



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

Roberto Santos Tunes

**Cálcio e paratormônio séricos na detecção precoce
do hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia total**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

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

**Botucatu
2016**

Roberto Santos Tunes

Cálcio e paratormônio séricos na detecção precoce
do hipoparatireoidismo pós-tireoidectomia total

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

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

Botucatu
2016

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

Tunes, Roberto Santos.

Cálcio e paratormônio séricos na detecção precoce do hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia total / Roberto Santos Tunes. - Botucatu, 2016

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. Hipoparatiroidismo. 2. Tireoidectomia. 3. Hormônio paratireóideo. 4. Hipocalcemia. 5. Cálcio.

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

“Dedico este trabalho principalmente a Deus, por conceder-me a serenidade para aceitar as coisas que não posso mudar; a coragem para mudar as coisas que posso; e a sabedoria para saber a diferença”.

Dr. Reinhold Niebuhar

Também, aos meus pais, Urbino e Jeanne, pelo apoio incondicional. À minha irmã Roberta, pela inspiração e motivação.

Aos meus orientadores, por acreditarem e confiarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, aos meus orientadores Professora Doutora Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto e Professor Doutor José Vicente Tagliarini, por terem confiado e acreditado em mim.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, que proporcionou todo o suporte necessário para realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Carlos Roberto Padovani e ao Professor Doutor Hélio A. Miot, por terem ajudado na realização das análises estatísticas do estudo.

Ao Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMB-UNESP, pela contribuição fundamental no desenvolvimento deste projeto.

Aos residentes e docentes do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMB-UNESP pela doação, carinho e responsabilidade na realização deste trabalho.

Aos meus amigos e familiares, por contribuírem com atos, palavras, e silêncio compreensivo, para o desfecho desse momento especial.

À minha namorada, Mariana Andreoli, por me acalmar, dar-me serenidade, carinho, alegrias. Por ser minha companheira!

*“Aprender é a única coisa de que a mente
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se
arrepende”*

Leonardo da Vinci

RESUMO

TUNES, R. S. **Cálcio e paratormônio séricos na detecção precoce do hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia total**. 2016. 118 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Introdução: As concentrações séricas pós-operatórias de cálcio (Ca) ou paratormônio (PTH) têm sido aventadas como preditoras de hipoparatiroidismo após tireoidectomia total (TT). Porém, ainda não foram estabelecidos padrões mundialmente aceitos para tal fim. **Objetivos:** Identificar precocemente o hipoparatiroidismo pós-operatório, em pacientes submetidos à TT, por meio da dosagem de Ca e PTH séricos nas primeiras 24 horas após a cirurgia. **Casuística e Métodos:** Foram estudados, prospectivamente, 76 pacientes operados entre 2013 e 2014. Foram dosados Ca sérico na véspera, durante a TT, com 1, 8, 14 e 24 horas (h) de pós-operatório (PO), e PTH antes, durante, com 1 e 8h PO. Os pacientes foram reavaliados com 7, 30 dias e com 6 meses PO e classificados como: sem hipoparatiroidismo (SH), com hipoparatiroidismo temporário (HT) ou com hipoparatiroidismo permanente (HP). **Resultados:** 40 pacientes (52,6%) foram incluídos no SH, 24 (31,6%) no HT e 12 (15,8%) no HP. O sexo feminino foi mais prevalente nos três grupos [SH: 85%; HT: 91,7%; HP:100%; $p<0,05$], e apresentou maior risco para HP [risco relativo (RR)=1,14 (IC 95%:1,04-1,25)]. As curvas de Ca mostraram padrão descendente em todos os grupos, mais acentuado no HP ($p<0,05$), com *slope* significativo para os grupos a partir das 8h ($p<0,05$). Com 24h PO, *slope* negativo de Ca maior que 10% determinou maior risco para HT [RR=2,00 (IC 95%:1,05-3,18)], enquanto que *slope* negativo maior que 20% se associou a maior risco de HP [RR=3,89 (IC 95%:1,42-7,47)]. O PTH apresentou queda dos valores absolutos já durante a TT ($G3>G2>G1$; $p<0,05$). Com 8h, a média percentual de queda do PTH foi de 100% para os casos com HP ($p<0,01$). *Slope* negativo do PTH maior que 75% associou-se a maior risco de HT [RR=2,24 (IC 95%:1,16-3,42), PTH durante a TT; RR=2,24 (IC 95%:1,16-3,42), com 1h; e RR=3,07 (IC 95%:1,82-4,57), com 8h], enquanto que *slope* negativo maior que 90% aumentou o risco para HP [RR=3,16 (IC 95%:1,18-6,86), PTH durante a cirurgia; RR=22,40 (IC 95%:3,07-160,14), com 1h; e RR=14,00 (IC 95%:3,35-55,98), com 8h]. Queda >6% do Ca em 24h associado a queda do PTH >70% em 1 h ou 36% em 8h apresentou sensibilidade combinada de 94% e 97% para predição de hipocalcemia. Valores de Ca $\leq 8,4$ mg/dL em 24h associados a PTH $\leq 15,6$ pg/mL em 1h predizem hipocalcemia com sensibilidade de 94% e especificidade de 68%. Quedas mais acentuadas (93%) do PTH, associadas a Ca $\leq 8,4$ mg/dL mostraram sensibilidade de 100% e especificidade de 80% para HP. **Conclusões:** As dosagens de Ca e PTH séricos nas primeiras 24 horas após TT foram preditoras de hipoparatiroidismo. Os valores absolutos e a variação percentual negativa do Ca maior que 10% e do PTH maior que 75% nas primeiras 24h, quando comparados aos valores basais, aumentaram o risco para HT, enquanto que reduções de Ca maiores que 20% e de PTH maiores que 90%, aumentaram o risco para HP.

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

ABSTRACT

TUNES, R. S. **Serum calcium and parathyroid hormone in early detection of post total thyroidectomy hypoparathyroidism**. 2016. 118 f. Thesis (Doctoral) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Introduction: The post-operative serum concentrations of calcium (Ca) or parathyroid hormone (PTH) have been suggested as predictors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy (TT). However, no patterns have yet been established for this purpose. **Aims:** To identify post-operative hypoparathyroidism early in patients submitted to TT, by means of serum Ca and PTH dosage in the first 24 hours after surgery. **Patients and methods:** A prospective study was conducted of 76 patients operated in the period between 2013 and 2014. Serum Ca was dosed on the eve of, during TT, and at 1, 8, 14 and 24 hours (h) post-operatively (PO), and PTH dosed before, during and at 1 and 8h PO. The patients were re-evaluated at 7, 30 days, and 6 months PO, and classified as follows: without hypoparathyroidism (WH), with temporary hypoparathyroidism (TH) or with permanent hypoparathyroidism (PH). **Results:** Forty (40) patients (52.6%) were included in WH; 24 (31.6%) in TH; and 12 (15.8%) in PH. The female gender was more prevalent in the three groups [WH: 85%; TH: 91.7%; PH:100%; $p<0.05$], and presented higher risk for PH [Relative Risk (RR)=1.14 (IC 95%:1.04-1.25)]. The Ca curves showed a descending pattern in all groups, but more accentuated in PH ($p<0.05$), with a significant *slope* for the groups as from 8h ($p<0.05$). At 24h PO, negative Ca *slope* greater than 10% determined higher risk for TH [RR=2.00 (IC 95%:1.05-3.18)], while a negative Ca *slope* greater than 20% was associated with higher risk for PH [RR=3.89 (IC 95%:1.42-7.47)]. PTH already showed a drop in absolute values during TT ($G3>G2>G1$; $p<0.05$). At 8h, the mean percentage drop in PTH was 100% for the cases with PH ($p<0.01$). A negative PTH *slope* greater than 75% was associated with higher risk for TH [RR=2.24 (IC 95%:1.16-3.42), during TT; RR=2.24 (IC 95%:1.16-3.42), at 1h; and RR=3.07 (IC 95%:1.82-4.57), at 8h], while a negative PTH *slope* greater than 90% increased the risk for PH [RR=3.16 (IC 95%:1.18-6.86), during surgery; RR=22.40 (IC 95%:3.07-160.14), at 1h; and RR=14.00 (IC 95%:3.35-55.98), at 8h]. A decrease in Ca greater than 6% at 24h coupled with a simultaneous decrease in PTH greater than 70% at 1h or a decrease of 36% at 8h showed combined sensitivity of 94% and 97% for predicting hypocalcemia. Ca values ≤ 8.4 mg/dL in 24h coupled with PTH ≤ 15.6 pg/mL at 1h predict hypocalcemia with sensitivity of 94% and specificity of 68%. As the most significant reductions in PTH greater than 93% combined with Ca ≤ 8.4 mg/dL showed a sensitivity of 100% and specificity of 80% for PH. **Conclusion:** Dosages of serum calcium and PTH in the first 24 hours after TT were predictive of hypoparathyroidism. The absolute values, and particularly the negative variation in percentage of Ca higher than 10% and that of PTH higher than 75% in the first 24h, when compared with basal values, increased the risk for TH, while a reduction in Ca greater than 20%, and greater than 90% in PTH, increased the risk for PH.

Keywords: Hypocalcemia; Hypoparathyroidism; Parathyroid hormone; Calcium; Thyroidectomy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma para inclusão dos pacientes no estudo	40
Figura 2 -	Delineamento do estudo	42
Figura 3 -	Frequência de hipoparatiroidismo, em 76 pacientes submetidos à tireoidectomia	46
Figura 4 -	Concentrações séricas médias de cálcio, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, e os momentos da avaliação	48
Figura 5 -	Variação percentual do cálcio, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	49
Figura 6 -	Concentrações séricas de paratormônio (PTH), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	50
Figura 7 -	Variação percentual do paratormônio (PTH), em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	51
Figura 8 -	Concentrações séricas do fósforo (P), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	52
Figura 9 -	Concentrações séricas médias do magnésio (Mg), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação.....	53
Figura 10 -	Curvas ROC do Ca, PTH, <i>slope</i> do Ca e <i>slope</i> do PTH para HT ($p < 0,05$). A: Ca e hipoparatiroidismo temporário; B: <i>Slope</i> negativo do Ca e hipoparatiroidismo temporário; C: PTH e hipoparatiroidismo temporário; D: <i>Slope</i> negativo do PTH e hipoparatiroidismo temporário	59

Figura 11 - Curvas ROC do Ca, PTH, <i>slope</i> do Ca e <i>slope</i> do PTH para HP ($p<0,05$). A: Ca e hipoparatireoidismo permanente; B: <i>Slope</i> negativo do Ca e hipoparatireoidismo permanente; C: PTH e hipoparatireoidismo permanente; D: <i>Slope</i> negativo do PTH e hipoparatireoidismo permanente	60
Figura 12 - Curvas ROC do Ca, PTH, <i>slope</i> do Ca e <i>slope</i> do PTH para hipocalcemia ($p<0,05$). A: Ca e hipocalcemia; B: <i>Slope</i> negativo do Ca e hipocalcemia; C: PTH e hipocalcemia; D: <i>Slope</i> negativo do PTH e hipocalcemia.....	61
Figura 13 - Curvas ROC do Mg para HT, HP e hipocalcemia ($p<0,05$). A: Mg e hipoparatireoidismo temporário; B: Mg e hipoparatireoidismo permanente; C: Mg e hipocalcemia.....	62
Figura 14 - Curvas ROC do P para HP e hipocalcemia ($p<0,05$). A: P e hipoparatireoidismo permanente; B: P e hipocalcemia	63
Figura 15 - Protocolo proposto para detecção e abordagem do hipoparatireoidismo em pacientes submetidos à tireoidectomia total no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. PTH <i>slope</i> de 1h negativo $\geq 90\%$ e Ca 24h $\leq 8,4$ mg/dL estão associados a risco de hipocalcemia grave	77

- QUADRO

Quadro 1 - Estudos que avaliaram cálcio (Ca) e paratormônio (PTH) como preditores de hipoparatireoidismo pós-tireoidectomia	32
--	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínico-patológicas de 76 pacientes submetidos à tireoidectomia, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico	47
Tabela 2 -	Concentrações séricas de cálcio, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	48
Tabela 3 -	Variação percentual do cálcio, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	49
Tabela 4 -	Redução percentual do cálcio e do paratormônio (PTH) dentro de 24h após a tireoidectomia, em relação ao momento pré-operatório, e risco de hipoparatiroidismo temporário (HT) e permanente (HP).....	50
Tabela 5 -	Concentrações séricas de paratormônio (PTH), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	51
Tabela 6 -	Variação percentual do paratormônio (PTH), em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	52
Tabela 7 -	Concentrações séricas do fósforo (P) em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	53
Tabela 8 -	Concentrações séricas do magnésio (Mg) em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação	54
Tabela 9 -	Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH) e magnésio (Mg) para predição de hipoparatiroidismo temporário	56

Tabela 10 - Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH), fósforo (P) e magnésio (Mg) para a predição de hipoparatireoidismo permanente.....	56
Tabela 11 - Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH), fósforo (P) e magnésio (Mg) para a predição de hipocalcemia (hipoparatireoidismo temporário e permanente).....	57
Tabela 12 - Sensibilidade e especificidade combinadas em paralelo do Ca, PTH, <i>slope</i> do Ca e <i>slope</i> do PTH para os pacientes com HT, HP e hipocalcemia	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACU	Acurácia
Alb	Albumina
ASC	Área sob a curva
Ca	Cálcio
CA	Carcinoma
Cel.	Células
CMIA	Imunoensaios quimiluminescentes por micropartículas
E	Especificidade
EP	Erro padrão
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
h	Hora(s)
HC	Hospital das Clínicas
HP	Hipoparatireoidismo permanente
HPO	Hipoparatireoidismo pós-operatório
HT	Hipoparatireoidismo temporário
IC	Intervalo de confiança
Mg	Magnésio
mg/dL	Miligramas por decilitro
min.	Minutos
mL/min.	Mililitros por minuto
mUI/mL	Mili-unidades internacionais por mililitro
n	Número
ng/dL	Nanogramas por decilitro
P	Fósforo
<i>p</i>	Índice de significância
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
pg/mL	Picogramas por mililitro
PO	Pós-operatório
PTH	Paratormônio
RR	Risco Relativo
S	Sensibilidade
SH	Sem hipoparatireoidismo

T	Tireoidite
T4L	Tiroxina livre
Trans	Transoperatório
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
TT	Tireoidectomia total
Tu	Tumor
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Hipoparatiroidismo pós-operatório	16
1.2	Cálcio como preditor de hipocalcemia.....	17
1.3	PTH como preditor de hipocalcemia	23
1.4	A associação de Ca e PTH como preditor de hipocalcemia.....	29
2	JUSTIFICATIVA	34
3	OBJETIVOS.....	36
3.1	Objetivo principal.....	37
3.2	Objetivos secundários.....	37
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.1	Desenho do estudo	39
4.2	Casuística	39
4.3	Delineamento do estudo.....	41
4.4	Técnica cirúrgica.....	42
4.5	Dosagens bioquímicas e hormonais séricas.....	43
4.6	Análise estatística.....	43
5	RESULTADOS	45
5.1	Resumo dos Resultados	63
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICE.....	86
	ANEXOS	108

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A tireoidectomia é a cirurgia endocrinológica mais realizada no mundo, representando um problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, em razão das possíveis complicações e dos custos envolvidos no procedimento. Os gastos com a cirurgia encontram-se diretamente relacionados ao período de internação dos pacientes (SOSA et al., 2008). Além disso, o tempo de internação mais longo expõe o paciente a maiores riscos, tais como os infecciosos. Dessa maneira, períodos de permanência hospitalar que não ultrapassam as primeiras 24 horas (h) PO são frequentes, e possíveis, quando a cirurgia realizada é a tireoidectomia parcial (TERRIS et al., 2007; TROTTIER et al., 2009; SKLAR; ALI; SOLOMON, 2011; TERRIS et al., 2013). Todavia, no caso da tireoidectomia total (TT), o tempo necessário de internação, após o procedimento cirúrgico, é controverso, uma vez que, nessa situação, complicações como a paralisia da laringe por lesão bilateral do nervo laríngeo recorrente, a hemorragia que resulta em hematoma cervical compressivo e a hipocalcemia são mais prevalentes, e requerem um manejo imediato (NETO et al., 2012).

A hipocalcemia é o principal fator associado ao maior tempo de internação e resulta de hipoparatiroidismo PO, o qual pode ser temporário ou permanente, em cerca de 50% e 10% dos pacientes, respectivamente (DEMEESTER-MIRKINE et al., 1992; LUU et al., 2002). Manifesta-se, muitas vezes, de forma insidiosa e pode implicar em consequências bastante adversas. Assim, após a TT, recomenda-se a monitorização rigorosa das concentrações séricas de cálcio (Ca) (TERRIS et al., 2013), na tentativa de se estabelecer a tendência evolutiva do elemento (ASARI et al., 2008), o que pode demorar alguns dias.

A dosagem do paratormônio (PTH), durante o procedimento cirúrgico, é amplamente utilizada para determinar o sucesso da paratireoidectomia, em pacientes com hiperparatiroidismo (IRVIN; DERISO, 1994). Mais recentemente, sua utilização vem sendo relatada em cirurgias de tireoide, com concentrações do hormônio após a sutura da pele, ou 1 hora após a TT, sendo consideradas como indicadores precoces de hipocalcemia (RICHARDS et al., 2003; SOON et al., 2005). Entretanto, poucos autores têm avaliado as concentrações séricas do hormônio no

período pré-operatório ou logo após a exérese da tireoide (TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014).

A identificação precoce dos pacientes candidatos à hipocalcemia diminui a morbidade, por possibilitar a rápida introdução da reposição com Ca, nos casos em que a mesma é, de fato, necessária, e seleciona os pacientes que podem receber alta hospitalar precoce com segurança (SOON et al., 2005). Assim, a monitorização das concentrações séricas de Ca e PTH nos períodos intra e PO, com avaliação da variação em relação ao período pré-cirúrgico, poderia representar estratégia promissora para detecção precoce do hipoparatiroidismo.

1.1 Hipoparatiroidismo pós-operatório

O hipoparatiroidismo pós-operatório (HPO) ocorre após a paratiroidectomia, ou após a tireoidectomia total, devido à lesão das glândulas paratireoides e/ou de seu suprimento sanguíneo. O HPO resulta em hipocalcemia, uma vez que a deficiência do paratormônio (PTH) inviabiliza a mobilização de cálcio do osso, a reabsorção do elemento a partir do néfron distal e a atividade adequada da enzima 1α -hidroxilase renal (KAKAVA et al., 2016). As baixas concentrações séricas de PTH intraoperatório e a presença de glândula paratireoide nas amostras patológicas podem predizer a presença do HPO (SCHAFER; SHOBACK, 2000).

Geralmente, a hipocalcemia devido ao HPO torna-se aparente nos primeiros dias após a cirurgia e pode ser sintomática ou assintomática (bioquímica). As manifestações clínicas incluem parestesias, câibras ou tetania, podendo ocorrer de forma mais intensa e aguda, com convulsões, broncoespasmo, laringoespasmo ou distúrbios do ritmo cardíaco (SCHAFER; SHOBACK, 2000).

