

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Tese será disponibilizado
somente a partir de 24/06/2023.



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 substanciado do CEP - nº. 2.046.729.....	94
Anexo 3.	Parecer substanciado do CEP - nº. 2.582.208.....	100
Anexo 4.	Parecer substanciado do CEP - nº. 4.399.390.....	104
Anexo 5.	Parecer substanciado 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 - hipoparatiroidismo

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

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.ijisu.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, Genter 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. Pflaiderer 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.ijssu.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.