de pós-operatório, além de Mg (Mg2PO) e P (P2PO) na manhã do segundo dia de PO. De acordo com os níveis de PTH1h e PTH8h, foram classificados como pacientes com ou sem hipoparatireoidismo transitório. Para fins de predição, todos os pacientes foram submetidos a novas dosagens de PTH (PTH30d), Mg (Mg30d) e P (P30d) no trigésimo dia de PO.

Todos os pacientes com diagnóstico de hipoparatireoidismo transitório foram seguidos até o momento 3, e aqueles que mantiveram o diagnóstico de

hipoparatireoidismo, foram considerados como portadores de hipoparatireoidismo definitivo. Por fim, todos os pacientes diagnosticados com hipoparatireoidismo definitivo foram seguidos, após o sexto mês da cirurgia, com dosagens rotineiras de PTH, em média a cada 6 meses, até o limite máximo de 6 anos, período este, escolhido de forma arbitrária - momento 4 (figura 2).

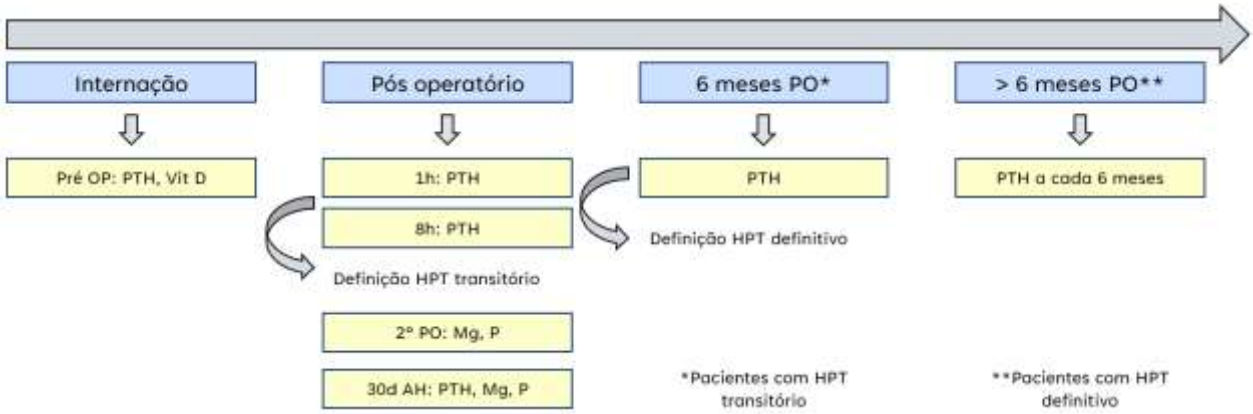


Figura 2. Delineamento do estudo. OP: operatório, PTH: paratormônio, Vit D: vitamina D, Mg: magnésio, P: fósforo, h: hora, HPT: hipoparatireoidismo, AH: alta hospitalar.

Partindo dos pacientes que evoluíram com hipoparatireoidismo transitório, após a tireoidectomia total, o principal desfecho avaliado foi a presença de hipoparatireoidismo definitivo.

Para fins conceituais e diante da grande variedade do conceito de hipoparatireoidismo encontrado na literatura, no presente estudo, esta complicação foi definida como a presença de níveis sérios de PTH < 15 pg/ml, sendo sua ausência definida pela presença de níveis de PTH ≥ 15 pg/ml (11). Para esse valor, levou-se em consideração o nível de referência deste hormônio utilizado no HC da FMB-Unesp (15-67 pg/ml). Dessa forma foram considerados:

- Hipoparatireoidismo transitório: quando PTH1h e/ou PTH8h < 15 pg/ml;
- Hipoparatireoidismo definitivo: quando PTH6m < 15 pg/ml.

As principais variáveis de interesse foram os valores absolutos do PTH1h, PTH8h, 25OHD, Mg2PO, P2PO, PTH30d, Mg30d e P30d, além do percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e a 1ª (%qPTH1h), 8ª (%qPTH8h) horas e 30º dia (%qPTH30d) de pós-operatório; do Mg entre o segundo dia de pós-operatório e o 30º dia de PO (%qMg30d); e do aumento do P entre o segundo dia de pós-operatório e o 30º dia de PO (%aP30d).

Para cálculo do percentual de queda do PTH e Mg, e do aumento percentual do P foram usadas as seguintes fórmulas:

1 - Fórmula A:

$$percentual\ de\ queda = \left(\frac{valor\ no\ momento\ inicial\ -\ valor\ no\ momento\ final}{valor\ no\ momento\ inicial}\right) x100$$

2 - Fórmula B:

$$percentual\ de\ aumento = \left(\frac{valor\ no\ momento\ final\ -\ valor\ no\ momento\ inicial}{valor\ no\ momento\ inicial}\right) x100$$

Um segundo desfecho avaliado foi a manutenção ou não do hipoparatireoidismo no momento 4. Durante este momento, aqueles pacientes que apresentaram uma recuperação dos níveis de PTH, com valor ≥ 15 pg/ml, foram considerados como não portadores de hipoparatireoidismo e foi calculado, em meses, o período que levou para a recuperação do nível do PTH, desde o dia da cirurgia até o dia da coleta do deste hormônio. Por outro lado, os pacientes, que mantiveram os níveis de PTH < 15 pg/ml, foram considerados como sendo portadores de hipoparatireoidismo, de fato, definitivo.

Dessa forma, partindo dos casos que evoluíram com hipoparatireoidismo transitório, todos os casos foram classificados em grupos com ou sem hipoparatireoidismo em 6 meses; e com ou sem hipoparatireoidismo em > 6 meses. Estes grupos foram comparados de acordo com os níveis de PTH1h, PTH8h,

25OHD, Mg2PO, P2PO, PTH30d, Mg30d, P30d, %qPTH1h), %qPTH8h, %qPTH30d, %qMg30d e %aP30d.

Para fins de descrição da amostra, foram ainda coletados dados gerais dos pacientes, tais como sexo, idade, volume tireoideano ao USG, tipo de cirurgia (TT com ou sem EC recorrencial) e diagnóstico histopatológico (benigno ou maligno).

Técnica cirúrgica

Todos 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, seguindo sempre a mesma técnica, sendo os ramos da artéria tireoidea inferior ligados e seccionados após identificação e dissecção cuidadosa dos nervos laríngeos recorrentes e das paratireoides. Foi realizada dissecção cuidadosa das paratireoides preservando o pedículo arterial e a drenagem venosa. 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. Não foram utilizados bisturis harmônicos, pinças seladoras e monitorização de nervo em nenhuma das cirurgias.

Dosagens laboratoriais

Todas as dosagens laboratoriais de ambas as fases do estudo foram realizadas no Laboratório Clínico do HC-FMB. As dosagens séricas de PTH foram realizadas pelo método de quimioluminescência, em equipamento de automação em endocrinologia (Sistema Alinity; marca Abbott Laboratories; Illinois, USA).

A dosagem de 25OHD foi realizada por meio do método de imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para a determinação quantitativa do hormônio intacto no soro (Sistema i2000SR; marca Architect; Germany). Já as dosagens de Mg e P foram realizadas por meio de química seca, 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
PTH	15 - 67 pg/ml
25OHD	Deficiência < 20 ng/ml
Mg	1,6 - 2,3 mg/dl
P	2,5 - 4,5 mg/dl

Mg = Magnésio, P = fósforo, PTH = paratormônio, 25OHD= 25-hidroxi-vitamina D.