Na sua forma permanente, o HPO está associado a um impacto negativo na qualidade de vida. As principais comorbidades deste cenário incluem maior risco para o desenvolvimento de nefrolitíase/nefrocalcinose e doença neuropsiquiátrica. Além disso, como previamente citado, o HPO aumenta o risco cardiovascular, e também pode tornar o paciente susceptível a infecções (KOSCHKER; BURGER-STRITT; HAHNER, 2015).

O tratamento padrão compreende análogos da vitamina D e suplementação de cálcio. Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso de PTH recombinante, o qual emerge como terapêutica promissora para os pacientes de difícil controle (KOSCHKER; BURGER-STRITT; HAHNER, 2015; REJNMARK; UNDERBJERG; SIKJAER, 2015).

Dessa maneira, a predição precoce de hipocalcemia e a seleção dos pacientes que poderiam evoluir para as formas permanentes e mais graves permitiriam um melhor manejo PO, com definição das condições mais seguras para alta após o procedimento.

1.2 Cálcio como preditor de hipocalcemia

O Ca sempre foi um elemento chave na monitorização e diagnóstico de hipocalcemia pós TT (EDAFE et al., 2014). Em função disso, a avaliação da calcemia vem sendo, por muito tempo, utilizada para acessar o risco, detectando os casos candidatos a hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, e para selecionar os pacientes que podem receber alta precoce (ADAMS et al., 1998). Para tal fim, foram estudados os valores absolutos em diferentes momentos POs, sua variação e o uso do valor do Ca total corrigido *versus* Ca ionizado, no intuito de se estabelecer uma diretriz simples e segura para o manejo desses pacientes (EDAFE et al., 2014).

Estudos relataram que a hipocalcemia clinicamente significativa pode ser prevista, precocemente, pela detecção de curvas de Ca diferentes do padrão normal, no período pós-cirúrgico (HIGGINS et al., 2004; ASARI et al., 2008; GRODSKI et al., 2009; GRAFF et al., 2010). Porém, existem dúvidas quanto ao período de tempo e aos valores de corte para o Ca, adequados para tal fim (TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014). Nesse sentido, tanto os valores absolutos do elemento, como sua curva evolutiva e sua variação percentual, ou *slope*, pós-operatórios têm sido avaliados.

Quanto aos valores absolutos, foi observado que concentrações séricas de Ca baixas no pré-operatório estariam relacionados à hipocalcemia transitória no PO, mas com sensibilidade baixa (EDAFE et al., 2014). Portanto, de uma maneira geral,

calcemia pré-operatória mais baixa não tem sido considerada como fator preditor de hipocalcemia.

Bentrem, Rademaker e Angelos (2001) estudaram um total de 120 pacientes submetidos à TT ou paratireoidectomia. Foram avaliados Ca sérico e Ca ionizado, nos momentos pré, 8, 16 e 22 horas PO. A média dos valores totais de Ca em 8, 16 e 22 horas foram respectivamente: 8,4 mg/dL, 8,2 mg/dL e 8,3 mg/dL, evidenciando uma recuperação após nadir, em 22 horas. Após definido um critério para hipocalcemia ($\text{Ca} \leq 7,2 \text{ mg/dL}$ ou $\text{Ca} \text{ iônico} \leq 1,0 \text{ mmol/L}$ ou sintomas), os autores concluíram que a mensuração do Ca em 16 horas (Ca iônico com melhor acurácia que Ca total) foi suficiente para identificar a grande maioria dos pacientes com hipoparatiroidismo significativo (94,4%). Parece plausível que um Ca de 7,2 mg/dL após 16 horas PO seja capaz de identificar os pacientes que necessitem de suplementação, além de eventualmente ser um valor, em outro cenário, que poderia prever inclusive hipoparatiroidismo permanente. Todavia, em função de uma tendência à recuperação observada em pacientes com hipocalcemia temporária, e a ausência de dados que reflitam a variação a partir de valores pré-operatórios como variável preditora, não seria seguro atribuir uma alta precoce a partir de valores tão baixos.

Lazard et al. (2012) avaliaram hipocalcemia bioquímica e sintomática nos momentos 6, 12 e 20 horas PO e utilizaram o Ca iônico para tal fim. O estudo concluiu que valores de Ca inferiores a 1,90 mmol/L e/ou sintomas, associavam-se a alto risco de hipocalcemia em 20h com sensibilidade de 100% e especificidade de 88,4%. Os autores sugeriram que pacientes com valores de Ca iônico acima de 1,95 mmol/L poderiam receber alta em 24h, e aqueles com valores intermediários deveriam permanecer sob observação por 48h. Também foi observado que uma diminuição de 3% do valor do Ca em 20h comparado ao valor pré-operatório prediz hipocalcemia. Segundo aqueles autores, o valor de corte de 1,9 mmol/L diminui o número de falso-positivos, uma vez que o Ca flutua e é influenciado por diversos fatores nas primeiras 24h, tais como anestesia e hemodiluição. Todavia, somente 79% dos casos de hipocalcemia ocorreram em 20h, evidenciando que uma variação negativa ainda pode ocorrer após esse momento. Além disso, esse estudo, muito citado na literatura, utilizou uma análise estatística univariada e sem dependência entre os momentos, o que poderia se constituir como um viés, pois os valores são

dependentes entre si e com o tempo. Além disso, o uso rotineiro do Ca iônico ainda não é realidade na grande parte dos hospitais brasileiros.

Alguns autores preconizaram a realização da curva sérica do elemento nas primeiras 24h PO (LUU et al., 2002), havendo relatos de que a diminuição nas concentrações de Ca entre 2 e 24h após a cirurgia permitiria predizer a hipocalcemia grave futura. Segundo Sperlongano et al. (2014) em seu estudo com 180 pacientes pós TT, quase 41% dos casos que evoluíram com hipocalcemia tiveram o nadir hipocalcêmico em 24h. Por outro lado, a diminuição das concentrações de Ca, dentro do período das primeiras 2h após a cirurgia, em relação ao pré-operatório, não serviu como preditor de hipocalcemia posterior, podendo ser explicada mais uma vez pela hemodiluição e/ou efeito da anestesia (MAROHN; LACIVITA, 1995; LUU et al., 2002). Além disso, é notório que o nadir da variação negativa do cálcio, diferentemente do PTH, poderia não acontecer antes das primeiras 72h, dificultando o manejo imediato e alta precoce dos pacientes.

Sperlongano et al. (2015) sugeriram alta precoce dos pacientes com Ca acima de 9 mg/dL entre 24-30h. Nesse estudo, os autores dividiram os pacientes em três grupos segundo graus de hipocalcemia: Leve entre 8,5 e 7,6 mg/dL, moderada entre 7,5 e 7 mg/dL e grave quando abaixo de 7 mg/dL. Os pacientes com cálcio de 9,0 mg/dL receberam alta em 24h e se mantiveram normocalcêmicos em avaliações posteriores. Apesar de tentar estabelecer um protocolo, o trabalho tem metodologia limitada, uma vez que foi realizada uma avaliação apenas descritiva e não analítica.

Graff et al. (2010) em estudo retrospectivo com 69 pacientes submetidos a TT, compararam os valores do Ca no pré, 6 e 18h PO. Todos os pacientes hipocalcêmicos apresentaram uma curva negativa ou inalterada, entretanto 59% dos pacientes normocalcêmicos, apresentaram uma curva positiva entre 6 e 18h PO. O valor de corte para o desenvolvimento de hipocalcemia foi de 7,8 mg/dl, com sensibilidade de 91% e especificidade de 79%. Os autores enfatizaram que o fato da sensibilidade em 6h não alcançar 100% poderia levar a não detecção de pacientes com hipocalcemia relevante. Quando avaliamos curva, por meio de análise multivariada na dependência do tempo (o que não foi realizado nesse estudo), poderíamos encontrar uma diferença estatística e risco bem diferentes entre pacientes. Por exemplo: um paciente com Ca de 10,0 mg/dL no pré-operatório e que evoluísse para 7,8 mg/dL em 6h PO, é bem diferente daquele paciente com Ca

pré-operatório de 8,5 mg/dL e que em 6h PO apresentou o mesmo valor de 7,8 mg/dL. Dessa maneira, a estratificação do risco por meio da curva percentual, na dependência do tempo, parece ser mais promissora na identificação dos pacientes com risco de hipocalcemia (WALSH; KUMAR; COVENEY, 2007). Mesmo assim, os autores conseguiram mostrar que um Ca maior que 8,0 mg/dL em 6h indica baixa probabilidade do desenvolvimento de hipocalcemia.

A estratificação de risco pelos valores de Ca com protocolos validados na literatura é imperativa, entretanto a alta precoce deve ser avaliada não somente pelo risco do paciente desenvolver ou não hipocalcemia, mas pela evolução clínica do paciente e bioquímica do elemento (STACK et al., 2015). Segundo Grodski e Serpell (2008) em sua revisão, valores do Ca abaixo de 8,5 mg/dL podem predizer hipocalcemia bioquímica, entretanto são raros os pacientes sintomáticos com valores acima de 8,0 mg/dL.

Dessa maneira, a AACE (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos) (STACK et al., 2015), em sua revisão clínica para manejo do paciente com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, concluiu que apenas os pacientes que possuem concentrações séricas de Ca estáveis ou aqueles que possuem uma tendência evolutiva positiva no período observado, são elegíveis para uma alta precoce em 24h. Ademais, todos os pacientes devem ser monitorados com valores de Ca a cada 6-12h.

Além dos valores absolutos em determinados momentos e da curva evolutiva do elemento, outros estudos têm avaliado o *slope* do Ca. Adams et al. (1998) e Luu et al. (2002) estudaram o *slope* do Ca como método preditor de hipocalcemia ou normocalcemia. O *slope* positivo, entre o período pré-operatório e os vários momentos PO nas primeiras 24h, poderia predizer normocalcemia com segurança. Neste contexto, esses dois estudos já mostraram que o uso do Ca isolado para predição de hipocalcemia é mais significativo a partir das primeiras 6h, pois, antes disso, as curvas dos pacientes hipocalcêmicos e normocalcêmicos são semelhantes. Além disso, foi observada uma baixa probabilidade de o paciente evoluir com hipocalcemia, quando a curva do Ca e *slope* em 6h fossem negativos, mas dentro dos limites da normalidade.

Walsh, Kumar e Coveney (2007) em estudo prospectivo com 52 pacientes, procuraram correlacionar o *slope* do Ca entre o momento pré-operatório e 6h PO

com os valores obtidos em 24h, para prever hipocalcemia precocemente e possibilitar uma alta precoce. Observaram que pacientes hipocalcêmicos, mesmo que com valores dentro dos limites da normalidade em 6h, evoluíram com uma queda do Ca muito mais brusca, diferentemente dos pacientes normocalcêmicos. Isso pode ser comprovado por meio de uma significativa correlação linear entre o *slope* nas primeiras 6h e os valores de Ca séricos ajustados para as 24h ($p<0,04$). Ou seja, pacientes que se tornaram hipocalcêmicos em 24h, tiveram um maior *slope* negativo nas primeiras 6h PO. Entre as dificuldades inerentes a essa avaliação, encontra-se o fato de que muitos pacientes que evoluíram com um *slope* negativo em apenas um momento (6h), poderiam ter uma recuperação desses valores em até 72h.

Pfleiderer et al. (2009), em estudo prospectivo com 162 pacientes submetidos a TT (ou totalização), encontraram que a mensuração do Ca em 24h PO e o *slope* entre esse momento e o pré-operatório foram estatisticamente significantes para prever hipocalcemia temporária e permanente. Segundos os autores, um valor de Ca iônico de 2,16 mg/dL, com sintomas, ou um Ca de 2,0 mg/dL predizem hipocalcemia. A média do *slope* para pacientes normocalcêmicos foi de 0%; -7% para hipocalcemia temporária e -30% para hipocalcemia permanente. Além disso, mesmo encontrando um valor de corte para o Ca de 1,97 mg/dL para hipocalcemia permanente (sensibilidade de 100% e especificidade de 78,3%) e um *slope* negativo de 20% (sensibilidade de 100% e especificidade de 92,8%), os autores descreveram uma baixa acurácia da curva ROC em função do número amostral. Um ponto positivo do trabalho foi a utilização de testes não paramétricos e a determinação da anormalidade da curva amostral, mostrando resultados em mediana. Em contrapartida, o artigo não considerou a flutuação do Ca nas primeiras 24h, ressaltando-se que a utilização de apenas um ou dois valores pós-operatórios do elemento seria arriscado.

Segundo Edafe et al. (2014) em sua meta-análise, para predição de hipocalcemia, um *slope* positivo em 24h após a cirurgia, associou-se a valores preditivos positivos (VPP) entre 86 e 100%, enquanto que, com *slope* negativo em 24h PO, o VPP variou entre 20 e 46% (HUSEIN et al., 2002; LO; LUK; TAM, 2002; GÜLLÜOĞLU et al., 2005). De uma maneira geral, a variação negativa do Ca em 24h é pobre para prever hipocalcemia temporária, mas sua variação positiva pode

ser útil para excluir hipocalcemia (ADAMS et al., 1998; EDAFE et al., 2014). Além disso, para predição de hipocalcemia temporária, existe uma grande variação da sensibilidade (19-91%) para medidas de Ca em 24h, mostrando que valores de variação negativos do Ca tem acurácia duvidosa para tal fim (EDAFE et al., 2014).

Nahas et al. (2006) observaram que uma tendência positiva dos valores do Ca nos momentos 6h e 12h PO, indicaria risco mínimo para hipocalcemia, permitindo alta em 24h. Segundo os mesmos autores, pacientes com Ca $\geq 8,0$ mg/dL após 12h PO apresentaram baixo risco para hipocalcemia, principalmente quando a estadia hospitalar já ultrapassou 24h de pós cirúrgico, podendo receber alta com suplementação de Ca e orientações. Husein et al. (2002) conduzindo um estudo prospectivo com 68 pacientes, e com objetivo de prever hipocalcemia ou normocalcemia em pacientes submetidos a TT, por meio de valores absolutos e curva de Ca nos momentos 0, 6, 12 e 20h PO, concluíram que a alta precoce somente poderia ser aventada em caso de curva positiva ou inalterada. Uma variação positiva de 2% levaria a 97% de chance de o paciente permanecer hipocalcêmico ($p=0,0007$).

Nota-se que poucos trabalhos efetivamente estudaram a queda percentual com relação ao momento pré-operatório e, tão pouco, o risco relativo do paciente pós-cirúrgico desenvolver hipocalcemia temporária e permanente (EDAFE et al., 2014). Güllüoğlu et al. (2005) encontraram maior risco [RR:1,64 (IC 95%: 1,35-2)] para o desenvolvimento de hipocalcemia quando houvesse uma variação negativa de Ca entre a 8ª e 14ª hora pós-operatória. Além disso, uma curva de Ca estabelecida a partir de vários momentos em 24h poderia não somente detectar a queda do elemento, mas também sua recuperação, e determinar, com isso, um padrão preditivo seguro para estabelecer o melhor momento de alta do paciente submetido à TT. Segundo Pattou et al. (1998), em estudo amplo com 1071 pacientes, o platô negativo do Ca poderia acontecer entre o terceiro e quarto dia PO nos pacientes com hipocalcemia permanente, e por isso o uso do Ca para prever hipocalcemia é de suma importância, mas deve vir acompanhado com valores precoces de PTH (Quadro 1).

De fato, embora as dosagens de Ca, tanto absolutas e evolutivas, quanto o *slope* do elemento, possam e devam ser usadas para prever hipocalcemia, o seu uso sem a avaliação do PTH pode aumentar o risco de alta precoce equivocada.

1.3 PTH como preditor de hipocalcemia

Na última década, aumentou consideravelmente o número de estudos que procuraram utilizar o PTH para prever hipocalcemia PO em pacientes submetidos à paratireoidectomias e tireoidectomias (IRVIN; DERISO, 1994; LEE et al., 2015).

Em função da meia-vida curta do PTH, as mudanças nas suas concentrações durante o monitoramento PO precedem as variações negativas do Ca em horas (ALÍA et al., 2007). Nussbaum et al. (1987) por meio de análise imunorradiométrica, conseguiram diminuir o tempo de processamento do exame (PTH ultra intacto) de 22h para 1 hora. Mais tarde, Irvin, Dembrow e Prudhomme (1991) desenvolveram um imunoensaio capaz de ser realizado durante a cirurgia na própria sala operatória, com sensibilidade e especificidade semelhantes aos ensaios prévios e com velocidade de processamento de 15 minutos (min.). Essa evolução da técnica laboratorial permitiu definir o sucesso das paratireoidectomias. Hoje, com advento do PTH intacto ultrarrápido, com meia vida de 1-3 min., fortaleceu-se ainda mais o uso do teste para tal fim (GORDON et al., 1999).

Recentemente o uso do PTH pós-tireoidectomias vêm se tornando uma realidade na predição de hipoparatiroidismo. Para tanto, o PTH é utilizado como parte de diferentes protocolos, no que tange aos períodos e formas de dosagem. Basicamente, os trabalhos descritos na literatura avaliaram os valores absolutos entre os diversos momentos intra e pós-operatórios, sensibilidade, especificidade, valores de corte e quedas percentuais (GRODSKI; SERPELL, 2008). Alguns estudos reportaram inclusive resultados contraditórios (LOMBARDI et al., 2006; ALÍA et al., 2007). Ainda não há um consenso sobre o melhor momento para se obter os níveis de PTH que permitam prever com acurácia de 100% o risco de o paciente desenvolver hipocalcemia clinicamente relevante (GRODSKI; SERPELL, 2008). Também não está claro se o valor absoluto do PTH *versus* a variação percentual entre os momentos pré-operatórios e intra/POs são melhores preditores para hipocalcemia (GRODSKI; SERPELL, 2008; LEE et al., 2015; STACK et al., 2015). Além disso, o risco relativo ainda não foi utilizado como uma ferramenta extra da predição de hipocalcemia temporária e/ou permanente.

Alía et al. (2007) avaliaram 37 pacientes submetidos a TT com objetivo de prever hipocalcemia PO por meio da dosagem do PTH antes e 10 min. após

exérese glandular. Os pacientes hipocalcêmicos tiveram uma queda do hormônio mais acentuada que os pacientes normocalcêmicos ($p<0,05$). Além disso, apesar da amostra modesta, os melhores resultados foram obtidos quando se combinou o valor absoluto de corte de ≤ 18 pg/mL do PTH intra com sua variação percentual negativa de 62,5%, com sensibilidade (S) de 90% e especificidade (E) de 97,9%. Os autores concluem que o PTH intraoperatório é capaz de prever hipocalcemia, e permite elaborar estratégias terapêuticas precocemente.

Segundo Scurry et al. (2005), um declínio do PTH de 75% e um PTH (10 min. após remoção da tireoide) absoluto de 7 pg/mL são padrões precisos para prever a hipocalcemia sintomática após a TT ou totalização da tireoidectomia prévia. A média do PTH para o grupo hipocalcêmico foi de 10,0 pg/mL, enquanto que os pacientes do grupo normocalcêmico tinham média de 23,3 pg/mL ($p<0,0086$). Apesar do estudo ter monitorizado Ca PO a cada 6h, não se procurou correlacionar os valores do Ca com PTH. Entretanto, o estudo mostra a importância de se avaliar a variação negativa no sentido de prever hipocalcemia relevante.

Kara et al. (2009) incluíram 73 pacientes em seu estudo prospectivo, com objetivo de comparar hipocalcemia em 24h com valores de PTH, 10 min. após a sutura da pele em pacientes submetidos a TT. Uma queda do hormônio de 30% nesse momento apresentou uma S de 93,2% e E de 92,6% na predição de hipocalcemia. Ademais, a média do PTH foi de $16,79 \pm 2,5$ pg/dL para os pacientes que desenvolveram hipocalcemia sintomática. Di Fabio et al. (2006) advogam a importância do PTH intraoperatório (após 10 min.) para nortear o manejo terapêutico e autotransplante das paratireoides na vigência de queda percentual entre 75-80% do PTH intra em comparação com valores de PTH pré-operatórios. Em seu trabalho, a curva ROC evidenciou um *cut-off* de queda de 75,7% com alta acurácia (91,4%) para predição de hipocalcemia.

Chindavijak (2007) também estudou em 30 pacientes, o uso do PTH antes e no intraoperatório (20 min. após exérese glandular). Em sua metodologia, o autor comparou os pacientes que evoluíram com hipocalcemia ($<8,5$ mg/dL) em 24 e 72h PO quanto aos níveis de PTH. A média do PTH para os pacientes hipocalcêmicos foi de 9,2 *versus* 24,7 pg/mL dos normocalcêmicos ($p<0,05$). O valor intraoperatório do PTH (<15 pg/mL) apresentou significativa acurácia na predição de hipocalcemia. Já

Graff et al. (2010) evidenciaram que um PTH maior que 14 pg/mL em 1h PO diminui consideravelmente o risco de o paciente desenvolver hipocalcemia.

Khafif et al. (2006), após avaliar o PTH 30 min. após a remoção da glândula, concluíram que uma queda de 50% teve S de 92% e E de 66%. Nesse estudo, uma queda de 75% foi mais específico (75%), mas menos sensível (23%) na detecção de hipocalcemia. Um viés foi utilizar o cálculo da acurácia em grupos percentuais de queda, e a não inclusão dos valores de todos os pacientes em curva ROC.

Lombardi et al. (2004) utilizaram um protocolo em 53 pacientes, com aferições do PTH nos momentos pré, intra (após sutura da pele), 2, 4, 6, 24 e 48h PO. O PTH abaixo de 10 pg/dL, nos períodos 4-6h PO, conseguiu predizer hipocalcemia com S de 94%, E de 100% e acurácia de 98%. Em seguida, em 2006, os mesmos autores publicaram estudo com 523 pacientes, no sentido de tentar validar o uso do PTH isolado em 4h como a forma mais segura para predição de hipocalcemia (LOMBARDI et al., 2006). Infelizmente os dados apresentados não foram tão promissores como esperavam. Apesar do PTH em 4h predizer hipocalcemia, houve uma diminuição importante da acurácia para um valor de 78,6%, evidenciando um aumento de 13,4% de falso-negativos. Ou seja, a ausência de um protocolo que inclua curva, variação do PTH e o uso associado do Ca em diferentes momentos, pode determinar a alta precoce de pacientes em risco para hipocalcemia relevante.

Soon et al. (2005), em estudo com 79 pacientes submetidos a TT, analisaram o PTH intacto (referência: 0,5–5,0 pmol/L) de 1 hora após remoção cirúrgica da glândula como fator preditor de hipocalcemia bioquímica e sintomática. O PTH intacto PO, Ca iônico no dia 1 e no dia 2 foram de $0,32 \pm 0,60$ pmol/L; $2,01 \pm 0,11$ mmol/L, e $2,02 \pm 0,16$ mmol/L, respectivamente, para o grupo sintomático e $1,98 \pm 1,25$ pmol/L, $2,21 \pm 0,13$ mmol/L e $2,19 \pm 0,14$ mmol/L, respectivamente, para o grupo assintomático. Concluiu-se que o PTH em 1 hora é um preditor seguro para hipocalcemia, uma vez que pacientes com valores de Ca e PTH normais não evoluíram com hipocalcemia. Um *cut-off* do PTH de 1,1 pmol/L apresentou sensibilidade de 93,3% e especificidade de 78% em 1 hora, com 7,3% de falsos negativos. Os autores enfatizaram que o uso do Ca e PTH em paralelo, aumentariam a sensibilidade, prevenindo a alta de pacientes com risco para hipocalcemia.

No Brasil, Vanderlei et al. (2012), avaliando 44 pacientes pós TT, estudaram o PTH na indução anestésica, 1 hora e um dia PO. Os resultados demonstraram uma queda maior do hormônio nos 12 pacientes que evoluíram com hipocalcemia. Dessa maneira, estabelecendo um valor de corte de 12,1 ng/L, os autores estratificaram os pacientes com e sem hipocalcemia com uma sensibilidade de 93,7% e especificidade de 91,6%. Segundo os autores, uma queda de 73,5% entre a indução e 1h PO prediz hipocalcemia com sensibilidade de 91,6% e especificidade de 87,5%. Ressalta-se o pequeno número amostral e a restrição univariada da análise estatística, o que limita o estudo.

Al-Dhahri, Al-Ghonaim e Terkawi (2010) analisaram Ca e PTH em 79 pacientes nos momentos 6, 12 e 20h PO, encontrando que o PTH de 1,7 pmol/L em 6h mostrou excelente acurácia (área sob a curva - ASC de 0,95; S: 95,2% e E: 89,7%; VPP: 76,9% e VPN: 98,1%). Nesse estudo, foi utilizado o PTH-rp (proteína relacionada ao paratormônio), exame que tem sua melhor indicação para doenças tumorais da paratireoide. Ressalta-se que a utilização do PTH intacto é mundialmente mais aceita, e parece ser o melhor exame para predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Além disso, no estudo em questão, não houve comparação com resultados pré-operatórios e tão pouco não foi observada a variação do hormônio com o tempo.

Bertelli et al. (2014) em estudo nacional com 31 pacientes, afirmaram que o valor de PTH >15 pg/mL pode ser considerado um valor de referência para alta hospitalar sem uso da medicação, uma vez que nenhum paciente evoluiu com hipocalcemia na vigência desse ponto de corte. Os achados foram corroborados por outros trabalhos. Huang (2012) avaliou 197 pacientes que foram submetidos à TT sendo que 187 pacientes apresentaram PTH >15ng/L, dos quais 79 (42,3%) evoluíram com hipocalcemia transitória. Interessantemente, nenhum destes desenvolveu sintomas do hipoparatireoidismo. Kim, Chung e Son (2011) avaliaram 123 pacientes, dos quais nenhum apresentou sintoma de hipocalcemia, quando o PTH se encontrava acima de 10 pg/mL. Toniato e Pelizzo (2004) consideram o valor de *cut-off* de 10 pg/mL baixo e sujeito a muitos falsos negativos. Esses autores avaliaram 162 pacientes, dos quais 28 apresentaram PTH inferior a 10 pg/mL e, destes, 20 desenvolveram hipocalcemia pós-operatória. Em 34 pacientes com PTH entre 10 e 16 pg/mL, 14 evoluíram com hipocalcemia pós-operatória; e em 100 com

PTH superior a 16 pg/mL, apenas cinco pacientes tiveram hipocalcemia temporária. Portanto, um valor de PTH <16 pg/mL em 24h PO poderia predizer com melhor acurácia para hipocalcemia relevante.

Como podemos observar, ainda não há um consenso sobre o melhor momento para aferir o PTH (LEE et al., 2015). Alguns autores (PAYNE et al., 2005; GHADERI et al., 2006; NOORDZIJ et al., 2007; JUMAILY et al., 2010), consideram que o momento de melhor acurácia para predizer hipocalcemia seria entre 1-8h (Quadro 1). Segundo Grodski e Serpell (2008), o PTH entre 10 min. após ressecção da glândula até várias horas dentro do período de 1 dia, pode e deve ser utilizado para previsão, diagnóstico e manejo do hipoparatiroidismo pós TT. Segundo Lee et al. (2015) a literatura não mostra vantagens do PTH intra sobre o PTH PO, e *vice versa*, na predição de hipocalcemia. Os mesmos autores enfatizaram que diversos protocolos são unânimes em apenas um quesito: os únicos pacientes elegíveis para alta precoce seriam aqueles em que os níveis de PTH e Ca estivessem normais. Ou seja, PTH >15pg/mL e Ca maior que 8,5 mg/dL. Vale ressaltar que poucos estudos procuraram estratificar sua amostra entre pacientes que evoluíram para hipoparatiroidismo temporário ou permanente (EDAFE et al., 2014). Assim, faltam parâmetros na literatura para predição dessas condições, talvez em parte devido à divergência entre os autores sobre o tempo de acompanhamento de 6 meses ou de 1 ano para se estabelecer o diagnóstico de hipocalcemia permanente (ASARI et al., 2008; STACK et al., 2015).

Edafe et al. (2014) em sua meta-análise, observaram que a maioria dos estudos correlacionou baixas concentrações séricas de PTH no pós-operatório, 30 min. a 5 dias após a cirurgia, com hipocalcemia temporária. Esta associação foi independente das concentrações de vitamina D no pré-operatório e dos níveis de Ca pós-operatórios em dois trabalhos. PTH diminuído no pós-operatório (definido como abaixo de 6-35 pg/mL nos estudos individuais) entre 1 hora e 1 dia após a cirurgia mostrou sensibilidade de 69-100% para predição de hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014). Um declínio de PTH, no pós-operatório, maior que 37,9-88%, em comparação com os níveis pré-operatórios, mostrou sensibilidade entre 70 e 100% para predição de hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014). Um estudo (LANG; YIH; NG, 2012) relatou que níveis de PTH iguais ou inferiores a 6,0 pg/mL, 3h após a cirurgia, apresentavam sensibilidade e valor preditivo positivo de 100% e

15%, respetivamente, para predizer hipocalcemia permanente. Em pacientes com hipocalcemia temporária depois da cirurgia, uma concentração de PTH ≤ 12 pg/mL ou indetectável no 30º dia PO, foram associados com hipocalcemia permanente (PATTOU et al., 1998; SITGES-SERRA et al., 2010; EDAFE et al., 2014).

Alguns estudos ainda insistem no uso do PTH isolado como preditor de hipocalcemia. Graciano, Chone e Fischer (2012) estudaram 113 pacientes após TT por meio de mensurações de PTH pré, 4 e 12h após a cirurgia. Os autores concluem que o exame em 12h é capaz de predizer hipocalcemia, com boa acurácia. Dessa maneira, os autores postularam um protocolo, no qual valores de PTH em 12h normais, permitem alta em 24h. Pacientes com PTH abaixo do limite da normalidade, mas com Ca normal em 24h, poderiam receber alta com suplementação oral. Os autores não analisaram valores de *cut-off* ou variações percentuais que pudessem auxiliar na formulação dessa conduta. Em contradição, Raffaelli et al. (2016) evidenciaram, em estudo com 1504 pacientes, que indivíduos euparatiroidianos podem evoluir com hipocalcemia. Os fatores de risco para essa condição foram os seguintes: sexo feminino, níveis de Ca pré-operatórios e em 4h PO baixos, além de uma maior queda percentual do PTH. De forma independente, uma queda do hormônio maior que 50% traduz um risco maior dos pacientes se tornarem hipoparatiroidianos.

De uma maneira geral, tendo em vista a literatura analisada e resultados de maior acurácia, um PTH entre 16 e 28 pg/mL prediz normocalcemia nas primeiras horas PO, enquanto que abaixo de 16 pg/mL, entre o momento intraoperatório e 6h, parece predizer hipocalcemia. Um PTH abaixo de 10 pg/mL parece estar associado a hipocalcemia sintomática, nas primeiras horas PO, e/ou hipoparatiroidismo permanente. Ademais, um declínio entre 60 e 80% prediz hipocalcemia seja no trans ou nas primeiras horas PO (Quadro 1). Dessa forma, a AES (*Australian Endocrine Surgeons Guidelines* AES06/01) (GRODSKI et al., 2007), após avaliar quatro estudos australianos, concluiu que valores de PTH dentro dos limites da normalidade predizem normocalcemia, especialmente quando a dosagem é realizada na quarta hora PO. Mais recentemente, a AACE (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos) (STACK et al., 2015), em sua revisão clínica para manejo do paciente com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, com relação ao PTH, orienta alta precoce apenas quando o paciente apresenta PTH >15 pg/mL, 20 min. após ressecção da tireoide, ou

após esse período. Pacientes com PTH abaixo desse valor mereceriam reposição do elemento e monitorização (STACK et al., 2015).

Porém, pelo exposto anteriormente, uma maior segurança na detecção do hipoparatiroidismo parece ser atingida com o uso concomitante do Ca e PTH, incluindo-se os valores de *cutt-off* e variações negativas. Essas precauções diminuiriam os falso-negativos, como descrito por Soon et al. (2005). De fato, a própria AACE coloca que, juntamente com a avaliação do PTH, para maior segurança, os valores de Ca devem seguir uma curva inalterada ou positiva (STACK et al., 2015). Dessa maneira, embora o PTH evidencie maior acurácia e sensibilidade como preditor de hipocalcemia pós TT nas primeiras 24h, seu uso isolado, sem o Ca, se constituiria em cenário de risco para alta precoce, uma vez que os pacientes ainda poderiam desenvolver hipoparatiroidismo após esse período.

1.4 A associação de Ca e PTH como preditor de hipocalcemia

Observamos, em capítulos anteriores, a importância do Ca e PTH isolados para predição de hipocalcemia pós TT. Contudo, é notório que ambos possuem suas limitações, principalmente no que tange a falta de um parâmetro, com acurácia de 100%, para predição de hipocalcemia temporária ou permanente. Em função disso, as concentrações de Ca e PTH combinadas poderiam ser melhores do que PTH sozinho em predizer hipocalcemia clinicamente relevante (PAYNE et al., 2005; GRAFF et al., 2010).

Nessas circunstâncias, Payne et al. (2005) avaliaram Ca e PTH nos momentos 1, 6, 12, 20h, e determinaram limites para alta precoce, tanto para o Ca (>8,56 mg/dL) quanto para o PTH (>28 ng/dL). Nenhum paciente que desenvolveu hipocalcemia alcançou os valores de corte em 6h, o que implica em especificidade e valor preditivo positivo de 100%. Além disso, 100% dos pacientes que tiveram um valor de PTH de 8 ng/dL evoluíram com hipocalcemia. Assim, aqueles autores acreditam que a alta no dia seguinte, cerca de 8h PO, parece ser a melhor opção no que tange ao conforto do paciente e melhor monitorização, tanto para predição de hipocalcemia quanto para o diagnóstico de outras complicações PO. Também, segundo o estudo, um protocolo de alta precoce baseado no Ca e PTH pode

determinar uma redução de custos de cerca de US\$ 2045 por paciente submetido à TT.

Asari et al. (2008) em estudo prospectivo com 170 pacientes, avaliaram Ca nos dias 1, 2, 3 e 4; e PTH nos dias 1 e 4 PO. Para um valor de Ca de 1,9 mmol/L, a melhor S (72,1%) e E (92,9%) ocorreram no terceiro dia PO. O melhor valor de *cut-off* obtido para PTH foi de 15 pg/mL, com as maiores sensibilidades e especificidades para dia 1 e 4 PO, respectivamente, de 97,7% e 82,6% (dia 1) e 97,7% e 96,1% (dia 4). Nesse estudo, uma interpretação combinada de resultados foi realizada para Ca (<1,9 mmol/L) no dia 2, com PTH (<15 pg/mL) no dia 1. Foi observada, nestas circunstâncias, uma S de 96,3%, E de 96,1%, VPP de 86% e VPN de 99%. Com isso, os autores enfatizaram que uma estratégia otimizada para predição de hipocalcemia pós TT deve basear-se na interpretação conjunta do Ca e PTH combinadas nas primeiras 48h PO.

Graff et al. (2010) em 69 pacientes, além de avaliarem o Ca em vários momentos, como descrito previamente, observaram o PTH no pré e 1h PO, com objetivo de prever hipocalcemia. Demonstraram que um Ca maior que 8,0 mg/dL em 6h associado com PTH PO (1 hora) maior que 14mg/dL, indica baixa probabilidade do desenvolvimento de hipocalcemia.

Em estudo retrospectivo, Kim, Chung e Son (2011) avaliaram 62 pacientes submetidos a TT que evoluíram com hipocalcemia bioquímica e/ou sintomática. Para tal, foram estudados os valores de Ca total e iônico e PTH no pré, 1h, 24h e 72h PO. No estudo, a acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos, para cada grupo, foram pobres em prever hipocalcemia, principalmente no que tange aos valores absolutos e curvas de Ca total. Cálcio iônico de 1,05 mmol/L, em 24h após a cirurgia, foi preditor de hipocalcemia bioquímica com acurácia que variou de 77,9% a 94,8%. Os autores evidenciaram a importância do PTH em prever hipocalcemia na primeira hora PO, e que em função da flutuação do elemento nas primeiras 72h, o Ca de forma isolada não seria uma opção confiável para predição de hipocalcemia e alta precoce. Dessa maneira, o estudo estabeleceu um protocolo de alta precoce com PTH (1h PO) e Ca iônico 24h PO. Quando PTH >10 mg/dL, a alta em 24h pode ser considerada; entretanto quando o PTH <10 mg/dL e Ca de 24h <1,05 mmol/L, o paciente deveria ser mantido sob rígida monitorização e a suplementação do elemento ser iniciada.

Jumaily et al. (2010) avaliando 152 pacientes de três estudos, observaram que uma queda do PTH de 60% associada a uma queda do Ca de 10% seriam preditores de hipocalcemia com sensibilidade e especificidade de 100%. As médias dos valores de Ca e PTH, em 6h, entre pacientes normocalcêmicos foram de 8,89 mg/dL e 34,41 pg/mL; e entre os hipocalcêmicos foram de 8,39 mg/dL e 4,43 pg/mL, indicando que, para os casos de hipocalcemia persistente, os valores de PTH são bem baixos. Ademais, os autores consideraram que os momentos entre 1 e 6h PO, quando se avalia Ca e PTH concomitantemente, apresentaram os melhores valores preditivos e acurácia dos testes.

Pisanu et al. (2013), em estudo prospectivo com 112 pacientes, avaliaram a predição de hipocalcemia em pacientes pós TT, por meio dos valores absolutos de Ca e PTH em 0, 6, 24 e 48h PO. O Ca sérico 24h PO de 7,97 mg/dL foi preditor de hipocalcemia, com sensibilidade de 93,9% e especificidade de 100%. Os autores também observaram que uma queda do Ca maior que 18,5% em 24h, tem uma maior acurácia na predição de hipocalcemia. Um PTH $\leq 12,1$ pg/mL de 6h evidenciou uma melhor sensibilidade e especificidade, respectivamente de 84,8% e 93,7%. Contudo, concluíram que o poder preditivo do Ca em 24h para predizer hipocalcemia, somente chegaria a patamares seguros quando associado à mensuração de PTH de 6h. Nesse contexto, a sensibilidade e especificidade combinadas do PTH ($\leq 12,1$ pg/mL e *slope* negativo $\geq 70,5\%$) em 6h e Ca ($\leq 7,97$ mg/dL e *slope* negativo $\geq 18,5\%$) em 24h foram de 100%.