5.2. *Análise Estatística*

Inicialmente, foram realizadas duas análises descritivas: na primeira, foram utilizados todos os pacientes submetidos a tireoidectomia total; já, na segunda, todos aqueles que evoluíram com hipoparatireoidismo transitório no pós-operatório. Nestas duas, os dados foram expostos em números e percentuais para as variáveis categóricas; média (Dp; ± desvio padrão) para as variáveis contínuas paramétricas; e mediana (valores mínimo e máximo) para as contínuas não paramétricas.

Partindo da amostra de pacientes com hipoparatireoidismo transitório, os grupos com e sem hipoparatireoidismo em 6 meses e após 6 meses, foram comparados, utilizando-se para isso os testes 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 uma regressão logística univariada para a avaliação das variáveis preditoras de HPT em 6 meses, seguida de regressão logística multivariada, utilizando, para esta, as variáveis que apresentaram $p < 0,3$ na análise univariada. Durante a análise multivariada, com o intuito de evitar a

multicolinearidade, foram criados 3 modelos: modelo 1A, modelo 1B e modelo 2. Nos modelos 1, foram utilizados os valores de exames laboratoriais coletados durante a internação, sendo que, no modelo 1A, foram incluídos o %qPTH1h; enquanto, no modelo 1B, o %qPTH8h. Por fim, no modelo 2, foram utilizados os exames laboratoriais coletados após 30 dias da cirurgia. Os valores absolutos do PTH1h, PTH8h e PTH30d foram excluídos dos modelos por representarem potenciais vieses estatísticos, tendo em vista que o conceito de hipoparatireoidismo, independente do momento, foi baseado exclusivamente nos níveis destes hormônios.

Por fim, foram calculadas as áreas sob a curva ROC (ASC) para as variáveis numéricas que, na regressão logística multivariada, foram preditoras de hipoparatireoidismo em 6 meses ($p < 0,05$), sendo estabelecidos os valores de corte, com suas respectivas sensibilidades (S), especificidades (E), valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) e acurácias (A). As análises estatísticas não foram realizadas para os grupos após 6 meses pelo número pequeno de pacientes com a complicação após este período.

Todas as análises foram realizadas por meio do programa JAMOVI - versão 2.0.0.0 for MAC. O nível de significância adotado foi de 5%.

6) Resultados

Inicialmente, dos 261 pacientes avaliados, duzentos e vinte (84%) foram do sexo feminino e 167 (64%) apresentam anatomopatológico de câncer de tireoide. Do total de pacientes incluídos no estudo, evoluíram com hipoparatireoidismo transitório, em 6 meses e após 6 meses, respectivamente, cento e cinquenta e sete (60%), trinta e sete (14%) e dezoito (7%). Os dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução destes pacientes estão expressos na tabela 2.

Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 261 pacientes.

	N= 261
Sexo feminino *	220 (84)
Idade (anos) **	51 (± 14,39)
Malignidade no anatomopatológico *	167 (64)
EC associado *	48 (18)
Hipoparatireodismo	
HPT Transitório *	157 (60)
HPT 6 meses *	37 (14)
HPT > 6 meses *	18 (7)
Exames pré-operatórios	
PTH (pg/mL) ***	41,65 (5,8; 210)
CaC (mg/dL) **	9,29 (± 0,5)
Volume tireoide (cm³) ***	17,3 (3,2; 295)
25OHD (ng/mL) ***	25,6 (7,47; 60,2)
Exames pós-operatórios	
PO imediato	
PTH 1ª h de PO (pg/mL) ***	11,6 (3; 119)
PTH 8ª h de PO (pg/mL) ***	13,7 (3; 105,2)
Segundo PO	
Mg (mg/dL) ***	1,8 (1,2; 3,6)
P (mg/dL) ***	3,9 (2,1; 7,6)
30 dias da AH	
PTH (pg/mL) ***	30,6 (3; 111,4)
Mg (mg/dL) ***	2 (0,9; 2,5)
P (mg/dL) ***	4 (2,2; 6,1)
Queda percentual PTH	
Em 1 hora ***	71,25 (0; 98,57)
Em 8 horas ***	66,94 (0; 98,57)
Em 30 dias ***	28,28 (0; 95,97)

Tabela 2. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos, anatomopatológicos e de evolução de 261 pacientes (continuação).

	N= 261
Queda percentual Mg	
Em 30 dias ***	0 (0; 63,89)
Aumento percentual P	
Em 30 dias ***	4,44 (0; 56,86)

***** Valores expressos em número absoluto (%)
****** Valores expressos em média (± desvio padrão)
******* Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)
EC = esvaziamento cervical; CaC = cálcio corrigido; h = hora; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

Dos 157 pacientes que evoluíram com HPT transitório, cento e trinta e três (85%) eram do sexo feminino, cento e cinco (67%) apresentaram malignidade no anatomopatológico e trinta e nove (25%) foram submetidos a esvaziamento cervical - tabela 3. Dos pacientes com HPT em 6 meses, aqueles que evoluíram com recuperação dos níveis de PTH, apresentaram essa recuperação na mediana (valor mínimo, valor máximo) de 28 (7; 72) meses de pós-operatório.

Tabela 3. Dados demográficos, clínicos/cirúrgicos e anatomopatológicos de 157 pacientes com hipoparatireoidismo transitório.

	N= 157
Sexo feminino *	133 (85)
Idade (anos) **	50,7 (±14,4)
Malignidade no anatomopatológico *	105 (67)
EC associado *	39 (25)
Evolução	
HPT 6 meses *	35 (22)
HPT > 6 meses *	18 (11)
Exames pré-operatórios	

PTH (pg/mL)***	36,25 (5,8; 210)
CaC (mg/dL)**	9,3 (± 0,51)
Volume tireoide (cm³) ***	18 (3,87; 295)
25OHD (ng/mL) ***	26,25 (7,47; 60,2)
Exames pós-operatórios	
PO imediato	
PTH 1ª h de PO (pg/mL)***	6,29 (3; 19,8)
PTH 8ª h de PO (pg/mL)***	7,3 (3; 54,5)
Segundo PO	
Mg (mg/dL)***	1,8 (1,2; 3,6)
P (mg/dL)***	4,1 (2,1; 7,6)
30 dias da AH	
PTH (pg/mL)***	22,45 (3; 103,9)
Mg (mg/dL)***	2 (1; 2,5)
P (mg/dL)**	4,1 (± 0,63)
Queda percentual PTH	
Em 1 hora ***	86,96 (0; 98,57)
Em 8 horas ***	86,16 (0; 98,57)
Em 30 dias ***	44,01 (0; 95,97)
Queda percentual Mg	
Em 30 dias ***	0 (0; 63,89)
Queda percentual P	
Em 30 dias ***	1,09 (0; 40,82)
Recuperação do HPT** (em meses)*	28 (7; 72)

***** Valores expressos em número absoluto (%)
****** Valores expressos em média (± desvio padrão)
******* Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)
EC = esvaziamento cervical; CaC = cálcio corrigido; h = hora; HPT = hipoparatireoidismo; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

Os pacientes que evoluíram com e sem hipoparatireoidismo no 6º mês diferiram em relação a mediana do valor absoluto do PTH pré-operatório (22,4 *versus* 41,1 pg/mL - p < 0,001), da 1ª (3 *versus* 4,6 pg/mL - p > 0,001), 8ª (3 *versus* 4 pg/mL

- p > 0,001) horas e 30º dia pós alta hospitalar (4,04 *versus* 26,8 pg/mL); do Mg coletado no 2º dia de PO (1,7 versus 1,8 mg/dL - p = 0,04) e 30º dia pós alta hospitalar (1,8 versus 2 mg/dL - p < 0,001); e do P coletado no 30º dia pós alta hospitalar (4,53 versus 4,04 mg/dL - p < 0,001) - tabela 4. Os dois grupos também diferiram quanto ao percentual de queda do PTH (73,46% versus 36,83% - p < 0,001) e de aumento do P (9,61% versus 0 - p = 0,03) após 30 dias da alta hospitalar - tabela 4.