No Brasil, Rosa et al. (2015) em estudo retrospectivo com 140 pacientes, procuraram correlacionar o PTH e Ca no primeiro dia PO. Pacientes com um nível de Ca ionizado acima do ponto de corte de 1,1 mmol/L apresentaram um nível de PTH normal em 77,4% dos casos, enquanto que pacientes com concentrações abaixo de 1,1 mmol/L apresentaram PTH abaixo do limite inferior, em 58,1% dos casos. Esses achados servem para ressaltar a importância da avaliação do Ca, na vigência ou não da avaliação do PTH. Entretanto, é notório que as mudanças dos valores do hormônio são muito mais precoces que as do Ca.

Dessa forma, a monitorização concomitante de Ca e PTH, atualmente, é considerada a mais adequada para predição de hipocalcemia e norteamiento de alta precoce e segura.

Quadro 1 - Estudos que avaliaram cálcio (Ca) e paratormônio (PTH) como preditores de hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia

Ca				
Autor (ano)	n amostral (pacientes)	Níveis de Ca	Tempo pós-excisão	Ação
Bentrem, Rademaker e Angelos (2001)	120	<7,2 mg/dL ou 1,0 mmol/l	16h	Suplementação e Hipocalcemia Permanente
Husein et al. (2002)	68	<i>Slope</i> positivo	0,6,12 e 20h	Alta
Nahas et al. (2006)	135	<i>Slope</i> positivo Ca ≥8,0 mg/dL	6-12h	Alta
Grodski e Serpell (2008)	Meta-análise	<8,0 mg/dL	24h	Hipocalcemia Sintomática
Pfleiderer et al. (2009)	162	<1,97mmol/L + <i>Slope</i> negativo 7%	24h	Hipoparatiroidismo Permanente
Lazard et al. (2012)	136	<i>Slope</i> negativo <3%	20h	Hipocalcemia
		≥1,9 mmol/L	20h	Alta
PTH				
Autor (ano)	n amostral (pacientes)	Níveis de PTH	Tempo pós-excisão	Ação
Lombardi et al. (2004)	53	<10 pg/mL	4-6h	Hipocalcemia
Toniato e Pelizzo (2004)	162	<16 ng/mL	24h	Hipocalcemia
Scurry et al. (2005)	78	<7 ng/mL <i>Slope</i> negativo 75%	10 min.	Hipocalcemia
Soon et al. (2005)	79	Ca e PTH normais	1h	Alta
		<1,1 mmol/L		Hipocalcemia
Di Fabio et al. (2006)	81	<i>Slope</i> negativo 75-80%	10 min.	Hipocalcemia
Khafif et al. (2006)		<i>Slope</i> negativo 50%	30 min.	Hipocalcemia
Alía et al. (2007)	37	<18 pg/mL <i>Slope</i> negativo 62,5%	10 min.	Hipocalcemia
Chindavijak (2007)	30	<15ng/dL	20 min.	Hipocalcemia
Grodski et al. (2007)	458	<i>Slope</i> positivo	4h	Alta
Kara et al. (2009)	73	<i>Slope</i> negativo 30%	Sutura da pele	Hipocalcemia
Al-Dhahri, Al-Ghonaim e Terkawi (2010)	79	<1,7 pmol/L	6h	Hipocalcemia
Vanderlei et al. (2012)	44	<12,1 pg/dL <i>Slope</i> negativo 73,5%	1h	Hipocalcemia
Graciano, Chone e Fischer (2012)	113	Valores normais	12h	Alta
Bertelli et al. (2014)	31	>15 pg/dL	24h	Alta
PTH + Ca				
Autor (ano)	n amostral (pacientes)	Níveis de PTH e Ca	Tempo pós-excisão	Ação
Payne et al. (2005)	70	PTH >28 ng/dL Ca >8,56 mg/dL	6h	Alta
		PTH <8 ng/dL	8h	Hipocalcemia
Asari et al. (2008)	170	PTH <15 pg/dL	24h	Hipocalcemia
		Ca <1,9 mmol/L	48h	
Graff et al. (2010)	69	Ca >8,0 mg/dL	6h	Normocalcemia
		PTH ≥14 pg/dL	1h	
Jumaily et al. (2010)	152	Ca <i>slope</i> negativo 10% PTH <i>slope</i> negativo >60%	1-6h	Hipocalcemia
Kim, Chung e Son (2011)	62	PTH >10 mg/dL	1h	Alta
		Ca <1,05 mmol/L PTH <10 mg/dL		Hipocalcemia
Pisanu et al. (2013)	112	Ca ≤7,97 mg/dL <i>Slope</i> negativo ≤18,5%	24h	Hipocalcemia
		PTH ≤12,1 pg/mL	6h	
Stack et al. (2015)	Revisão clínica	PTH >15pg/dL Ca <i>slope</i> positivo ou inalterado	20 min.-24h	Alta

mg/dL= miligrama por decilitro; mmol/L= milimol por litro; pg/dL= picograma por decilitro; ng/dL= nanograma por decilitro; pg/mL= picograma por mililitro; pmol/L= picomol por litro; h= hora(s); min.= minutos.

Apesar de dispormos de guias que auxiliem o cirurgião e o clínico no manejo dos pacientes submetidos à TT, após avaliação de vários trabalhos com diferentes metodologias e resultados, muitas vezes contraditórios, principalmente no que tange aos valores de corte e momentos para mensuração do Ca e PTH, algumas dúvidas ainda persistem. Por exemplo, como abordar os pacientes que possuem um declínio do PTH e Ca nas primeiras 48h, mas que ainda não se encaixam em uma indicação formal para reposição intravenosa do elemento e vitamina D? Será que esses indivíduos poderiam receber alta apenas com medicação oral? E qual seria o melhor momento para alta? Quais indivíduos merecem reposição precoce de Ca e vitamina D? Pacientes com queda acentuada do PTH no transoperatório têm maior risco de hipocalcemia? Estes poderiam ser beneficiados com o autotransplante das paratireoides?

Essas dúvidas, entre outras, impulsionam a busca por parâmetros confiáveis, tais como níveis de Ca e PTH em diferentes momentos, variação percentual, risco relativo e outros meios capazes de nortear o manejo desses pacientes. Ainda não há, e talvez nunca exista, um protocolo validado mundialmente e que possa ser utilizado por todas as instituições. Além disso, considerando-se as diferenças regionais e nos perfis de pacientes submetidos à TT ou totalização de tireoidectomia prévia, é necessária a realização de novos estudos que permitam a elaboração de protocolos validados, simples, seguros e factíveis para a nossa realidade.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A tireoidectomia é a cirurgia endocrinológica mais realizada no mundo, representando um problema de saúde pública, em razão dos custos envolvidos no procedimento, e que estão diretamente relacionados ao período de internação dos pacientes (SOSA et al., 2008). Internações mais longas expõem o paciente a riscos, tais como os infecciosos. A hipocalcemia é o principal fator associado ao maior tempo de internação e resulta de hipoparatiroidismo pós-operatório (DEMEESTER-MIRKINE et al., 1992; LUU et al., 2002). Assim, a detecção precoce ou a definição do risco dos pacientes desenvolverem hipoparatiroidismo temporário ou permanente, por meio dos valores de Ca e PTH nas primeiras 24h do pós-operatório, pode diminuir as morbidades, por possibilitar uma rápida reposição de Ca e vitamina D, nos casos em que a mesma é realmente necessária, e possibilita estabelecer um protocolo de alta hospitalar precoce e com segurança.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

O objetivo principal deste estudo foi identificar precocemente, por meio das dosagens de Ca e PTH, o hipoparatireoidismo em pacientes submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, e com isso criar um protocolo para alta mais precoce dos pacientes.

3.2 Objetivos secundários

Os objetivos secundários foram, nesses mesmos pacientes:

- definir a frequência de hipoparatireoidismo temporário e permanente;
- identificar o hipoparatireoidismo temporário ou permanente, por meio das curvas evolutivas absolutas e da variação percentual em relação ao basal, do Ca e PTH séricos, nas primeiras 24h após a cirurgia;
- estabelecer valores de Ca e PTH que possam predizer com segurança e precocemente o hipoparatireoidismo temporário ou permanente e hipocalcemia em geral;
- estabelecer o risco relativo dos pacientes desenvolverem hipoparatireoidismo temporário ou permanente, por meio da variação percentual em relação ao basal, do Ca e PTH séricos, nas primeiras 24h após a cirurgia;
- avaliar as curvas evolutivas absolutas e de variação percentual em relação ao basal, do fósforo e magnésio séricos, nas primeiras 24h após a cirurgia;
- avaliar outras variáveis como idade, sexo, etnia, função tireoidiana inicial, PAAF, tipo de cirurgia, dissecação nível VI, laudo histopatológico e diagnóstico final que poderiam estar relacionadas ao desenvolvimento de hipoparatireoidismo temporário ou permanente e, no caso de associação significativa, estabelecer o risco entre essas variáveis e os desfechos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

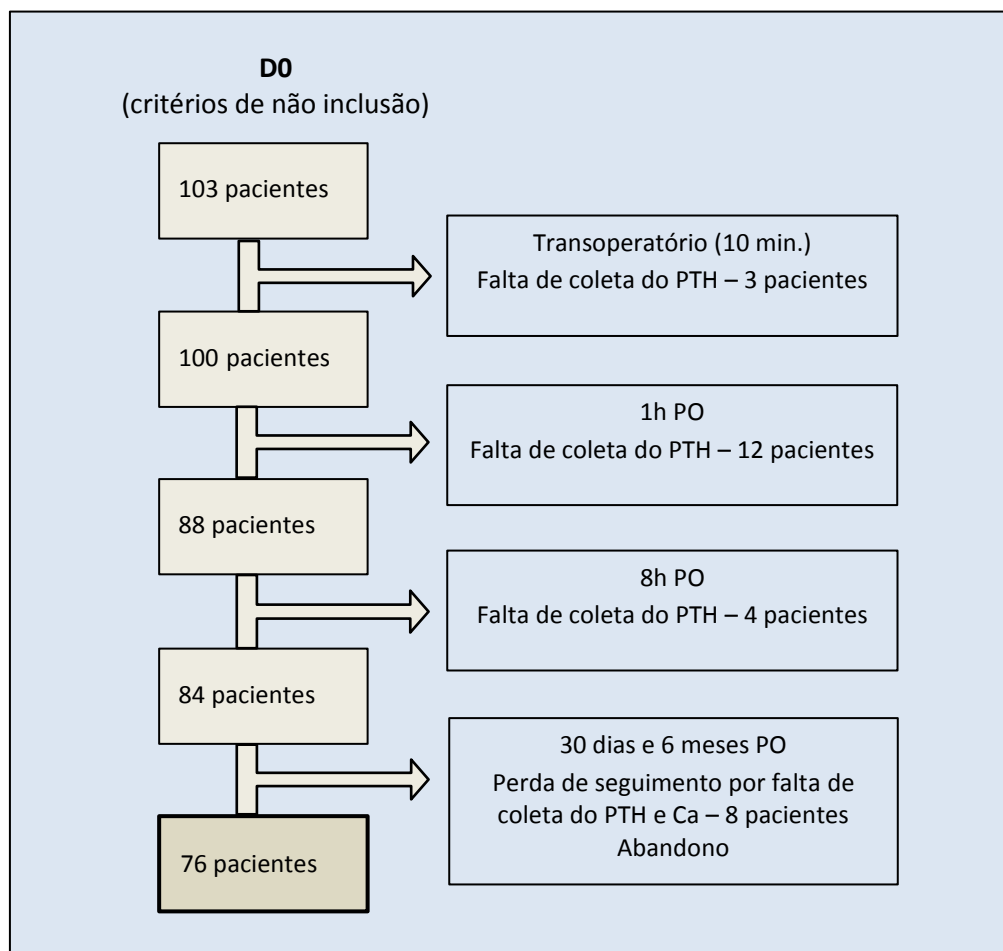
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Neste estudo, foi avaliada, prospectivamente, uma coorte de pacientes submetidos à TT ou totalização de tireoidectomia prévia, operados no Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, São Paulo, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMB (protocolo número 3998-2011) e todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Casuística

Cento e três pacientes foram submetidos à TT ou totalização de tireoidectomia prévia entre março de 2013 e abril de 2014 no HC-FMB. Os pacientes foram acompanhados após a cirurgia nos serviços de Endocrinologia e Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço por, no mínimo, seis meses. Não foram incluídos na amostra os pacientes com: insuficiência renal (*clearance* de creatinina inferior a 60 mL/min.); doença da paratireoide, incluindo aqueles com hiperparatireoidismo primário, apresentando níveis pré-operatórios de Ca superiores a 10,2 mg/dL e PTH acima de 67 pg/mL; diagnóstico de deficiência de vitamina D e uso de medicamentos que sabidamente alterassem as concentrações séricas de Ca; perda do seguimento e aqueles que não apresentassem todas as dosagens bioquímicas (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma para inclusão dos pacientes no estudo

Assim, setenta e seis pacientes foram elegíveis para o estudo, número que se encontrava de acordo com o tamanho amostral estimado inicialmente, que foi de 72 pacientes. Para esse cálculo, considerou-se, em estudo piloto com 30 pacientes, a variável Ca, para a qual se estabeleceu uma diferença mínima a ser detectada de 0,30 mg/dL, com desvio padrão comum aos grupos de 0,40 mg/dL, associados a um nível de 5% de significância e poder de 80% para o teste estatístico. A partir de conhecimento prévio de equilíbrio de ocorrência na população de estudo da prevalência do distúrbio e, que na ocorrência deste, há predominância de 2 para 1 em favor do hipoparatireoidismo temporário em relação ao permanente, chegou-se, por proporcionalidade, aos seguintes números mínimos: 36 pacientes sem hipoparatireoidismo, 24 com hipoparatireoidismo temporário e 12 com hipoparatireoidismo permanente (COCHRAN, 1977).

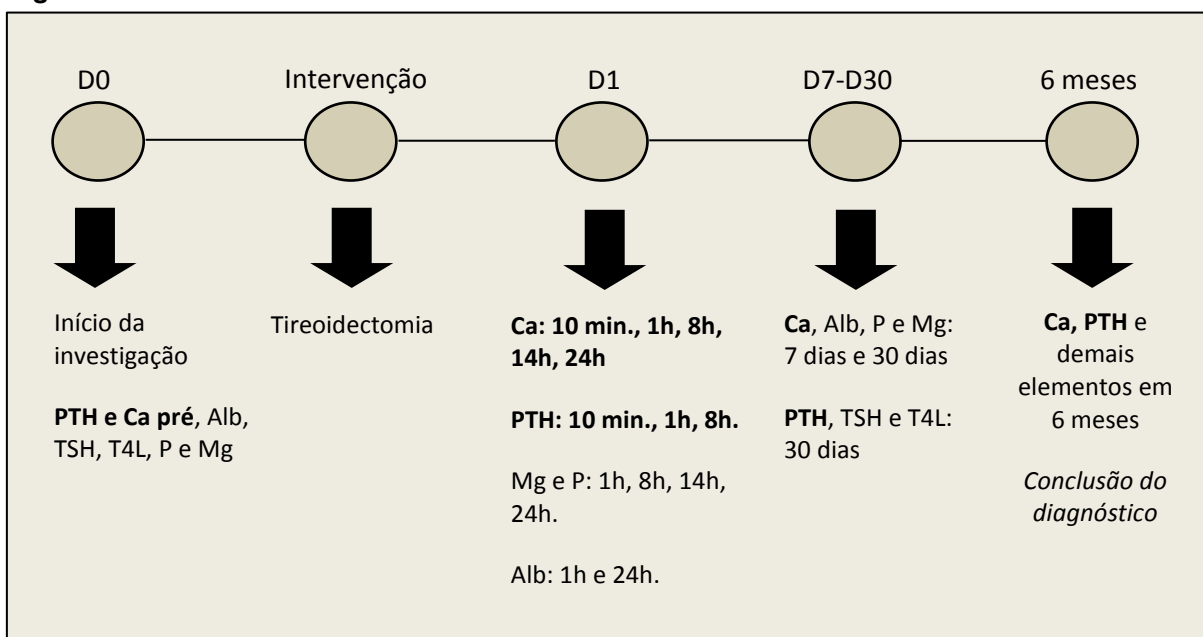
4.3 Delineamento do estudo

Os pacientes foram submetidos à coleta de sangue para dosagem laboratorial de Ca, PTH, albumina (Alb), hormônio estimulador da tireoide (TSH), tiroxina livre (T4L), fósforo (P) e magnésio (Mg) séricos antes da cirurgia. Adicionalmente, foram realizadas novas dosagens de PTH, 10 min. após a extirpação glandular [transoperatório (trans)], 1 e 8h após a cirurgia, e de Ca no trans, e com 1, 8, 14 e 24h de pós-operatório. O Ca total foi corrigido para o nível sérico da Alb pela fórmula: $\text{Ca corrigido} = \text{Ca total medido} + [(4 - \text{Alb}) \times 0,8]$ (PAYNE; CARVER; MORGAN, 1979). Para tanto, foram realizadas dosagens de Alb em 1 e 24h de pós-operatório. O P e o Mg foram dosados em 1, 8, 14 e 24h após a cirurgia (Figura 2).

Posteriormente, os pacientes foram reavaliados com 7 e 30 dias e com 6 meses, com novas dosagens de Ca, PTH, Alb, P e Mg, classificando-os como os grupos SH (sem hipoparatiroidismo), HT (com hipoparatiroidismo temporário) ou HP (com hipoparatiroidismo permanente) (Figura 2).

Para o diagnóstico de hipoparatiroidismo foi considerado a presença de dosagem de PTH inferior a 11 pg/mL, com hipocalcemia (Ca menor que 8,4 mg/dL), além da necessidade de suplementação crônica com Ca e vitamina D. O hipoparatiroidismo foi classificado como HT, quando essas condições ocorreram por período entre 7 dias e 6 meses após a tireoidectomia, e como HP, quando permaneceram por tempo igual ou superior a 6 meses (ASARI et al., 2008). Dosagens de TSH e T4L foram realizadas em 30 dias e 6 meses. Os pacientes também foram avaliados com relação às características clínico-patológicas, tais como idade, sexo, etnia, diagnóstico (benigno ou maligno), laudo do anatomopatológico, laudo da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e dissecação do nível VI.

Figura 2 - Delineamento do estudo



4.4 Técnica cirúrgica

Os pacientes foram submetidos à cirurgia sob anestesia geral. As tireoidectomias foram realizadas pela mesma equipe de cirurgia de cabeça e pescoço, com experiência nesse tipo de cirurgia, segundo a mesma técnica, sendo os ramos da artéria tireóidea inferior ligados e seccionados, após identificação e dissecação cuidadosa do nervo laríngeo recorrente e das paratireoides. O pedículo superior foi também ligado cuidadosamente, separando a artéria e a veia tireóidea superior com cautela, para preservação do ramo externo do nervo laríngeo superior (ADAMS; DOHERTY, 2009).

Após a cirurgia, foi determinada uma permanência hospitalar mínima de 72h após a cirurgia. Os critérios para alta foram os seguintes: ausência de complicações nas vias aéreas ou na ferida cirúrgica, sinais vitais estáveis, aceitação do paciente tanto da dieta quanto da movimentação para higiene e calcemia dentro da faixa de referência (MAROHN; LACIVITA, 1995).

4.5 Dosagens bioquímicas e hormonais séricas

Todas as dosagens séricas foram realizadas no Laboratório Clínico do HC-FMB. Os exames bioquímicos foram realizados pelo método de química seca, em equipamento de automação em bioquímica (Sistema Químico Vitros 950; marca Johnson & Johnson; ROCHESTER, NY, EUA). Os valores de referência utilizados para o Ca, P, Mg e Alb foram de 8,4-10,2 mg/dL, 2,5 – 4,5 mg/dL, 1,58 – 2,55 mg/dL e 3,5-4,5 g/dL, respectivamente.

Para as dosagens de PTH, TSH e T4L foram utilizados imunoensaio quimioluminescente por micropartículas (CMIA), para a determinação quantitativa dos hormônios intactos em soro (Sistema Architect; marca Abbott; EUA). Os valores de referência utilizados foram de 11 pg/mL a 67 pg/mL, 0,4 a 4,0 mUI/mL e 0,8 a 1,9 ng/dL, respectivamente.

4.6 Análise estatística

Os resultados pós-operatórios foram comparados com os pré-operatórios e analisados na dependência do tempo. Avaliações intra e entre os grupos foram realizadas com o intuito de determinar a associação entre as concentrações absolutas de Ca, PTH, TSH e T4L e da variação percentual de Ca e PTH nas primeiras 24h PO, com a ocorrência de HT ou HP. Para a avaliação da associação entre os grupos de estudo com as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de associação de *Goodman* envolvendo contrastes entre e dentro de populações binomiais (GOODMAN, 1965; ZAR, 2010). Para as variáveis numéricas, foi utilizada a técnica de análise de variância para o modelo com um fator (ZAR, 2010). Para a avaliação da associação entre os grupos de estudo e as variáveis numéricas com o tempo, foi utilizado a técnica de análise de variância multivariada para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes, complementada com o teste de comparações múltiplas de Bonferroni (JOHNSON; WICHERN, 2007). Para avaliação da variação percentual das variáveis Ca e PTH; e numérica de PTH e TSH, no tempo, foi utilizada a técnica da análise de variância não-paramétrica para modelo de medidas repetidas em grupos independentes, complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn (ZAR, 2010). O Risco Relativo (RR) foi calculado

para as variáveis de estudo com associação estatística significativa, e, por isso, foi determinado o risco da variável sexo e da variação percentual negativa de Ca e PTH. Para isso, transformamos as variáveis numéricas contínuas em classe de valores que apresentaram uma redução sequencial, partindo de menos 5% até maior que 20% para cálcio e de 25% a maior que 90% para PTH. Foram ainda determinados a curva ROC, a área sob a curva (ASC), a especificidade e a sensibilidade, VPP, VPN e acurácia das variáveis PTH, Ca, Mg e P. Para tanto, foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 14. O nível de significância adotado foi 5%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Dos 76 pacientes avaliados, 40 (52,6%) foram incluídos no grupo SH, 24 (31,6%) no HT e 12 (15,8%) no HP (Figura 3). A cor branca e o sexo feminino foram mais frequentes nos três grupos (SH: 85%; HT: 91,7%; HP: 100%; $p<0,05$), sendo que este último apresentou maior risco para HP [RR= 1,14 (IC 95%:1,04-1,25)]. Diferentemente do grupo HP, nos grupos SH e HT houve uma menor prevalência de dissecação do nível VI e de totalização da tireoidectomia ($p<0,05$), entretanto não houve diferença estatística dentro do desfecho ($p>0,05$) (Tabela 1). Não foram observadas outras diferenças clínico-patológicas dentro de cada grupo ou entre os grupos.

Figura 3 - Frequência de hipoparatiroidismo, em 76 pacientes submetidos à tireoidectomia

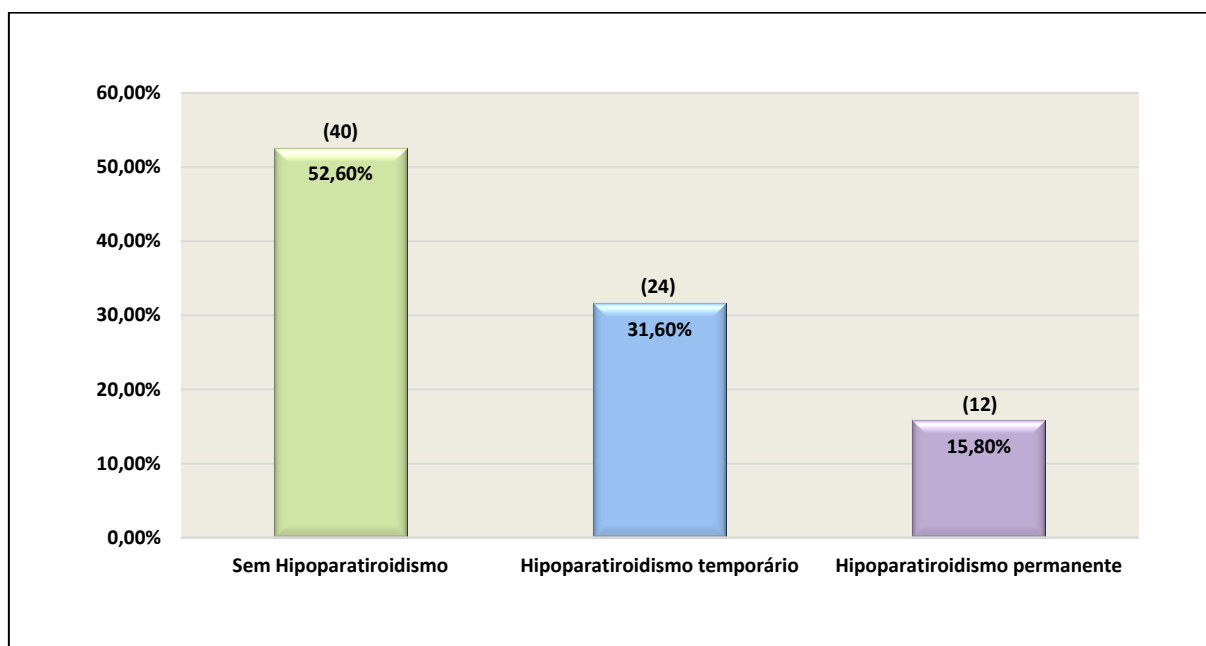


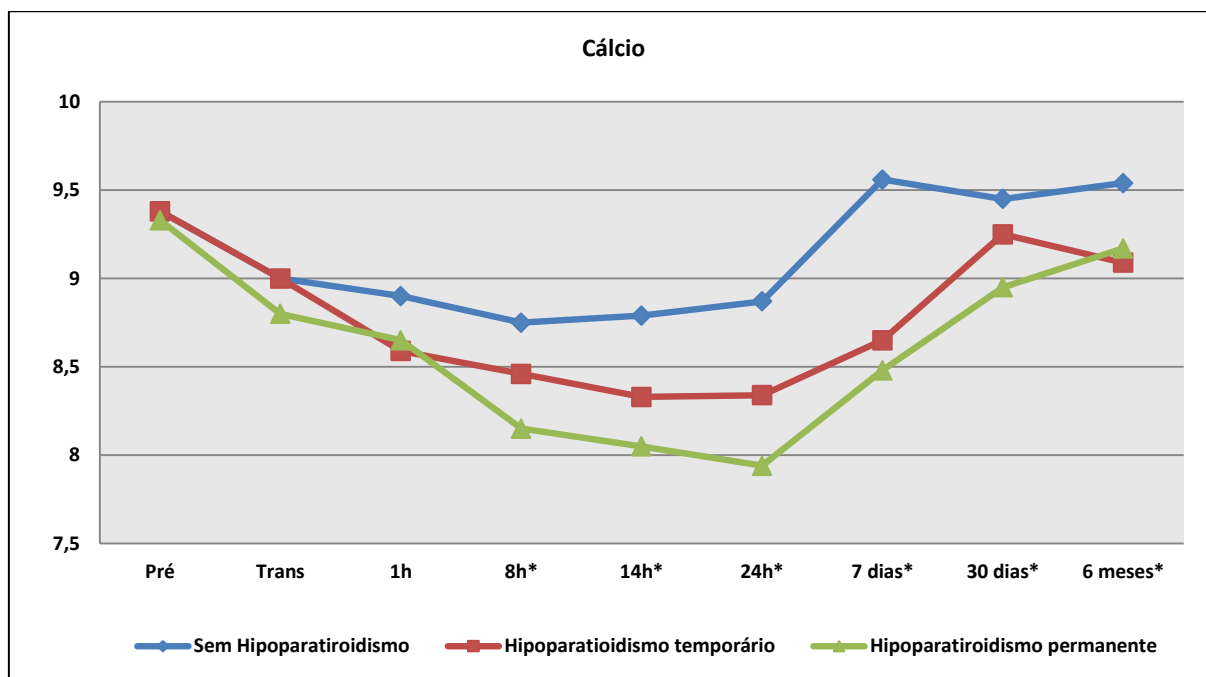
Tabela 1 - Características clínico-patológicas de 76 pacientes submetidos à tireoidectomia, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico

	Hipoparatiroidismo		
	Sem 40 (52,6%)	Temporário 24 (31,6%)	Permanente 12 (15,8%)
Idade (anos)*	49,8 ± 12,0	54,3 ± 10,5	53,2 ± 18,4
Sexo n (%)**			
Feminino	34 (85,0) ^{ab}	22 (91,7) ^{abB}	12 (100,0) ^{ab}
Masculino	6 (15,0) ^{ba}	2 (8,3) ^{baA}	0 (0,0) ^{aA}
Etnia n (%)**			
Branco	37 (92,5) ^{ab}	24 (100,0) ^{ab}	12 (100,0) ^{ab}
Negro	3 (7,5) ^{aA}	0 (0,0) ^{aA}	0 (0,0) ^{aA}
Função Tireoidiana inicial			
T4L (ng/dL)*	1,14 (0,26)	1,38 (0,84)	1,22 (0,31)
TSH (mUI/mL)***	1,12 (0,00;29,65)	1,52 (0,14;5,37)	1,22 (0,15;100,0)
PAAF† n (%)			
6	8 (25,0)	2 (9,5)	4 (36,3)
5	6 (18,8)	8 (38,1)	3 (27,3)
4	2 (6,3)	1 (4,8)	0 (0,0)
3	7 (21,9)	2 (9,5)	0 (0,0)
2	9 (28,1)	7 (33,3)	3 (27,3)
1	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (9,1)
Tipo cirurgia n (%)**			
Total	30 (75,0) ^{ab}	21 (87,5) ^{ab}	9 (75,0) ^{aA}
Totalização	10 (25,0) ^{aA}	3 (12,5) ^{aA}	3 (25,0) ^{aA}
Dissecção nível VI n (%)**			
Não	34 (85,0) ^{ab}	21 (87,5) ^{ab}	8 (66,7) ^{aA}
Sim	6 (15,0) ^{aA}	3 (12,5) ^{aA}	4 (33,3) ^{aA}
Laudo histopatológico n (%)			
Bócio colóide	13 (32,5)	10 (41,7)	5 (41,7)
CA Papilífero	22 (55,0)	10 (41,7)	6 (50,0)
CA Folicular	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)
CA Medular	0 (0,0)	1 (4,2)	0 (0,0)
T Hashimoto	1 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
T Hashimoto fibrosa	0 (0,0)	2 (8,3)	0 (0,0)
Graves	1 (2,5)	0 (0,0)	1 (8,3)
Tu Cel. de Hurthle	2 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diagnóstico final n (%)**			
Benigno	16 (40,0)	11 (45,8)	6 (50,0)
Maligno	24 (60,0)	13 (54,2)	6 (50,0)

* Média (desvio padrão), análise de variância para o modelo com um fator (ANOVA); ** (teste de associação de Goodman; *** mediana (valor mínimo; valor máximo), teste de Kruskal Wallis; † classificação de Bethesda. **Letras maiúsculas**= comparação de categoria de resposta dentro do desfecho (↓). **Letras minúsculas**= comparação de desfecho fixada a categoria de resposta (→). **Letras diferentes**= $p < 0,05$. **CA**= carcinoma; **Cel.**= células; **mUI/mL**= mili-unidades internacionais por mililitro; **n**= número; **ng/dL**= nanogramas por decilitro; **PAAF**= Punção Aspirativa por Agulha Fina; **T**= tireoide; **T4L**= tiroxina livre; **TSH**= hormônio estimulador da tireoide; **Tu**= tumor.

As concentrações séricas pós-operatórias médias de Ca mostraram curvas descendentes nos três grupos, mais acentuada no HP do que no HT e SH ($p < 0,05$) (Figura 4). Além disso, levando-se em conta o valor basal e o tempo, foi observada queda estatisticamente significativa para os grupos a partir das 8h ($p < 0,05$). O menor valor, em média, para todos os grupos foi encontrado nas primeiras 24h do pós-operatório com tendência a recuperação a partir de então, principalmente para os grupos SH e HT (Tabela 2).

Figura 4 - Concentrações séricas médias de cálcio, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico, e os momentos da avaliação



*($p < 0,05$)

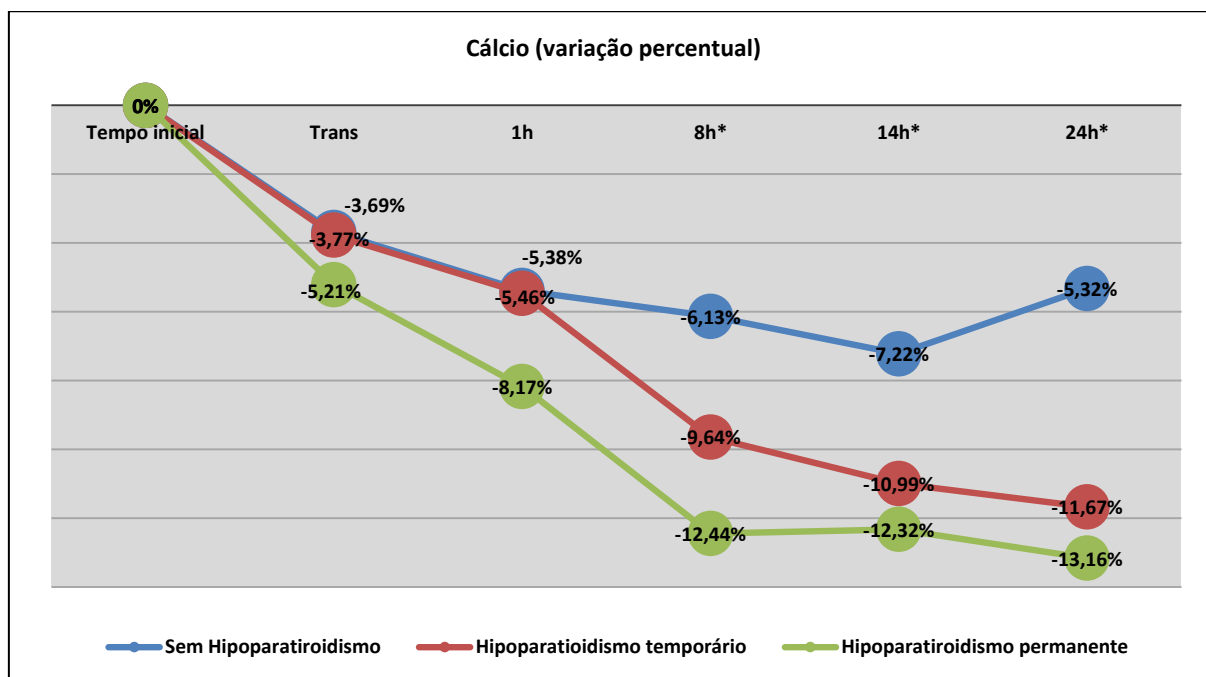
Tabela 2 - Concentrações séricas de cálcio*, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

Hipoparatiroidismo	Cálcio (mg/dL; momentos)									p^*
	Pré-operatório	Transoperatório	1h	8h	14h	24h	7 dias	30 dias	6 meses	
Sem	9,38 (0,54) ^B	9,00 (0,61) ^A	8,90 (0,55) ^A	8,75 (0,53) ^{ba}	8,79 (0,64) ^{ba}	8,87 (0,54) ^{Ca}	9,56 (0,65) ^{BB}	9,45 (0,53) ^{BAB}	9,54 (0,52) ^{BAB}	$p < 0,01$
Temporário	9,38 (0,36) ^C	9,00 (0,55) ^{BC}	8,59 (0,61) ^{AB}	8,46 (0,64) ^{baA}	8,33 (0,66) ^{ba}	8,34 (0,67) ^{ba}	8,65 (0,79) ^{aAB}	9,25 (0,44) ^{abC}	9,09 (0,60) ^{BC}	$p < 0,01$
Permanente	9,33 (0,49) ^D	8,80 (0,61) ^{BCD}	8,65 (0,70) ^{ABCD}	8,15 (0,56) ^{aAB}	8,05 (0,59) ^{ba}	7,94 (0,46) ^{AA}	8,48 (0,68) ^{aABC}	8,95 (0,51) ^{aCD}	9,17 (0,67) ^{aCD}	$p < 0,01$
p^*	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

* Média (desvio padrão), análise de variância para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes (MANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Bonferroni. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

A variação percentual negativa do Ca, quando comparada ao basal, também apresentou curvas semelhantes às dos valores absolutos, com diferenças significantes para comparações intergrupos e intragrupos em 8, 14 e 24h ($p < 0,01$; Tabela 3; Figura 5).

Figura 5 - Variação percentual do cálcio, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação



*($p < 0,05$)

Tabela 3 - Variação percentual do cálcio*, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

Hipoparatiroidismo	Cálcio [Variação percentual (%); momentos]					p^*
	Transoperatório	1h	8h	14h	24h	
Sem	-3,69% (-22,02; 11,70) ^B	-5,38% (-21,10; 11,70) ^{AB}	-6,13% (-25,69; 8,33) ^{BA}	-7,22% (-21,90; 24,71) ^{BA}	-5,32% (-21,90; 13,79) ^{BAB}	$p < 0,05$
Temporário	-3,77% (-14,56; 12,63) ^B	-5,46% (-28,57; 2,20) ^{AB}	-9,64% (-29,56; -5,49) ^{bbA}	-10,99% (-27,55; -6,77) ^{aA}	-11,67% (-27,18; -7,61) ^{aA}	$p < 0,05$
Permanente	-5,21% (-20,62; 1,62) ^B	-8,17% (-20,62; 5,21) ^{AB}	-12,44% (-21,88; -6,02) ^{aA}	-12,32% (-24,21; -2,41) ^{aA}	-13,16% (-25,51; -5,75) ^{aA}	$p < 0,05$
p^*	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	

* Mediana (valor mínimo; máximo); análise de variância não-paramétrica (NPMANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

Estratificando-se a redução do Ca sérico em grupos percentuais, observou-se que, para uma diminuição, em 24h, entre 10 e 20% em relação ao valor absoluto basal, houve maior risco de HT [RR=2,00 (IC 95%:1,05-3,18)]. Quando a redução foi acima de 20%, houve maior risco para HP [RR=3,89 (IC 95%:1,42-7,47)] (Tabela 4).