Tabela 4. Comparação dos grupos com e sem hipoparatireoidismo em 6 meses. (N = 157)

	HPT 6 m	**Sem HPT**	**Valor de p**
	N= 35 (22%)	**N= 122 (78%)**	
Sexo feminino *	29 (83)	104 (85)	0,729
Idade (anos) **	51,1 (±14,2)	50,6 (±14,5)	0,852
Malignidade no AP *	25 (71)	80 (66)	0,516
EC associado *	12 (34)	27 (22)	0,142
Exames pré-operatórios			
PTH (pg/mL)***	22,45 (5,8; 74,4)	41,1 (9,15; 210)	**< 0,001**
CaC (mg/dL)**	9,38 (± 0,58)	9,36 (± 0,49)	0,824
Volume tireoide (cm^3)***	19,3 (5,2; 230,2)	17 (3,9; 295)	0,578
25OHD (ng/mL)***	25,85 (9,6; 41,4)	26,25 (7,47; 60,2)	0,801
Exames pós-operatórios			
PO imediato			
PTH 1ª h de PO (pg/mL)***	3 (3; 15,2)	4,6 (3; 19,8)	**< 0,001**
PTH 8ª h de PO (pg/mL)***	3 (3; 14,8)	4 (3; 54,5)	**< 0,001**
Segundo PO			
Mg (mg/dL)***	1,7 (1,2; 2,3)	1,8 (1,3; 3,6)	**0,045**
P (mg/dL)***	4,3 (2,9; 7,4)	4 (2,1; 7,6)	0,204
30 dias da AH			
PTH (pg/mL)***	4,04 (3; 25,5)	26,8 (3; 103,9)	**< 0,001**
Mg (mg/dL)***	1,8 (1; 2,2)	2 (1,2; 2,5)	**< 0,001**
P (mg/dL)**	4,53 (± 0,67)	4,04 (± 0,58)	**< 0,001**

Queda percentual PTH			
Em 1 hora ***	85,62 (20,8; 95,9)	87,62 (0; 98,57)	0,143
Em 8 horas ***	85,12 (22,9; 95,97)	86,43 (0; 98,57)	0,258
Em 30 dias ***	73,46 (0; 95,97)	36,83 (0; 93,19)	**< 0,001**
Queda percentual Mg			
Em 30 dias ***	0 (0; 43,48)	0 (0; 63,89)	0,241
Aumento percentual P			
Em 30 dias ***	9,61 (0; 40,82)	0 (0; 37,78)	**0,039**

***** Valores expressos em número absoluto (%)
****** Valores expressos em média (± desvio padrão)
******* Valores expressos em mediana (valor mínimo; valor máximo)
EC = esvaziamento cervical; AP = anatomopatológico; CaC = cálcio corrigido; h = hora; HPT = hipoparatireoidismo; Mg = magnésio; n = número; P = fósforo; PO = pós-operatório; PTH = paratormônio; 25OHD = 25-hidroxi-vitamina D.

Foram preditores de hipoparatireoidismo no 6º mês de PO os valores absolutos do PTH pré-operatório (OR = 0,94; IC = 0,92 - 0,97; p < 0,001), da 1ª (OR = 0,75; IC = 0,62 - 0,90; p = 0,002), da 8ª (OR = 0,78; IC = 0,66 - 0,93; p = 0,006) horas do pós-operatório imediato e do 30º dia pós alta hospitalar (OR = 0,83; IC = 0,77 - 0,89; p < 0,001); a queda percentual do PTH (OR = 1,03; IC = 1,02 – 1,05; p < 0,001), do Mg no 30º dia [OR = 0,04; IC = 0,01 - 0,22; p < 0,001] e aumento percentual do P (OR = 3,84; IC = 1,89 - 7,82; p < 0,001) no 30º dia após a alta hospitalar – tabela 5.

Tabela 5: Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise univariada).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
Gênero masculino	1,20	(0,43 – 3,29)	0,729
EC	1,84	(0,81 – 4,16)	0,146
AP Câncer	1,31	(0,58 – 2,99)	0,517
Idade	1,00	(0,98 – 1,03)	0,851
Volume tireóide	1,00	(1,00 – 1,01)	0,305
Exames pré-op			
PTH pré	0,94	(0,92 – 0,97)	**< 0,001**

CaC	1,09	(0,52 – 2,30)	0,822
Vit. D	1,00	(0,94 – 1,06)	0,962
Exames PO			
PO imediato			
PTH 1h	0,75	(0,62 – 0,90)	**0,002**
PTH 8h	0,78	(0,66 – 0,93)	**0,006**
%q PTH 1h	0,99	(0,97 – 1,01)	0,422
%q PTH 8h	1,00	(0,98 – 1,02)	0,694
Segundo PO			
Mg PO2	0,18	(0,03 – 1,04)	0,055
P PO2	1,22	(0,86 – 1,75)	0,269
PO 30			
PTH 30d	0,83	(0,77 – 0,89)	**< 0,001**
%q PTH 30d	1,03	(1,02 – 1,05)	**< 0,001**
Mg 30d	0,04	(0,01 – 0,22)	**< 0,001**
%q Mg 30d2	1,04	(0,99 – 1,09)	0,109
P 30d	3,84	(1,89 – 7,82)	**< 0,001**
%q P 30d2	1,03	(1,00 – 1,07)	0,081

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: p < 0,05.
EC = esvaziamento cervical; AP Câncer = anatomopatológico de câncer; Pré-op = pré-operatório; PTH = paratormônio; CaC = cálcio corrigido; Vit D = vitamina D; PO = pós-operatório; h = hora; %q = porcentagem de queda; Mg = magnésio; PO2 = 2º dia de pós-operatório; P = fósforo; d = dia.

Já, na análise multivariada, foram preditores de hipoparatireoidismo no 6o mês, de acordo com o modelo 1A, o PTH pré-operatório (OR = 0,93, IC = 0,89 – 0,96, p < 0,001); com o modelo 1B, o esvaziamento cervical (OR = 3,34, IC = 1,10 – 10,19, p = 0,034) e o PTH pré-operatório (OR = 0,93, IC = 0,89 – 0,97, p < 0,001); e, com o modelo 2 o valor absoluto do Mg (OR = 0,04, IC = 0,00 – 0,47, p = 0,01) e percentual de queda do PTH (OR = 1,02, IC = 1,00 – 1,04, p = 0,03) - tabelas 6, 7 e 8.

Tabela 6: Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 1A: baseado em valores de exames laboratoriais coletados durante a internação, incluindo o percentual de queda do PTH coletado na 1ª hora de PO (%qPTH1h)).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
EC	2,13	(0,76 – 5,95)	0,149
PTH pré	0,93	(0,89 – 0,96)	**< 0,001**
Mg PO2	0,18	(0,02 – 1,66)	0,131
P PO2	1,22	(0,79 – 1,88)	0,362
%q PTH 1h	1,02	(0,99 – 1,05)	0,149

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: p < 0,05.
EC = esvaziamento cervical; Pré = pré-operatório; PTH = paratormônio; h = hora; %q = porcentagem de queda; Mg = magnésio; PO2 = 2º dia de pós-operatório; P = fósforo.