Tabela 4 - Redução percentual do cálcio e do paratormônio (PTH) dentro de 24h após a tireoidectomia, em relação ao momento pré-operatório, e risco de hipoparatiroidismo temporário (HT) e permanente (HP)

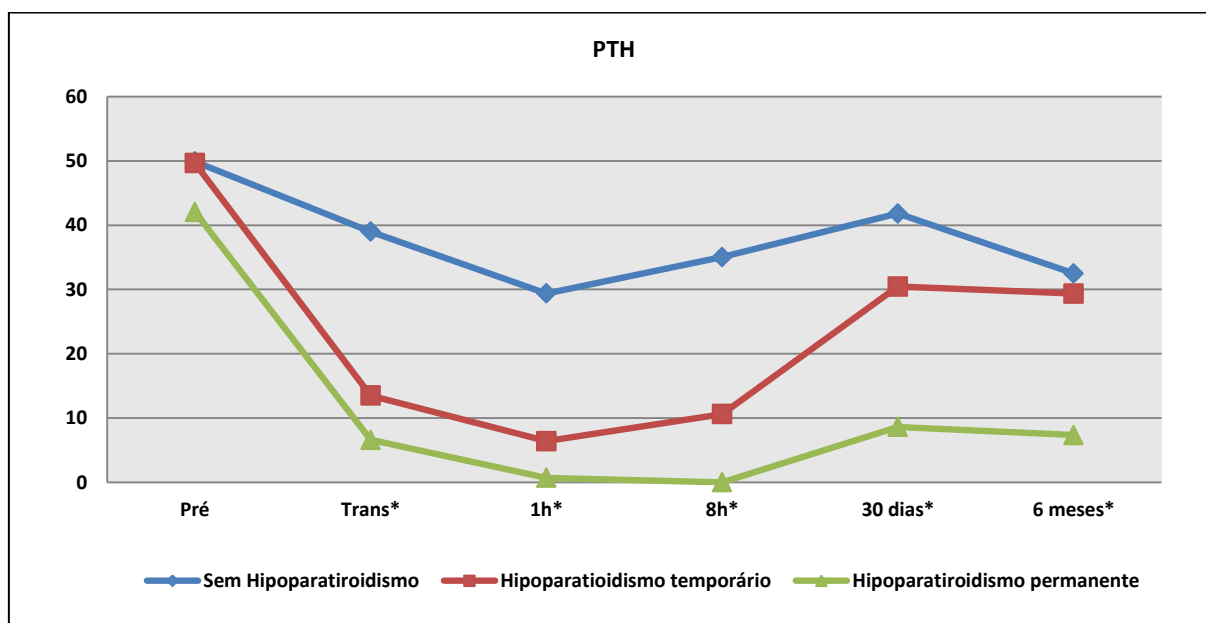
		Hipoparatiroidismo			
		Temporário		Permanente	
		RR	IC	RR	IC
Ca 24h	<5%	0,76	0,27-1,32	0,00	†
	5 a 10%	0,46	0,18-0,91	0,77	0,23-1,92
	10 a 15%	2,00	1,05-3,18	2,42	0,86-5,11
	15 a 20%	2,00	1,05-3,18	1,62	0,51-3,43
	>20%	1,06	0,32-1,71	3,89	1,42-7,47
PTH Trans	25 a 50%	0,43	0,14-0,85	0,60	0,14-1,54
	50 a 75%	1,06	0,40-1,74	1,49	0,39-3,08
	75 a 90%	2,24	1,16-3,42	1,70	0,45-3,44
	>90%	1,82	0,94-2,93	3,16	1,18-6,86
PTH 1h	25 a 50%	0,69	0,24-1,22	0,00	†
	50 a 75%	0,58	0,20-1,07	0,37	0,05-1,09
	75 a 90%	2,24	1,16-3,42	0,00	†
	>90%	1,73	0,91-3,03	22,40	3,07-160,14
PTH 8h	25 a 50%	0,84	0,30-1,43	0,00	†
	50 a 75%	0,60	0,17-1,08	0,60	0,09-1,48
	75 a 90%	3,07	1,82-4,57	1,06	0,16-2,25
	>90%	1,40	0,71-2,36	14,00	3,35-55,98

* Risco Relativo (RR) calculado a partir de grupos percentuais com intervalo de confiança (IC) de 95%.

† Casas inválidas.

Com relação ao PTH, este apresentou redução significativa dos valores absolutos ($p<0,05$) já a partir do transoperatório, maior para grupo HP, seguido do HT e do SH (HP>HT>SH). O menor valor, em média, para todos os grupos, foi encontrado com 1h de pós-operatório, com tendência a recuperação a partir de então, maior para os grupos SH e com HT (Figura 6; Tabela 5).

Figura 6 - Concentrações séricas de paratormônio (PTH), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação



*($p<0,05$)

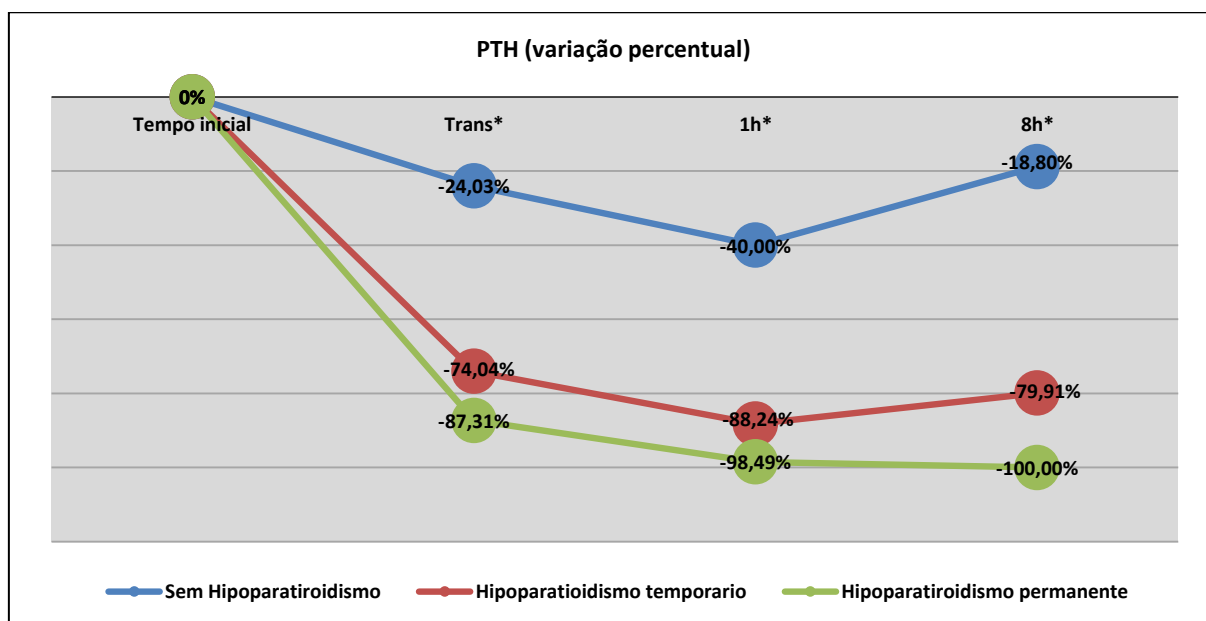
Tabela 5 - Concentrações séricas de paratormônio (PTH)*, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

Hipoparatiroidismo	Paratormônio (pg/mL; momentos)						p*
	Pré-operatório	Transoperatório	1h	8h	30 dias	6 meses	
Sem	49,90 (12,30;97,20) ^C	39,00 (0,00;104,50) ^{AB}	29,38 (0,00;74,80) ^{BA}	35,05 (0,00;87,00) ^{CAB}	41,80 (0,00;126,40) ^{BC}	32,50 (10,40;72,40) ^{AB}	p<0,01
Temporário	49,65 (28,90;91,90) ^B	13,50 (0,00;84,80) ^{AA}	6,40 (0,00;53,50) ^{AA}	10,61 (0,00;85,50) ^{BA}	30,45 (0,33;229,70) ^{BB}	29,35 (12,00;165,10) ^{BB}	p<0,01
Permanente	42,05 (7,18;86,50) ^B	6,61 (0,00;62,00) ^{AA}	0,70 (0,00;15,60) ^{AA}	0,00 (0,00;21,00) ^{AA}	8,61 (0,00;2710) ^{AB}	7,35 (0,00;18,30) ^{AA}	p<0,01
p*	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

* Mediana (valor mínimo; máximo); análise de variância não-paramétrica (NPMANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

A queda percentual do PTH também foi maior para o grupo HP (HP>HT>SH), significante trans, com 1h e 8h de pós-operatório (p<0,01). Nas primeiras 8h, a média percentual de queda chegou a 100% do valor basal para os pacientes com HP (p<0,01; Figura 7; Tabela 6).

Figura 7 - Variação percentual do paratormônio (PTH)*, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação



*(p<0,05)

Tabela 6 - Variação percentual do paratormônio (PTH)*, em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

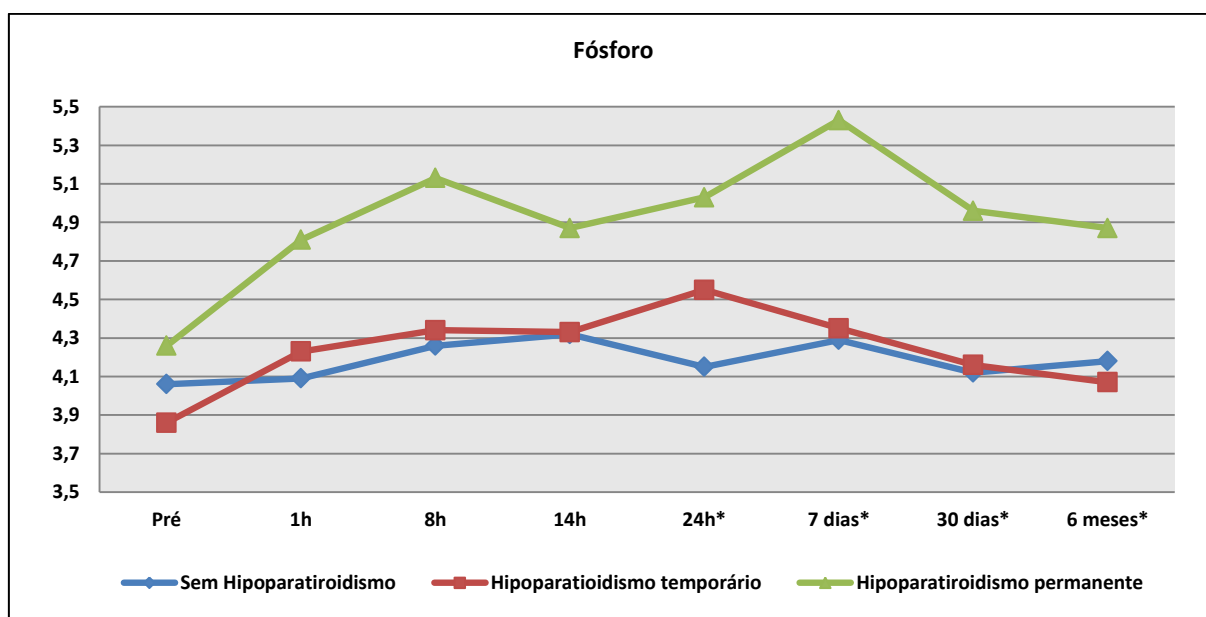
Hipoparatiroidismo	PTH (variação percentual; momentos)			p*
	Transoperatório	1h	8h	
Sem	-24,03% (-100,00;227,64) ^{bb}	-40,00 (-100,00;71,80) ^{ba}	-18,80% (-100,00;122,76) ^{bb}	<i>p</i> <0,05
Temporário	-74,04% (-100,00;81,58) ^a	-88,24% (-100,00;3,93) ^a	-79,91% (-100,00;-1,07) ^a	<i>p</i> >0,05
Permanente	-87,31% (-100,00;-8,82) ^{ab}	-98,49% (-100,00;-66,95) ^{ab}	-100,00% (-100,00;-55,30) ^{aa}	<i>p</i> <0,05
p*	<i>p</i> <0,01	<i>p</i> <0,01	<i>p</i> <0,01	

* Mediana (valor mínimo; máximo); análise de variância não-paramétrica (NPMANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Dunn. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

Estratificando-se a redução do PTH em grupos percentuais, a queda do hormônio maior que 75% associou-se a maior risco de HT [RR=2,24 (IC 95%:1,16-3,42), durante a cirurgia; RR=2,24 (IC 95%:1,16-3,42), com 1h; e RR=3,07 (IC 95%:1,82-4,57), com 8h]. Todavia, quando a redução foi maior que 90%, aumentou o risco para HP [RR=3,16(IC 95%:1,18-6,86), durante a cirurgia; RR=22,40 (IC 95%:3,07-160,14), com 1h; e RR=14,00 (IC 95%:3,35-55,98), com 8h PO] (Tabela 4).

Para o elemento P, houve um aumento gradual dos valores absolutos (HP>HT>SH) no decorrer do tempo, significante a partir das 24h (*p*<0,05), e ainda maior para o grupo HP quando comparado aos pacientes com HT ou SH (*p*<0,05) (Figura 8, Tabela 7).

Figura 8 - Concentrações séricas do fósforo (P), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação



*(*p*<0,05)

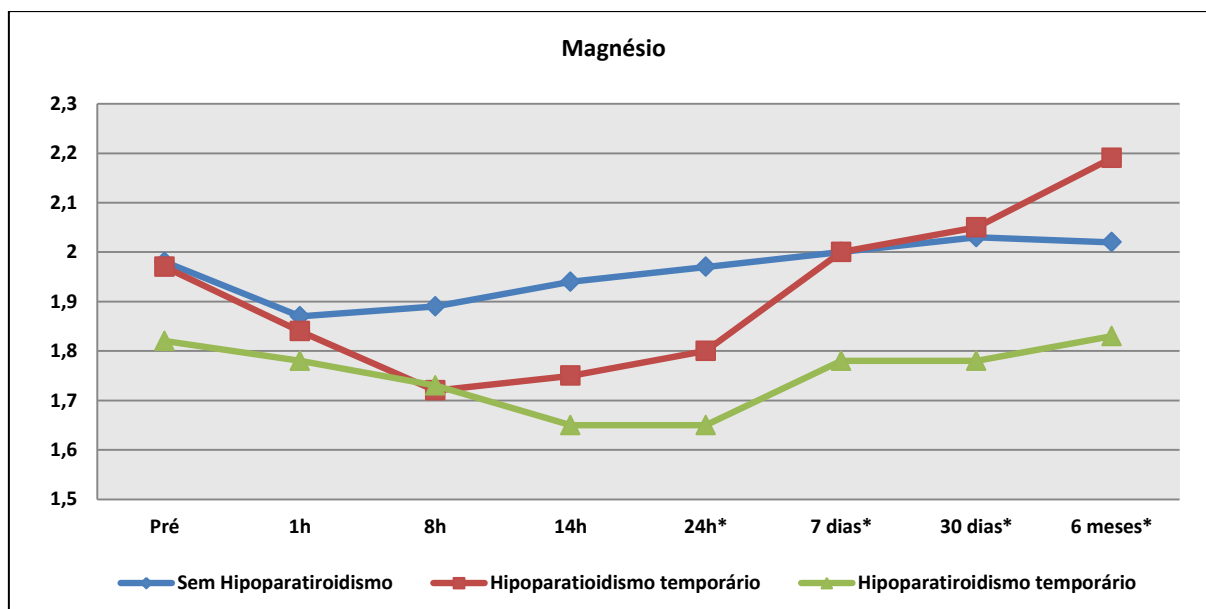
Tabela 7 - Concentrações séricas do fósforo (P) em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

Hipoparatiroidismo	Fósforo								p*
	Pré	1h	8h	14h	24h	7 dias	30 dias	6 meses	
Sem	4,06 (0,45) ^A	4,09 (0,87) ^A	4,26 (0,85)	4,32 (0,68)	4,15 (0,62) ^a	4,29 (0,52) ^a	4,12 (0,50) ^a	4,18 (0,57) ^a	p>0,05
Temporário	3,86 (0,64) ^A	4,23 (0,94) ^{AB}	4,34 (0,80) ^{AB}	4,33 (1,04) ^{AB}	4,55 (0,99) ^{abB}	4,35 (0,73) ^{aAB}	4,16 (0,56) ^{aAB}	4,07 (0,59) ^{aAB}	p<0,05
Permanente	4,26 (0,54) ^A	4,81 (1,06) ^{AB}	5,13 (0,83) ^{AB}	4,87 (0,95) ^{AB}	5,03 (0,82) ^{bAB}	5,43 (0,87) ^{bB}	4,96 (0,64) ^{bAB}	4,87 (0,90) ^{bAB}	p<0,05
p*	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

* Média (desvio padrão), análise de variância para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes (MANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Bonferroni. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

As concentrações séricas pós-operatórias médias de Mg mostraram curvas descendentes nos três grupos, mais acentuada no HP do que no HT e SH. Houve uma tendência à recuperação dos valores em todos os grupos a partir das 14h, entretanto observa-se uma diferença estatística entre os grupos a partir das 24h, com valores menores para o grupo com HP quando comparados aos grupos com HT e SH ($p<0,05$) (Figura 9, Tabela 8).

Figura 9 - Concentrações séricas médias do magnésio (Mg), de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação



*($p<0,05$)

Tabela 8 - Concentrações séricas do magnésio (Mg) em relação ao momento pré-operatório, de acordo com a presença ou não de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico e os momentos da avaliação

Hipoparatiroidismo	Magnésio								p*
	Pré	1h	8h	14h	24h	7 dias	30 dias	6 meses	
Sem	1,98 (0,16) ^{BC}	1,87 (0,19) ^A	1,89 (0,20) ^{AB}	1,94 (0,20) ^{ABC}	1,97 (0,23) ^{BC}	2,00 (0,23) ^{BC}	2,03 (0,23) ^{BC}	2,02 (0,20) ^{ABC}	p<0,01
Temporário	1,97 (0,18) ^{BCDE}	1,84 (0,19) ^{ABCD}	1,72 (0,19) ^{BA}	1,75 (0,19) ^{AB}	1,80 (0,22) ^{ABC}	2,00 (0,29) ^{BC}	2,05 (0,21) ^{BDE}	2,19 (0,63) ^{BE}	p<0,01
Permanente	1,82(0,15) ^A	1,78 (0,19)	1,73 (0,22) ^A	1,65 (0,15) ^A	1,65 (0,19) ^A	1,78 (0,23) ^A	1,78 (0,17) ^A	1,83 (0,17) ^A	p>0,05
p*	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	

* Média (desvio padrão), análise de variância para o modelo de medidas repetidas em grupos independentes (MANOVA), complementada com o teste de comparações múltiplas de Bonferroni. **Letras maiúsculas**= comparação de momentos da avaliação dentro do desfecho (→). **Letras minúsculas**= comparação de desfechos fixados ao momento da avaliação (↓). **Letras diferentes**= significância estatística.

Para a obtenção de níveis de corte que pudessem prever o hipoparatiroidismo pós-operatório, foram traçadas curvas ROC para Ca, PTH, P e Mg.

Embora não tenha sido evidenciada uma boa acurácia da curva ROC para Ca e HT, concentrações de Ca menores que **8,4 mg/dL** em 24h [(ASC: 0,74); Youden index J], apresentaram S de 77,50%, E de 59,25% e acurácia de 76,6% para prever o HT. Para uma queda maior que **6,12%** do Ca [(ASC: 0,72); Youden index J], observou-se S de 75%, E de 70%, VPP de 60%, VPN de 82,40% e acurácia de 71,9% (Figura 10; Tabela 9). Para predição de hipoparatiroidismo permanente, obtivemos uma melhor acurácia das curvas. Com isso observamos uma melhor acurácia (88,5%) em 24h, para os valores **≤8,4 mg/dL** do Ca absoluto (ASC: 0,92), com S, E, VPP e VPN respectivamente de 91,67%; 87,5%; 68,8% e 97,2%. Para o *slope* negativo do Ca (24h) (ASC: 0,87), o ponto de corte (Youden index J) foi de **≥7,78%** com S de 91,67%, E de 70%, VPP de 47,8%, VPN de 96,6% e acurácia de 75% (Figura 11; Tabela 10).

Concentrações de PTH menores que **15,6 pg/mL** em 1 hora [(ASC: 0,76); Youden index J], apresentaram S de 70,83%, E de 80%, VPP 68%, VPN 82% e acurácia de 78,1% para prever o HT. Também para HT, com queda do PTH maior que **62,31%** em 1 hora [(ASC: 0,79); Youden index J], observou-se S de 75%, E de 70%, VPP de 60%, VPN de 82,4% e acurácia de 72% (Tabela 9; Figura 10). Observamos uma melhor acurácia em 8h do PTH absoluto (ASC: 0,96) e predição de HP, para os valores **≤8,9 pg/mL** com S, E, VPP e VPN, respectivamente de 91,67%, 95%, 84,6%, 97,4% e acurácia de 94,2%. Para o *slope* negativo do PTH

(ASC: 0,95), o ponto de corte (Youden index J) para predição de HP foi de **≥78,8%** em 8h, com S de 91,7%, E de 95%, VPP de 84%, VPN de 97,4% e acurácia de 94,2%. O *slope* negativo do PTH em 1 hora para HP, também mostrou excelente acurácia (92,3%) para uma queda maior que **91,7%** (Tabela 10; Figura 11).

Quanto ao P, a curva ROC mostrou elevado grau de inadequacidade para HT ($p < 0,05$). Valores de **P ≥4,5 mg/dL** [(ASC: 0,82); Youden index J] em 8h apresentou S de 90,90%, E de 60,55%, VPP de 40%, VPN de 95,80% e acurácia de 67,3% (Tabela 10; Figura 14).

Quanto ao Mg, as curvas ROC apresentaram boa adequacidade para HT (Figura 13). Em 8h, para HT, o ponto de corte (Youden index J) foi de **≤1,8 mg/dL** (ASC: 0,78) com S de 90,48%, E de 63,16%, VPP de 57,6%, VPN de 92,3% e acurácia de 73% (Tabela 9). O ponto de corte (Youden index J) para o Mg e HP em 14h (ASC: 0,90) foi de **≤1,7 mg/dL** com S de 83,33%, E de 87,18%, VPP de 66,7%, VPN de 94,4% e acurácia de 86,3% (Tabela 10, Figura 13).

Para pacientes hipocalcêmicos (HT + HP), um Ca **≤8,4 mg/dL** em 24h (ASC: 0,80), apresentou uma S de 70%, E de 85%, VPP de 80,6%, VPN de 75,6% e acurácia de 77,6%. Uma queda percentual maior de **6,2%** do Ca em 24h (ASC: 0,77) apresentou S de 80,56%, E de 62,50%, VPP de 65,93% e acurácia de 71,1%. Para valores de PTH em 1h (ASC: 0,82) menores que **15,6 pg/mL**, observa-se uma S de 80,56%, E de 80%, VPP de 78,4%, VPN de 82,3% e acurácia de 80,3%. Uma queda percentual de **70,8%** do PTH em 1h (ASC: 0,84) para pacientes hipocalcêmicos, apresentou S de 77,78%, E de 82,5%, VPP de 80,02%, VPN de 80,46% e acurácia de 80,3%. Para uma queda maior que **35,67%** do PTH em 8h (0,84), aumenta-se a S para 83,3%; E de 60%, VPP de 65,24, VPN de 80% e acurácia de 71% (Tabela 11, Figura 12).

Para o P em 24h e pacientes hipocalcêmicos, o ponto de corte (Youden index J) foi de **≥4,5 mg/dL**, com S de 38,89%, E de 92,50%, VPP de 82,37%, VPN de 62,68% e acurácia de 65,8% (Tabela 11, Figura 14). Com relação ao Mg e hipocalcemia, o elemento prediz melhor hipocalcemia em 14h, com ponto de corte (Youden index J) de **≤1,8 mg/dL** (ASC: 0,83), evidenciando uma S de 82,35%, E de 74,36%, VPP de 74,32%, VPN de 82,37% e acurácia de 78,1% (Tabela 11, Figura 13).

Tabela 9 - Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH) e magnésio (Mg) para predição de hipoparatiroidismo temporário

Variável	ASC	EP ^a	95% IC ^b	p	Valor de Corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ACU (%)
Ca 14h	0,69	0,0712	0,565 - 0,802	0,0066	≤8,4	54,20	77,50	59,10	73,80	68,8
Ca 24h	0,74	0,0725	0,613 - 0,840	0,0010	≤8,4	62,50	85,00	71,40	79,10	76,6
Ca slope 14h	0,68	0,0755	0,553 - 0,793	0,0160	≥8,2%	75,00	60,00	52,90	80,00	65,6
Ca slope 24h	0,72	0,0723	0,590 - 0,822	0,0027	≥6,12%	75,00	70,00	60,00	82,40	71,9
PTH trans	0,69	0,0784	0,564 - 0,802	0,0142	≤24,2	66,67	85,00	72,70	81,00	78,1
PTH 1h	0,76	0,0698	0,635 - 0,856	0,0002	≤15,6	70,83	80,00	68,00	82,10	76,6
PTH 8h	0,69	0,0791	0,563 - 0,801	0,0157	≤21,8	62,50	87,50	75,00	80,00	78,1
PTH slope trans	0,73	0,0694	0,607 - 0,836	0,0008	≥65,09%	62,50	87,50	75,00	80,00	78,1
PTH slope 1h	0,79	0,0605	0,672 - 0,884	0,0001	≥62,31%	75,00	70,00	60,00	82,40	71,9
PTH slope 8h	0,78	0,0609	0,659 - 0,874	0,0001	≥35,67%	75,00	60,00	52,90	80,00	65,6
Mg 8h	0,78	0,0596	0,667 - 0,901	0,0001	≤1,8	90,48	63,16	57,60	92,30	72,9
Mg 14h	0,79	0,0565	0,682 - 0,904	0,0001	≤1,8	77,27	74,36	63,00	85,30	75,4
Mg 24h	0,70	0,0694	0,561 - 0,833	0,0046	≤1,8	66,67	75,00	55,19	82,96	71,3

^a DeLong, Delong e Clarke-Pearson (1988); ^b Binomial exact; **ASC**= área sob a curva; **EP**= erro padrão; **IC**= intervalo de confiança; **S**= sensibilidade; **E**= especificidade; **VPP**= valor preditivo positivo; **VPN**= valor preditivo negativo; **ACU**= acurácia; **h**= hora(s); **trans**= transoperatório; **Ca, Mg e P** em mg/dL; **PTH** em pg/mL.

Tabela 10 - Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH), fósforo (P) e magnésio (Mg) para e predição de hipoparatiroidismo permanente

Variável	ASC	EP ^a	95% IC ^b	p	Valor de Corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ACU (%)
Ca 8h	0,78	0,0774	0,635 - 0,881	0,0004	≤7,7	36,40	97,44	80,00	84,40	78,0
Ca 14h	0,80	0,0723	0,671 - 0,901	0,0001	≤8,4	83,33	67,50	47,10	88,60	75,0
Ca 24h	0,92	0,0395	0,806 - 0,975	0,0001	≤8,4	91,70	87,50	68,80	97,20	88,50
Ca slope 8h	0,73	0,0988	0,590 - 0,845	0,0193	≥8,5%	75,00	72,50	45,00	90,60	73,1
Ca slope 14h	0,75	0,0813	0,611 - 0,860	0,0021	≥9,0%	75,00	62,50	37,50	90,0	65,4
Ca slope 24h	0,87	0,0519	0,736 - 0,941	0,0001	≥7,78%	91,67	70,00	47,80	96,60	75,0
PTH trans	0,87	0,0782	0,751 - 0,949	0,0001	≤15,6	91,67	90,00	63,23	98,29	86,5
PTH 1h	0,93	0,0341	0,828 - 0,984	0,0001	≤5,00	91,67	92,50	78,6	97,4	92,3
PTH 8h	0,96	0,0256	0,866 - 0,995	0,0001	≤8,9	91,67	95,00	84,60	97,40	94,2
PTH slope trans	0,84	0,0717	0,709 - 0,925	0,0001	≥66,95%	75,00	90,00	69,20	92,3	86,5
PTH slope 1h	0,93	0,0367	0,820 - 0,981	0,0001	≥92,86%	91,67	92,50	78,60	97,4	92,3
PTH slope 8h	0,95	0,0285	0,854 - 0,992	0,0001	≥78,08%	91,70	95,00	84,60	97,4	94,2
Mg 8h	0,72	0,0918	0,544 - 0,904	0,0149	≤1,7	60,00	76,32	40,00	87,9	72,9
Mg 14h	0,90	0,0445	0,811 - 0,986	0,0001	≤1,7	83,33	87,18	66,70	94,40	86,3
Mg 24h	0,88	0,0544	0,768 - 0,982	0,0001	≤1,7	83,33	85,00	51,03	96,45	84,2
P 1h	0,72	0,0854	0,550 - 0,885	0,0107	≥4,5	63,64	71,79	29,74	91,32	66,0
P 8h	0,82	0,0740	0,672 - 0,962	0,0001	≥4,5	90,90	60,50	40,00	95,80	67,3
P 24h	0,80	0,0794	0,668 - 0,900	0,0001	≥4,5	75,00	77,50	38,48	94,29	73,1

^a DeLong, Delong e Clarke-Pearson (1988); ^b Binomial exact; **ASC**= área sob a curva; **EP**= erro padrão; **IC**= intervalo de confiança; **S**= sensibilidade; **E**= especificidade; **VPP**= valor preditivo positivo; **VPN**= valor preditivo negativo; **ACU**= acurácia; **h**= hora(s); **trans**= transoperatório; **Ca, Mg e P** em mg/dL; **PTH** em pg/mL.

Tabela 11 - Dados referentes à curva ROC de cálcio (Ca), paratormônio (PTH), fósforo (P) e magnésio (Mg) para a predição de hipocalcemia (hipoparatiroidismo temporário e permanente)

Variável	ASC	EP ^a	95% IC ^b	p	Valor de Corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	ACU (%)
Ca 8h	0,68	0,0627	0,564 - 0,786	0,0036	≤8,9	82,90	46,20	58,00	75,00	63,5
Ca 14h	0,73	0,0582	0,616 - 0,826	0,0001	≤8,5	72,22	67,50	66,69	72,94	67,1
Ca 24h	0,80	0,0546	0,690 - 0,881	0,0001	≤8,4	70,00	85,00	80,60	75,60	77,6
Ca slope 8h	0,68	0,0633	0,561 - 0,780	0,0050	≥6,1%	77,78	52,50	59,60	72,39	63,2
Ca slope 14h	0,71	0,0615	0,589 - 0,804	0,0009	≥6,2%	80,56	42,50	55,80	70,81	59,2
Ca slope 24h	0,77	0,0572	0,653 - 0,854	0,0001	≥6,12%	80,56	62,50	65,93	78,10	71,1
PTH trans	0,75	0,0624	0,640 - 0,844	0,0001	≤24,2	75,00	85,00	81,83	79,04	80,3
PTH 1h	0,82	0,0537	0,711 - 0,896	0,0001	≤15,6	80,56	80,00	78,40	82,03	80,3
PTH 8h	0,78	0,0595	0,671 - 0,868	0,0001	≤21,8	75,00	95,00	93,10	80,90	85,5
PTH slope trans	0,77	0,0564	0,657 - 0,857	0,0001	≥66,95%	63,89	90,00	85,20	73,50	77,6
PTH slope 1h	0,84	0,0482	0,735 - 0,912	0,0001	≥70,8%	77,78	82,50	80,02	80,46	80,3
PTH slope 8h	0,84	0,0472	0,735 - 0,912	0,0001	≥35,67%	83,33	60,00	65,24	80,00	71,1
Mg 8h	0,77	0,0564	0,647 - 0,858	0,0001	≤1,8	83,87	63,16	65,00	82,80	72,5
Mg 14h	0,83	0,0470	0,724 - 0,908	0,0001	≤1,8	82,35	74,36	74,32	82,37	78,1
Mg 24h	0,76	0,0564	0,644 - 0,847	0,0001	≤1,8	75,00	75,00	72,99	76,90	71,5
P 24h	0,66	0,0645	0,542 - 0,764	0,0001	≥4,9	38,89	92,50	82,37	62,68	65,8

^a DeLong, Delong e Clarke-Pearson (1988); ^b Binomial exact; **ASC**= área sob a curva; **EP**= erro padrão; **IC**= intervalo de confiança; **S**= sensibilidade; **E**= especificidade; **VPP**= valor preditivo positivo; **VPN**= valor preditivo negativo; **ACU**= acurácia; **h**= hora(s); **trans**= transoperatório; **Ca, Mg e P** em mg/dL; **PTH** em pg/mL.

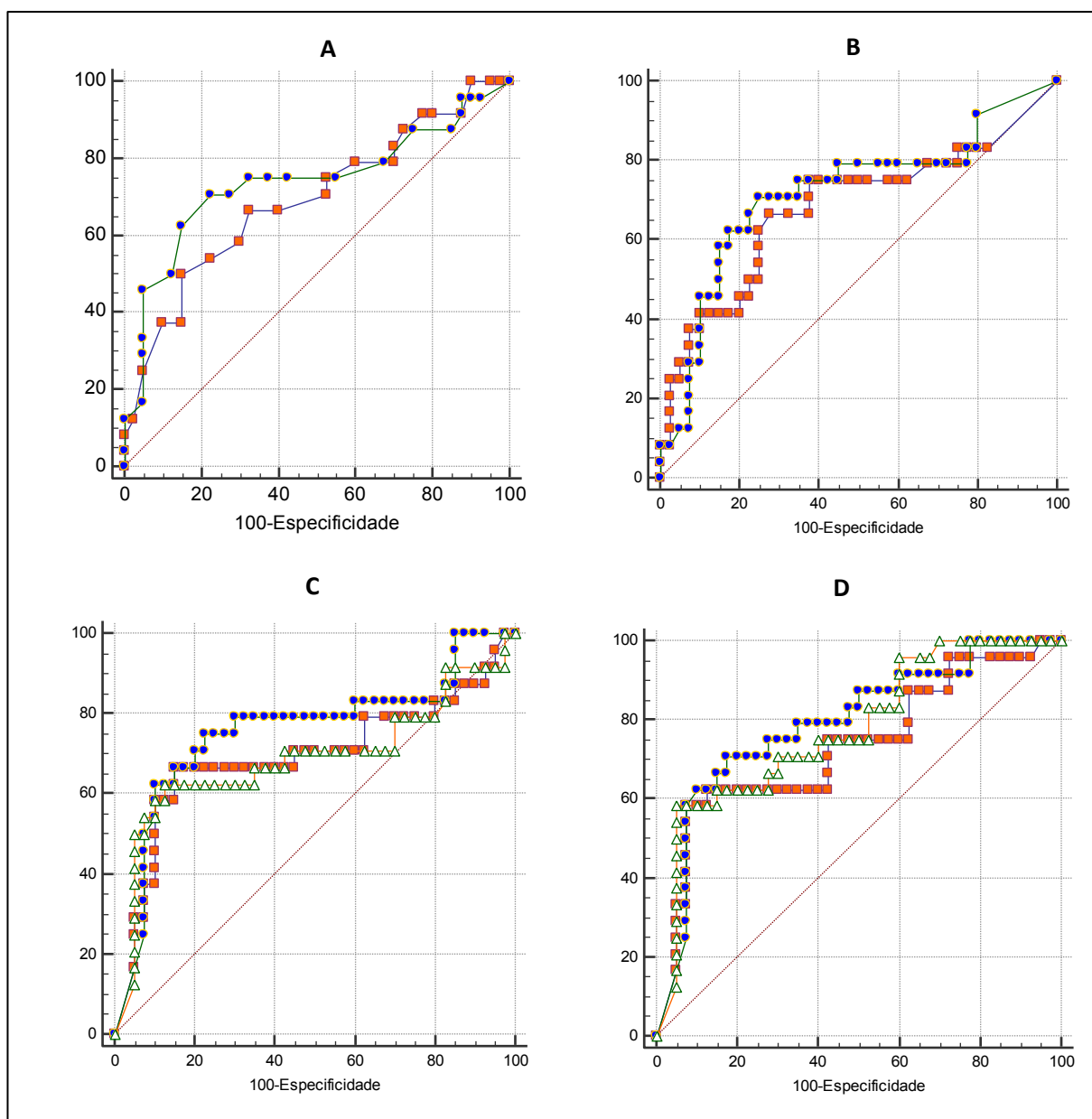
Para predição de HT, avaliando sensibilidade e especificidade combinadas do Ca e PTH, encontramos que quando utilizamos o Ca absoluto **≤8,4 mg/dL** em 24h com o *slope* negativo do PTH de **62,31%**, a sensibilidade aumenta para 93%. Quando associamos o Ca de 24h **≤8,4 mg/dL** com o PTH absoluto de **15,6 pg/mL** em 1h, houve um aumento para sensibilidade para 90%. Já para predição de HP, a sensibilidade aumenta para 100% quando utilizarmos várias combinações. As de maior acurácia foram as combinações entre o Ca absoluto de **≤8,4mg/dL** em 24h com o PTH **≤8,9 pg/mL** de 8h; e entre o Ca absoluto de **≤8,4mg/dL** em 24h, com o *slope* negativo do PTH **≥78,08%** em 8h (Tabela 12). Para hipocalcemia, a melhor sensibilidade e especificidade combinadas foram de 94% e 70%, respectivamente; para a combinação entre o valor de Ca absoluto de **8,4 mg/dL** em 24h com o *slope* negativo do PTH de **70,8%** em 1h (Tabela 12). Ressalta-se também que a combinação entre Ca absoluto de **≤8,4 mg/dL** em 24h com PTH absoluto de **15,6 pg/mL** em 1h resultou em uma sensibilidade e especificidade combinadas de 94% e 68% para hipocalcemia.