Tabela 7: Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 1B: baseado em valores de exames laboratoriais coletados durante a internação, incluindo o percentual de queda do PTH coletado na 8ª hora de PO (%qPTH8h)).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
EC	3,34	(1,10 – 10,19)	**0,034**
PTH pré	0,93	(0,89 – 0,97)	**< 0,001**
Mg PO2	0,22	(0,02 – 2,22)	0,198
P PO2	1,04	(0,63 – 1,74)	0,873
%q PTH 8h	1,02	(0,99 – 1,05)	0,266

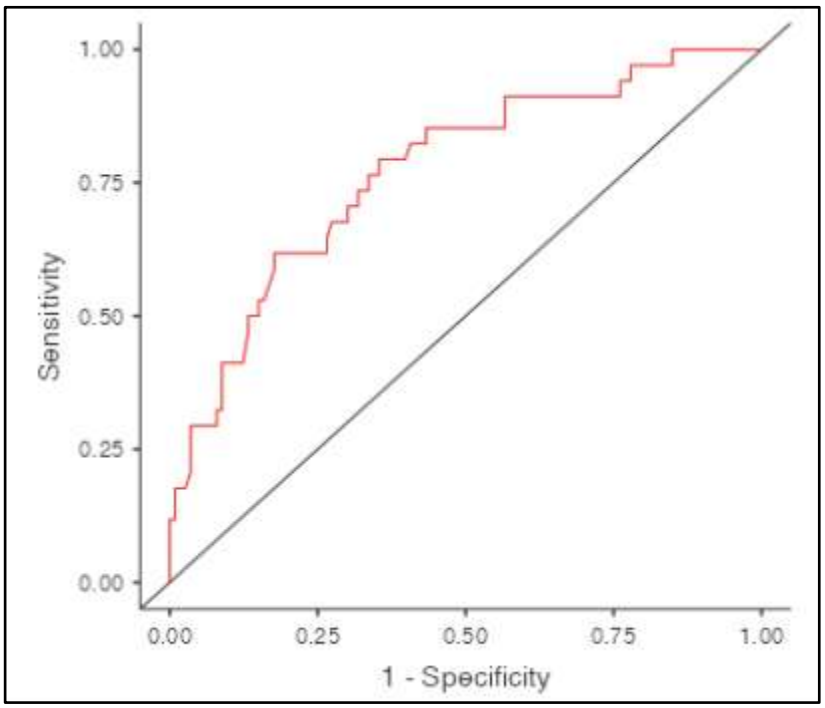
OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: p < 0,05.
EC = esvaziamento cervical; Pré = pré-operatório; PTH = paratormônio; h = hora; %q = porcentagem de queda; Mg = magnésio; PO2 = 2º dia de pós-operatório; P = fósforo.

Tabela 8: Predição de hipoparatireoidismo em 6 meses (Análise multivariada - modelo 2 - baseados em valores de exames laboratoriais coletados após 30 dias da cirurgia).

Variáveis	OR	IC	Valor de p
EC	2,07	(0,71 – 6,02)	0,184
%q PTH 30d	1,02	(1,00 – 1,04)	**0,033**
Mg 30d	0,04	(0,00 – 0,47)	**0,011**
P 30d	2,01	(0,85 – 4,73)	0,111
%q Mg 30d2	0,98	(0,92 – 1,05)	0,542
%a P 30d2	1,03	(0,98 – 1,07)	0,234

OR = Odds Ratio; IC = intervalo de confiança. Nível de significância: $p < 0,05$.
EC = esvaziamento cervical; PTH = paratormônio; h = hora; %q = porcentagem de queda; %a = porcentagem de aumento; Mg = magnésio; 30d2 = 30º dia comparado ao 2º dia de pós-operatório; P = fósforo.

As figuras 3, 4 e 5 evidenciam as curvas ROC, respectivamente, do PTH pré-operatório e do percentual de queda do Magnésio no 2º PO e do PTH no 30º dia após a alta hospitalar como preditores de hipoparatireoidismo no 6º mês de PO. Por fim, os valores de *cutoff* do PTH pré-operatório, %qPTH30d e Mg30d, respectivamente, de 24,6 pg/mL, 69,6% e 1,95 mg/dL, apresentaram valores preditivos negativos, respectivamente, de 86,8%, 87,9%, 85,9% - tabela 9.

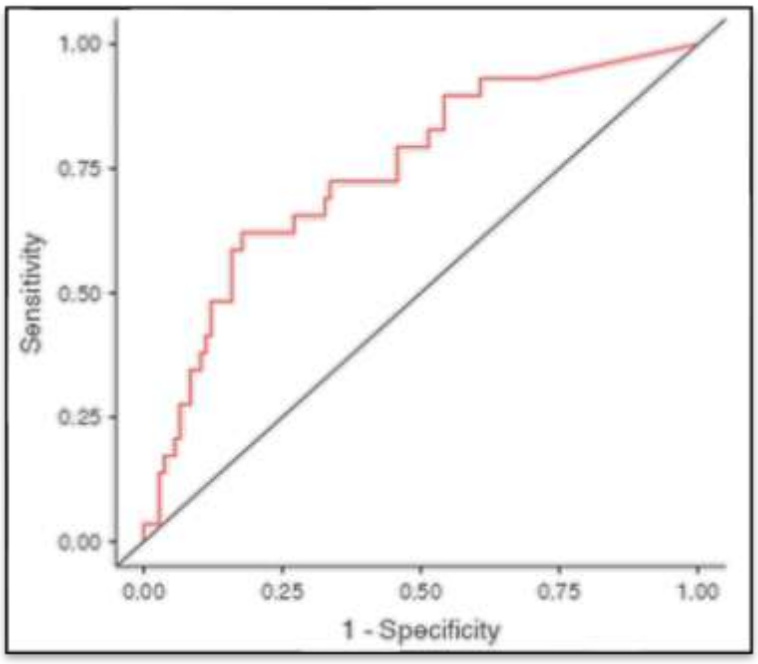


ASC: 0,7756

Cutoff: 24,6 pg/ml

Especificidade: 83,5%

Figura 3 - Curva *ROC (Receiver Operating Characteristic)* do PTH, coletado no pré-operatório, como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO.

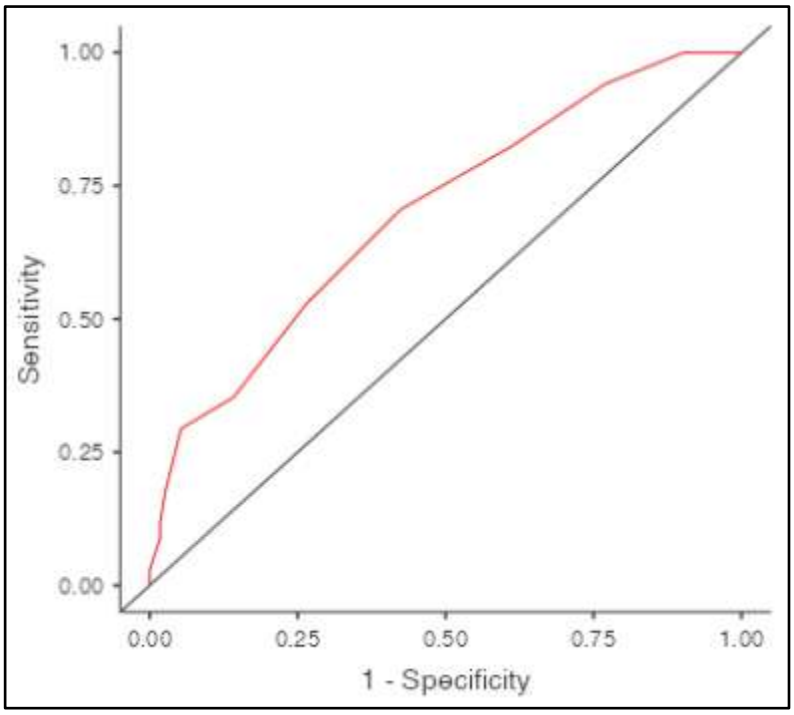


ASC: 0,7424

Cutoff: 69,6%

Acurácia: 77,1%

Figura 4 - Curva *ROC (Receiver Operating Characteristic)* do percentual de queda do PTH, entre o pré-operatório e o 30º dia após a alta hospitalar, como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO.



ASC: 0,7116

Cutoff: 1,95 mg/dL

Sensibilidade: 70,5%

Figura 5 - Curva *ROC (Receiver Operating Characteristic)* do valor absoluto do magnésio, coletado no 30º dia após a alta hospitalar, como preditor de hipoparatireoidismo no 6º mês PO.

Tabela 9: Valores de *cutoff* do PTH pré-operatório, do valor absoluto do magnésio no 30º dia após a alta hospitalar e do percentual de queda do PTH entre o pré operatório e o 30º dia da alta hospitalar, seguido dos seus respectivos valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos, e acurácia.

	PTH pré	Mg 30d	%q PTH 30d
ASC	0,7756	0.7116	0,7424
Cutoff	24,6 pg/mL	1,95 mg/dL	69,6%
Sensibilidade (%)	61,7	70,5	62
Especificidade (%)	83,5	59,2	81,6
Valor preditivo negativo (%)	86,8	85,9	87,9
Valor preditivo positivo (%)	55,2	36,3	50
Acurácia (%)	78,1	62%	77,1

ASC = área sob a curva ROC, pré = pré-operatório, PTH = paratormônio; Mg = magnésio; Mg 30d = valor absoluto do magnésio no 30º dia da alta hospitalar; %q PTH 30d = percentual de queda do PTH entre o pré-operatório e o 30º dia da alta hospitalar.

7) Discussão

O presente estudo teve como objetivo identificar fatores preditores de HPT definitivo após TT, com ênfase na análise de biomarcadores coletados no período perioperatório e 30 dias após a alta hospitalar, especialmente o PTH e o Mg. Os resultados demonstraram que níveis absolutos de PTH reduzidos no pré-operatório (< 24,6 pg/mL), queda percentual deste hormônio superior a 69,6% e níveis séricos absolutos de Mg inferiores a 1,95 mg/dL no 30º dia após a alta hospitalar foram preditores isolados de desenvolvimento de HPT definitivo aos seis meses. Esses achados reforçam e ampliam o conhecimento já estabelecido sobre os fatores de risco para HPT pós-tireoidectomia.

O HPT definitivo representa uma complicação grave, com incidência variando de 0,1 a 20% após TT, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados (3,6–10). Suas repercussões clínicas a longo prazo são significativas: pacientes apresentam maior risco de complicações renais (27%), distúrbios neurocognitivos (29%) e redução acentuada na qualidade de vida – com 53% dos pacientes classificando seus sintomas como moderados a graves (16). Adicionalmente, *Nellis et al.* identificaram que distúrbios de magnésio aumentam em 12,71 vezes o risco de hipocalcemia persistente (IC 95%: 8,59–18,82), exacerbando as complicações (25). Esses dados reforçam a necessidade de diagnóstico precoce baseado em marcadores preditivos (como PTH pré-operatório e Mg), visando a intervenção antes da instalação de danos irreversíveis.

No presente estudo, de forma relevante, todas as cirurgias foram realizadas por apenas dois cirurgiões experientes, utilizando uma técnica cirúrgica padronizada. Essa uniformidade confere ao estudo uma importante vantagem metodológica, ao reduzir a variabilidade técnica — fator frequentemente associado à ocorrência de complicações, como o HPT. Estudos prévios já demonstraram que maior experiência cirúrgica está relacionada a menores taxas de disfunção paratireoideana, o que sugere que os achados do presente estudo refletem um cenário clínico controlado, com menor interferência de vieses técnicos (3,4,11,14).

Apesar dessa padronização, a taxa de HPT transitório (60%) e definitivo (7%) observada foi superior à média relatada na literatura (3,6–10). Classicamente, vários estudos têm demonstrado que uma maior taxa de malignidade e de esvaziamento cervical são preditores de hipoparatireoidismo definitivo, porém apesar da elevada proporção de pacientes com malignidade no anatomopatológico (64%), a presente análise não evidenciou diferença estatisticamente significativa na incidência de HPT entre pacientes com e sem malignidade, nem entre aqueles submetidos ou não ao esvaziamento cervical, ao menos na análise univariada (3,11,14). Duas situações podem explicar, em parte, a maior taxa de hipoparatireoidismo na amostra. A primeira está relacionada a grande variabilidade no conceito de HPT transitório e definitivo na literatura. (6,8,10,12,15). No presente

estudo, a definição de HPT transitório foi baseada na presença de pelo menos uma dosagem de PTH (da primeira ou oitava hora de PO) < 15 pg/mL, enquanto o HPT definitivo foi baseado na presença de PTH do sexto mês de PO < 15 pg/mL. Esses critérios adotados influenciaram diretamente a maior detecção de casos, como evidenciado pela redução significativa na proporção de pacientes com HPT aos seis meses (14%) e HPT após seis meses (7%). Além disso, outro fator que pode ter contribuído para o aumento observado na incidência dessa complicação é o fato de todas as cirurgias terem sido realizadas em um hospital terciário, onde há participação de médicos em formação cirúrgica.

Em relação aos biomarcadores, o valor de PTH pré-operatório mostrou-se um preditor razoável de HPT, com área sob a curva ROC de 0,7756. Estudos como os de *Dughiero et al*. e *Sitges-Serra et al*. já haviam sugerido que, do ponto de vista fisiopatológico, níveis basais mais baixos de PTH refletem uma menor reserva funcional das paratireoides, predispondo à lesão irreversível durante o ato cirúrgico (1,10,14). Os dados encontrados neste estudo reforçam essa associação e sugerem que a avaliação do PTH basal pode ser útil na estratificação de risco pré-operatória.

A queda percentual do PTH ao longo do período pós-operatório também demonstrou forte valor preditivo, especialmente aos 30 dias, quando uma redução superior a 69,6% apresentou especificidade de 81,6% e valor preditivo negativo de 87,9%. Esse achado complementa os dados de *Mehanna et al*. e *Ning et al*., e aponta para a importância não apenas dos valores absolutos, mas também da dinâmica de recuperação do PTH na previsão deste desfecho (11,12). A monitorização seriada do PTH pode, portanto, ser uma ferramenta útil para guiar intervenções precoces, como a suplementação de cálcio e vitamina D (1). Além disso, a definição de um valor de corte para a queda percentual do PTH superior a 69,6%, com alta especificidade (81,6%) e valor preditivo negativo (87,9%), representa uma contribuição prática relevante, que complementa estudos como o de *Privitera et al*., os quais focaram principalmente em valores absolutos (20).

Ainda entre os fatores laboratoriais, um dos achados mais relevantes deste estudo foi a associação entre hipomagnesemia no 30º dia pós-operatório e o risco de HPT definitivo. Enquanto a hipomagnesemia precoce já foi previamente associada à disfunção paratireoideana transitória (18,19), o presente estudo demonstra que a persistência desse déficit no período tardio também foi preditor de hipoparatireoidismo definitivo, ampliando o que já havia sido proposto por *Soares et al.* (17). Esse fenômeno pode ser explicado por um mecanismo fisiopatológico bidirecional: (1) a hipomagnesemia grave (< 1,7 mg/dL) compromete diretamente a ação periférica do PTH, conforme observado no estudo de *Nellis et al.*, que identificou distúrbios de magnésio como fator independente para hipocalcemia pós-tireoidectomia (OR: 12,71; IC 95%: 8,59–18,82); e (2) a redução prolongada do PTH diminui a reabsorção renal de magnésio, que ocorre via canais dependentes de cálcio (25,26). Essa retroalimentação patológica sugere que a hipomagnesemia tardia não apenas reflete a gravidade da lesão paratireoideana, mas também contribui para sua perpetuação, mesmo quando os níveis de cálcio se encontram limítrofes (18,19).

Um achado interessante diz respeito à definição temporal de HPT definitivo, que tem sido objeto de debate na literatura, com critérios variando arbitrariamente entre 6 e 12 meses de hipocalcemia persistente (6,8,10,12,14,15). O presente estudo corrobora as críticas a esses cortes temporais rígidos, demonstrando que a recuperação da função paratireoideana pode ocorrer de forma significativamente tardia. Nesta coorte, observamos casos de recuperação além do período de 12 meses, com alguns pacientes apresentando melhora apenas após 24 a 72 meses de acompanhamento - fato que seria negligenciado pelos critérios convencionais. Esses achados reforçam a proposta de *Sitges-Serra et al.* e *Dughiero et al.* de que a janela de recuperação pode se estender por anos, questionando a validade de definições baseadas exclusivamente em marcos temporais fixos (10,14).

Algumas limitações deste estudo devem ser reconhecidas. A definição de HPT definitivo baseou-se em um ponto de corte de seis meses, o que, conforme destacado por alguns autores, pode não capturar recuperações tardias (10,15).

Entretanto, o seguimento estendido até 72 meses no presente estudo permitiu uma análise mais abrangente da evolução dos pacientes, atenuando essa limitação. Ademais, a natureza retrospectiva do estudo o torna sujeito a viés de seleção e limitações inerentes à coleta secundária de dados. Apesar dessas considerações, os achados apresentam relevância clínica significativa: pacientes com PTH pré-operatório < 24,6 pg/mL e/ou queda percentual > 69,6% em relação aos valores pré-operatórios e do 30º dia pós-operatório requerem acompanhamento prolongado e rigoroso, com monitorização especial dos níveis de magnésio. A identificação precoce de hipomagnesemia persistente nesses casos pode representar uma janela de oportunidade para intervenção terapêutica, potencialmente modificando o curso da disfunção paratireoideana.

8) Conclusão

O presente estudo concluiu que o PTH pré-operatório, o percentual de queda do PTH30d e o valor absoluto do Mg30d foram preditores isolados de HPT definitivo após TT.

9) Referências Bibliográficas:

1. Maeda SS, Moreira CA, Borba VZC, Bandeira F, de Farias MLF, Borges JLC, et al. Diagnosis and treatment of hypoparathyroidism: A position statement from the Brazilian society of endocrinology and metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018 Feb 1;62(1):106–24.
2. Volpi E, Steck JH. Cirurgia da Tireoide e da Paratireoide. 1. ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2013.
3. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. Thyroid. 2018 Jul 1;28(7):830–41.

4. Maheshwari M, Khan IA. Risk Factors for Transient and Permanent Hypoparathyroidism Following Thyroidectomy: A Comprehensive Review. Cureus. 2024 Aug 10;

5. Sales P, Cercato C, Halpern A. O essencial em endocrinologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023. 215–229 p.

6. Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. Endocrine. 2019 Apr 1;64(1):176–83.

7. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Vol. 101, British Journal of Surgery. 2014. p. 307–20.

8. Koimtzis GD, Stefanopoulos L, Giannoulis K, Papavramidis TS. What are the real rates of temporary hypoparathyroidism following thyroidectomy? It is a matter of definition: a systematic review. Vol. 73, Endocrine. Springer; 2021.

9. 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 (United States). 2017 Sep 1;96(39).

10. Sitges-Serra A. Etiology and diagnosis of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Vol. 10, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2021. p. 1–13.

11. Ning K, Yu Y, Zheng X, Luo Z, Jiao Z, Liu X, et al. Risk factors of transient and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2024 Aug 1;110(8):5047–62.

12. Mehanna HM, Jain A, Randeva H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia - The difference a definition makes. Head Neck. 2010 Mar;32(3):279–83.

13. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. Eur J Endocrinol. 2015 Aug 1;173(2):G1–20.

14. Dughiero S, Torresan F, Censi S, Mian C, Carrillo Lizarazo JL, Iacobone M. Risk and Protective Factors of Postoperative and Persistent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy in a Series of 1965 Patients. Cancers (Basel). 2024 Aug 1;16(16).

15. Lončar I, van Kinschot CMJ, van Dijk SPJ, Franssen GJH, Visser EE, Peeters RP, et al. Persistent post-thyroidectomy hypoparathyroidism: A multicenter

retrospective cohort study. Scandinavian Journal of Surgery. 2022 Jun 1;111(2).

16. Siggelkow H, Clarke BL, Germak J, Marelli C, Chen K, Dahl-Hansen H, et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Feb 1;92(2):159–68.

17. Soares CSP, Oliveira CC de, Koga KH, Moriguchi SM, Terra SA, Tagliarini JV, et al. Postoperative serum magnesium levels as a predictor for the need for calcium replacement after total thyroidectomy: a prospective study. Arch Endocrinol Metab. 2023 Jan 18;

18. Liu RH, Razavi CR, Chang HY, Tufano RP, Eisele DW, Gourin CG, et al. Association of Hypocalcemia and Magnesium Disorders with Thyroidectomy in Commercially Insured Patients. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Mar 1;146(3):237–46.

19. Brophy C, Woods R, Murphy MS, Sheahan P. Perioperative magnesium levels in total thyroidectomy and relationship to hypocalcemia. Head Neck. 2019 Jun 1;41(6):1713–8.

20. Privitera F, Centonze D, La Vignera S, Condorelli RA, Distefano C, Gioco R, et al. Risk Factors for Hypoparathyroidism after Thyroid Surgery: A Single-Center Study. J Clin Med. 2023 Mar 1;12(5).

21. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, Meir M, Hahner S, Fassnacht M, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: Meta-Analysis. Vol. 6, BJS Open. Oxford University Press; 2022.

22. Ru Z, Mingliang W, Maofei W, Qiaofeng C, Jianming Y. Analysis of Risk Factors for Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. Front Surg. 2021 May 21;8.

23. Soares CSP, Tagliarini JV, Mazeto GMFS. Preoperative vitamin D level as a post-total thyroidectomy hypocalcemia predictor: a prospective study. Braz J Otorhinolaryngol. 2021 Jan 1;87(1):85–9.

24. 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. Vol. 32, Journal of Clinical Pathology. 1979.

25. Nellis JC, Tufano RP, Gourin CG. Association between magnesium disorders and hypocalcemia following thyroidectomy. In: Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States). SAGE Publications Inc.; 2016. p. 402–10.

26. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, Martínez-Moreno JM, Peralta-Ramírez A, Perez-Martinez P, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014 Feb;29(2):282–9.

10) Anexos:

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo 2 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CÂMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
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 n°:	SSP/
Responsável legal:		Natureza:
RG do responsável n°:		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 "Fatores predisponentes para o hipoparatireoidismo permanente", que será desenvolvido por mim, Samuel Serpa Steck, médico residente de otorrinolaringologia, com orientação de José Vicente Tagliarini, médico cirurgião de cabeça e pescoço e coorientação de Carlos Segundo Paiva Soares, médico cirurgião de cabeça e pescoço, ambos do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando os fatores que levam ao desenvolvimento de hipoparatireoidismo permanente após realização de tireoidectomia total. Para que eu possa prosseguir com o estudo, solicito seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar informações lá contidas como exames laboratoriais coletados no pré e pós operatórios, assim como informaçoões referentes a sexo, idade, comorbidades, medicamentos em uso e diagnóstico histológico tireoidiano, referentes a consultas feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Os possíveis **riscos** ao paciente desta pesquisa estão relacionados ao uso de seus dados que serão obtidos através de análise de prontuários e com os quais os pesquisadores comprometeram sigilo. No intuito de minimizar e evitar tais riscos, algumas providências e cautelas serão empregadas pelos pesquisadores. A coleta e análise dos dados será feita exclusivamente pelos pesquisadores. Para acessar o prontuário dos pacientes é necessário iniciar sessão nos computadores do HC-FMB com login e senha de uso pessoal e intransferível, o que dificulta o acesso de terceiros. Por fim, a tabulação e análise dos dados será realizada no computador de uso pessoal de um dos pesquisadores, o qual se destina apenas para este fim e é utilizado apenas em rede de internet privada para evitar vazamento de dados. Por fim, os pesquisadores também se comprometem a garantir o anonimato (privacidade) do participante.

Diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa o paciente tem direito de buscar indenização por vias judiciais caso se sinta prejudicado.

Os **benefícios** desta pesquisa serão para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados. Ao paciente que aceitar participar do estudo, será garantido o direito à assistência integral e gratuita em caso de quaisquer danos decorrentes da participação nesta pesquisa e pelo tempo que for necessário.

A participação neste estudo não implicará **nenhum custo** ao paciente.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retira-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 contrato 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 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

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
Samuel Serpa Steck
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)
José Vicente Tagliarini
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

Coorientador(a)
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

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores predisponentes para o hipoparatireoidismo permanente
Pesquisador: José Vicente Tagliarini
Área Temática:
Versão: 4
CAAE: 69768623.0.0000.5411
Instituição Proponente: Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia e de CCP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.528.016

Apresentação do Projeto:
As informações descritas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 09/11/2023.
Introdução (breve): O hipoparatireoidismo (HPT) é um distúrbio das glândulas paratireoides, que resulta em uma diminuição na produção e liberação do hormônio da paratireoide (PTH), com consequente alteração do nível de cálcio (Ca) e fósforo (P) séricos. (1) O diagnóstico do HPT é realizado com base em exames laboratoriais com níveis inapropriadamente baixos de PTH, com consequente evolução para hipocalcemia, que pode ser sintomática ou não. (1–3) Os valores de corte do PTH e Ca séricos não são um consenso na literatura, podendo variar muito de serviço para serviço de acordo com os kits e as referências laboratoriais utilizadas. (1,3) Existem diversas causas de HPT que incluem doenças autoimunes, destruição das paratireoides por infiltração neoplásica, metais pesados ou irradiação e até mesmo desordens genéticas que prejudicam o desenvolvimento das glândulas ou a produção do PTH. Dentre todas, todavia, a principal causa do HPT é a manipulação ou remoção cirúrgica inadvertida das glândulas paratireoides, associada com cirurgias do compartimento central do pescoço, especialmente a tireoidectomia total (TT). (1,3,4) O HPT, quando decorrente de procedimento cirúrgico, pode ser dividido em transitório ou permanente. O transitório é o mais comum, com frequência estimada entre 19 e 38% de acordo com alguns estudos.(3,5,6) Sua definição é baseada nos níveis de PTH e Ca pós operatórios, tendo

o paciente apresentado ou não sintomas relacionados à hipocalcemia. Já o permanente, por sua vez, pode ser diagnosticado quando, após 6 a 12 meses da cirurgia, os níveis de PTH sérico se mantêm abaixo dos valores de normalidade, associado a hipocalcemia ou normocalcemia mantida por reposição de Ca, com ou sem vitamina D. Sua incidência pode variar de 0,1 a 4%. (3–8)A principal causa do hipoparatireoidismo permanente é a remoção cirúrgica, muitas vezes inadvertida, das glândulas paratireoides. (1) Siggelkow e colaboradores, ao avaliarem 397 pacientes com HPT crônico, de forma retrospectiva, concluíram que 80% destes pacientes tinha como causa básica do HPT uma cirurgia cervical, especialmente a TT. (8,9) Diversos fatores, entretanto, já foram relacionados a um aumento da ocorrência desta complicação, alguns associados ao paciente como faixa etária e sexo; outros ao procedimento como esvaziamento do compartimento central (eletivo ou profilático), baixa experiência do cirurgião, bócio mergulhante, doença autoimune da tireoide, presença de malignidade; e, por fim, a fatores laboratoriais, que incluem variação e valores absolutos de Ca, magnésio (Mg) e PTH perioperatório.(3,4,6–14)As consequências do HPT permanente estão relacionadas à alteração no nível sérico de Ca e P e podem ter impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes mesmo quando o Ca sérico atinge valores de normalidade com a reposição adequada. Dentre estas, destacam-se as manifestações renais como hipercalciúria, nefrolitíase, nefrocalcinose e em alguns caso até insuficiência renal; manifestações oculares, em especial a catarata; manifestações cognitivas e de humor, como transtorno ansioso-depressivo; maior propensão à fraturas vertebrais; e aumento do risco cardiovascular.(1,3)Há vários estudos que procuraram predizer o hipoparatireoidismo transitório pós TT, sendo que a grande maioria destes são pautados nos níveis séricos absolutos e no percentual de queda do PTH. (6,8) Mais recentemente, Soares e colaboradores, em um estudo prospectivo, no qual foram avaliados 80 pacientes, concluíram que o Mg coletado, na manhã do primeiro PO, foi um preditor de HPT no PO de TT. (16) Apesar dos grandes avanços recentes na busca de fatores que influenciam a ocorrência de HPT transitório, ainda não há uma definição assertiva dos fatores capazes de predizer a evolução permanente do hipoparatireoidismo.

Hipótese: Os valores absolutos do Mg sérico coletado nos primeiros dias de PO e o percentual de sua variação entre este momento e o 30° dia da alta hospitalar (AH) são capazes de predizer a ocorrência de hipoparatireoidismo permanente.

Metodologia: Este projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, FMB-Unesp. O estudo corresponderá a uma coorte retrospectiva, da qual, participarão todos os pacientes submetidos a TT, no Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp, durante o período de março de

2016 até dezembro de 2022.O presente trabalho será baseado na avaliação de prontuários médicos e, portanto, não acarretará gastos ao hospital. Os gastos relacionados a fotocópias e demais materiais serão custeados pelos pesquisadores.
Critério de Inclusão: São elegíveis para o estudo pacientes de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 80 anos, que foram submetidos à tireoidectomia total.
Critério de Exclusão: Não serão incluídos no estudo pacientes com hiperparatireoidismo primário ou secundário à 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 alteram as concentrações séricas de Ca
País de origem do estudo: BRASIL
Número de participantes do estudo: 300

Objetivo da Pesquisa:
-Primário: O objetivo principal deste estudo é avaliar se os valores absolutos do Mg sérico dosado no 1o e 2o dias de PO e o percentual de sua variação entre os dois primeiros dias de PO e o 30° dia da AH são capazes de predizer o HPT permanente.
-Secundário: Já o objetivo secundário é de avaliar se os valores absolutos de PTH coletado na 1a e 8a hora de PO e o percentual de aumento entre estes dois momentos e o 30o dia da AH são capazes de predizer o HPT definitivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Riscos: Trata-se de estudo de revisão de prontuários médicos e portanto os riscos para os pacientes estão ligados à exposição de dados. É importante ressaltar que como risco de pesquisa define-se a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social e cultural do ser humano. Para evitar esses riscos, a coleta e análise dos dados será feita exclusivamente pelos pesquisadores. Para acessar o prontuário dos pacientes é necessário iniciar sessão nos computadores do HC-FMB com login e senha de uso pessoal e intransferível, o que dificulta o acesso de terceiros. Por fim, a tabulação e análise dos dados será realizada no computador de uso pessoal de um dos pesquisadores, o qual se destina apenas para este fim e é utilizado apenas em rede de internet privada para evitar vazamento de dados. Por fim, os pesquisadores também se comprometem a garantir o anonimato (privacidade) do participante.
Benefícios: O hipoparatireoidismo permanente pós TT, apesar de ser uma complicação não tão

frequente, pode repercutir de forma importante na qualidade de vida do paciente. Diante disso, é de suma importância que se estude quais fatores são capazes de predizer esta complicação, permitindo, desta forma, que o médico assistente se atencipe quanto a futuras complicações, visando uma melhor compensação do quadro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de pesquisa com tipo/desenho de estudo: coorte retrospectiva

Local do estudo: Hospital das Clínicas – HC da FMB-Unesp O custo será de R$0,00, com financiamento PRÓPRIO.

Período de recrutamento/coleta de dados do estudo (dados retrospectivos: exemplo: 01/11/2023 a 01/05/2024.

Cronograma de execução na PB: 01/11/2023 a 01/06/2025 (coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

-CARTARESPOSTA.pdf

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2140609.pdf

-TCLE para participantes maiores de 18 anos

Os termos obrigatórios apresentados anteriormente na submissão:

- Folha de rosto, assinada pela Diretora da FMB, em 17/05 /2023

- Anuência institucional da FMB, assinada pela Diretora da FMB, emitida pelo EAP em 17/05/2023

- Anuência do HCFMB, assinada pelo superintendente em 17/07/2023

- Projeto de pesquisa/brochura

- Os pesquisadores solicitam dispensa de aplicação de TCLE, com a justificativa: Essa solicitação é baseada no fato de que o estudo em questão apresenta natureza retrospectiva, sendo realizado levantamento de dados dos prontuários médicos de pacientes, não havendo contato direto com estes. Os pacientes cujos casos serão estudados já foram submetidos a tireoidectomia total no Hospital das Clínicas de Botucatu até dezembro de 2022, seguido de coleta de exames laboratoriais até o mês vigente. Grande parte destes pacientes já foram encaminhadas para acompanhamento nas Unidades Básicas de Saúde das cidades de origem, muitas das quais a vários quilômetros de Botucatu, e, aqueles que mantém seguimento no Hospital das Clínicas de Botucatu, o fazem por meio de retornos bastante longos, sendo a sua maioria anual. Assim, consideramos

que seria inviável a busca por esses pacientes nas suas cidades de origem para assinar o TCLE, além de representar certa invasão de privacidade a procura por eles em suas residências.
- Foi confeccionado um TCLE a ser aplicado aos pacientes que ainda mantém acompanhamento ambulatorial no HCFMB. Conforme atendido pelo colegiado, os pacientes que não mantém seguimento ambulatorial estão dispensados da aplicação do TCLE.

Recomendações:
Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Esse estudo foi submetido ao CEP com lista de pendencias conforme apresentado abaixo. Apresentaremos junto as respostas e análise das pendências.

1. Em relação ao arquivo da plataforma Brasil, intitulado TCLE.pdf, postado no dia 29/09/2023, solicita-se adequação dos seguintes itens:
1.1. Define-se risco da pesquisa como “a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural do ser humano, em qualquer etapa da pesquisa e dela decorrente”. Ao subestimar os riscos envolvidos em um estudo, o pesquisador não transmite as informações necessárias para que o indivíduo tome uma decisão autônoma sobre sua participação na pesquisa. Dessa forma, solicita-se que os riscos da pesquisa sejam expressos de forma clara no Registro de Consentimento Livre e Esclarecido e demais documentos, bem como a apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições que possam vir a causar algum dano ao participante de pesquisa (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 2º, Inciso XXV; Artigo 17, Inciso II).
RESPOSTA DO AUTOR: foi confeccionado o seguinte parágrafo e incluido no TCLE: “Os possíveis riscos ao paciente desta pesquisa estão relacionados ao uso de seus dados que serão obtidos através de análise de prontuários e com os quais os pesquisadores comprometeram sigilo. No intuito de minimizar e evitar tais riscos, algumas providências e cautelas serão empregadas pelos pesquisadores. A coleta e análise dos dados será feita exclusivamente pelos pesquisadores. Para acessar o prontuário dos pacientes é necessário iniciar sessão nos computadores do HC-FMB com login e senha de uso pessoal e intransferível, o que dificulta o acesso de terceiros. Por fim, a

tabulação e análise dos dados será realizada no computador de uso pessoal de um dos pesquisadores, o qual se destina apenas para este fim e é utilizado apenas em rede de internet privada para evitar vazamento de dados. Por fim, os pesquisadores também se comprometem a garantir o anonimato (privacidade) do participante."
ANÁLISE: Pendente ATENDIDA.

1.2. O Registro do Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Assentimento Livre e Esclarecido deve assegurar, de forma clara e afirmativa, a informação sobre a forma de acompanhamento e a assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios, quando houver, caso seja pertinente no projeto de pesquisa em análise (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 17, Inciso V). Ressalta -se que não se deve especificar ou limitar o tipo de assistência. Solicita-se adequação
RESPOSTA DO AUTOR: foi confeccionado o seguinte parágrafo e incluido no TCLE: "Os benefícios desta pesquisa serão para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados. Ao paciente que aceitar participar do estudo, será garantido o direito à assistência integral e gratuita em caso de quaisquer danos decorrentes da participação nesta pesquisa e pelo tempo que for necessário."
ANÁLISE: Pendência ATENDIDA

1.3. O Registro do Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Assentimento Livre e Esclarecido deve assegurar de forma clara e afirmativa a garantia ao ressarcimento do participante da pesquisa, bem como a descrição das formas de cobertura das despesas realizadas pelo participante decorrentes da pesquisa, quando houver (Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 17, Inciso VII). Solicita-se adequação.
RESPOSTA DO AUTOR: foi confeccionado o seguinte parágrafo e incluído no TCLE: "A participação neste estudo não implicará nenhum custo ao paciente."
ANÁLISE: Pendência ATENDIDA.

1.4. Solicita-se a inclusão no Registro do Consentimento Livre e Esclarecido e/ou do Assentimento Livre e Esclarecido que o participante tem garantido o direito de solicitar indenização através das vias judiciais (Código Civil, Lei 10.406 de 2002, Artigos 927 a 954 e Resolução CNS nº 510 de 2016, Artigo 9º, Inciso VI).
RESPOSTA DO AUTOR: : foi confeccionado o seguinte parágrafo e incluído no TCLE: "Diante de

eventuais danos decorrentes da pesquisa o paciente tem direito de buscar indenização por vias judiciais caso se sinta prejudicado.”
ANÁLISE: Pendência ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:
Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.
O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.
Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

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_DO_PROJETO_2140609.pdf	09/11/2023 18:53:09		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_TCLE.pdf	09/11/2023 18:52:38	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo.pdf	09/11/2023 18:51:41	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	29/09/2023 00:55:14	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Solicitacao_Dispensa_TCLE_Assinado.pdf	13/07/2023 14:35:43	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	13/07/2023 14:35:19	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Declaração de Instituição e	TermoDeAnuenciaInstitucionalFMB.pdf	17/05/2023 16:09:52	SAMUEL SERPA STECK	Aceito

Continuação do Parecer: 6.528.016

Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucionalFMB.pdf	17/05/2023 16:09:52	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.pdf	17/05/2023 16:01:13	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcSipe1432023.pdf	17/05/2023 15:59:58	SAMUEL SERPA STECK	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	17/05/2023 15:58:20	SAMUEL SERPA STECK	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BOTUCATU, 23 de Novembro de 2023

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

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