Tabela 12 - Sensibilidade e especificidade combinadas em paralelo do Ca, PTH, *slope* do Ca e *slope* do PTH para os pacientes com HT, HP e hipocalcemia

Hipoparatiroidismo Temporário	Sensibilidade	Especificidade
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	70,83%	77,50%
PTH 1h ($\leq 15,6$ pg/mL)	70,83%	80%
S e E combinadas	90,66%	61%
Ca <i>slope</i> neg 24h ($\geq 6,12\%$)	75%	70%
PTH <i>slope</i> neg 1h ($\geq 62,31\%$)	75%	70%
S e E combinadas	94%	50%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	70,83%	77,50%
PTH <i>slope</i> neg 1h ($\geq 62,31\%$)	75%	70%
S e E combinadas	93%	54%
Hipoparatiroidismo Permanente		
PTH trans ($\leq 15,6$ pg/mL)	91,67%	90%
PTH <i>slope</i> neg trans ($\geq 66,95\%$)	75%	90%
S e E combinadas	98%	88%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	91,70%	87,50%
PTH 1h ($\leq 5,0$ pg/mL)	91,67%	92,50%
S e E combinadas	100%	80%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	91,70%	87,50%
PTH 8h ($\leq 8,9$ pg/mL)	91,67%	95%
S e E combinadas	100%	84%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	91,70%	87,50%
PTH <i>slope</i> neg 1h ($\geq 92,86\%$)	91,67%	92,50%
S e E combinadas	100%	80%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	91,70%	87,50%
PTH <i>slope</i> neg 8h ($\geq 78,08\%$)	91,70%	95%
S e E combinadas	100%	84%
Ca <i>slope</i> neg 24h ($\geq 7,78\%$)	91,67%	70%
PTH <i>slope</i> neg 8h ($\geq 78,08\%$)	91,70%	95%
S e E combinadas	100%	67%
Hipocalcemia		
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	70%	85%
PTH 1h ($\leq 15,6$ pg/mL)	80,56%	80%
S e E combinadas	94%	68%
Ca <i>slope</i> neg 24h ($\geq 6,12\%$)	80,56%	62,5%
PTH <i>slope</i> neg 8h ($\geq 35,67\%$)	83,33%	60%
S e E combinadas	97%	38%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	70%	85%
PTH <i>slope</i> neg 1h ($\geq 70,8\%$)	77,78%	82,50%
S e E combinadas	94%	70%
Ca 24h ($\leq 8,4$ mg/dL)	70%	85%
PTH <i>slope</i> neg 8h ($\geq 35,67\%$)	83,33%	60%
S e E combinadas	95%	51%

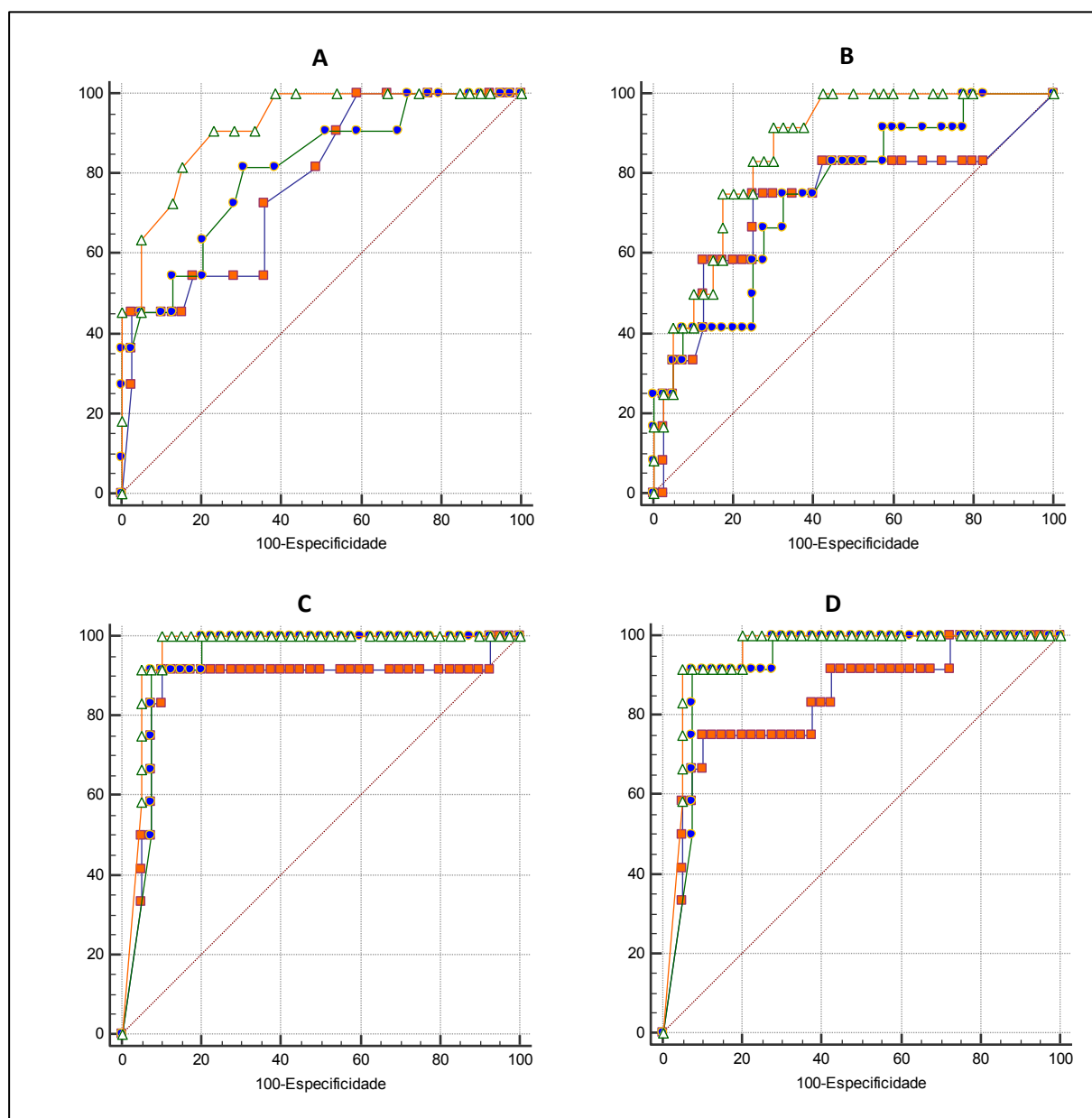
S= sensibilidade; **E**= especificidade; **h**= hora(s); **neg**= negativo; **mg/dL**= miligrama por decilitro; **pg/mL**= picograma por mililitro.

Figura 10 - Curvas ROC do Ca, PTH, *slope* do Ca e *slope* do PTH para HT ($p<0,05$). A: Ca e hipoparatiroidismo temporário; B: *Slope* negativo do Ca e hipoparatiroidismo temporário; C: PTH e hipoparatiroidismo temporário; D: *Slope* negativo do PTH e hipoparatiroidismo temporário



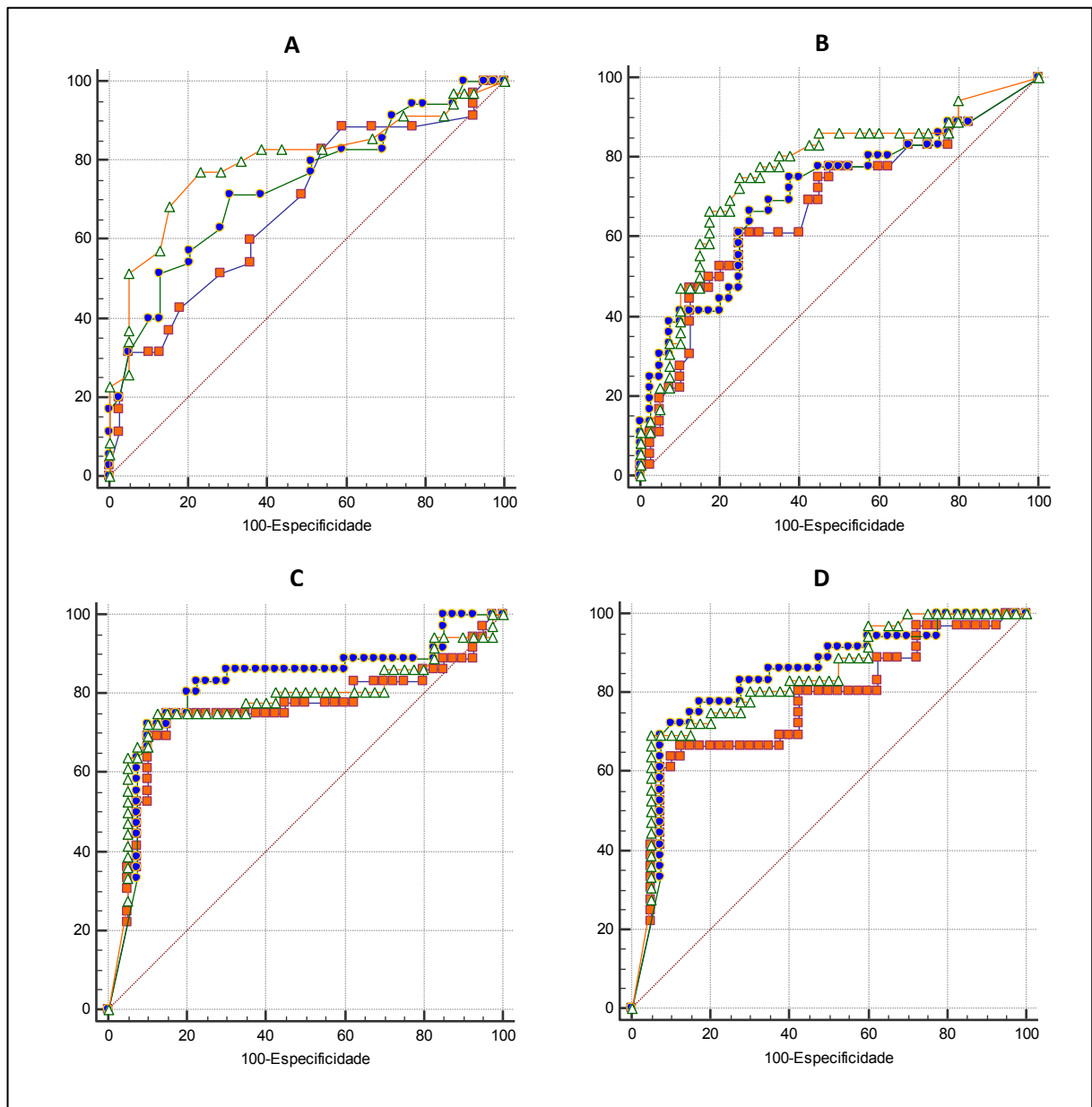
Legenda: A: o Ca 24h; □ Ca 14h; B: o Ca *slope* 24h; □ Ca *slope* 14h; C: □ PTH trans; o PTH 1h; Δ PTH 8h; D: □ PTH *slope* trans; o PTH *slope* 1h; Δ PTH *slope* 8h.

Figura 11 - Curvas ROC do Ca, PTH, *slope* do Ca e *slope* do PTH para HP ($p<0,05$). A: Ca e hipoparatiroidismo permanente; B: *Slope* negativo do Ca e hipoparatiroidismo permanente; C: PTH e hipoparatiroidismo permanente; D: *Slope* negativo do PTH e hipoparatiroidismo permanente



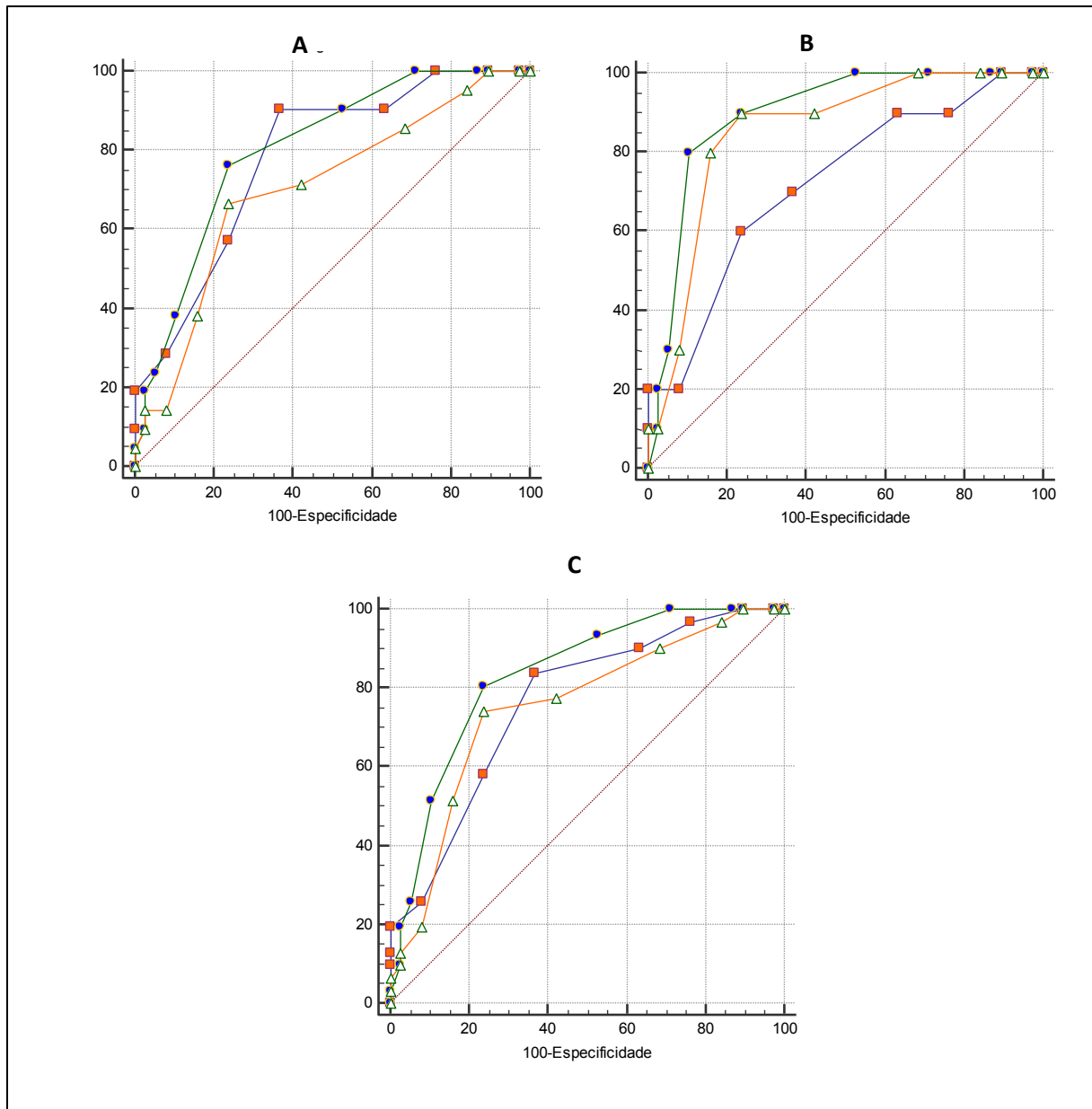
Legenda: A: Δ Ca 24h; $\circ$ Ca 14h; $\square$ Ca 8h; B: Δ Ca *slope* 24h; $\circ$ Ca *slope* 14h; $\square$ Ca *slope* 8h; C: $\square$ PTH trans; $\circ$ PTH 1h; Δ PTH 8h; D: $\square$ PTH *slope* trans; $\circ$ PTH *slope* 1h; Δ PTH *slope* 8h.

Figura 12 - Curvas ROC do Ca, PTH, *slope* do Ca e *slope* do PTH para hipocalcemia ($p < 0,05$). A: Ca e hipocalcemia; B: *Slope* negativo do Ca e hipocalcemia; C: PTH e hipocalcemia; D: *Slope* negativo do PTH e hipocalcemia



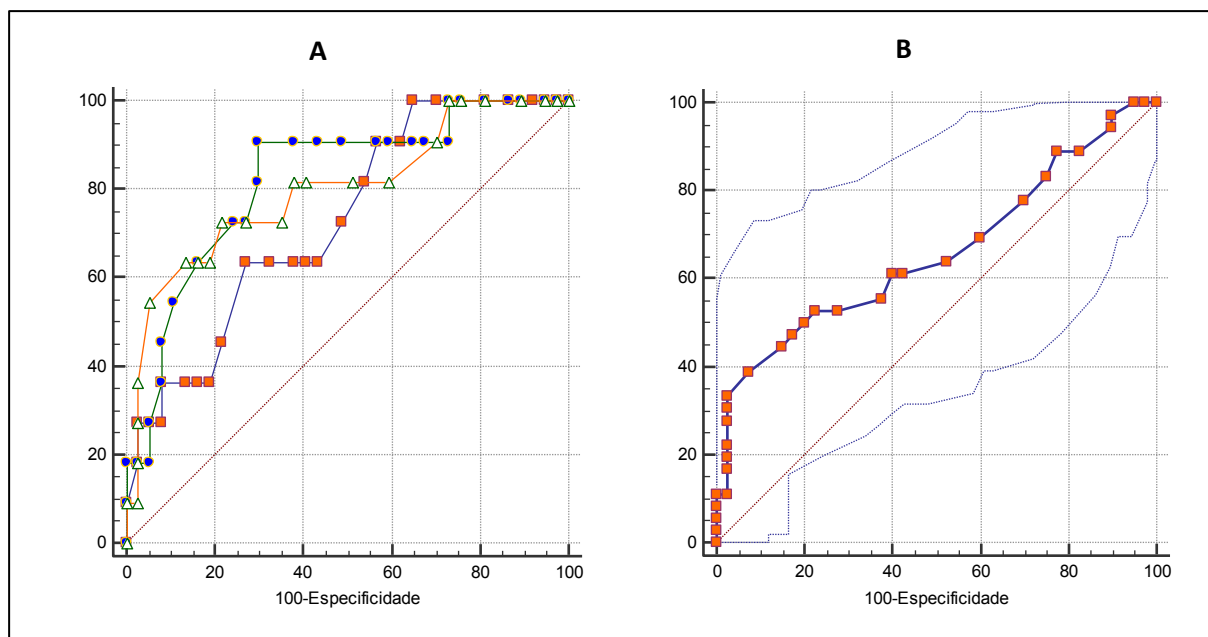
Legenda: A: Δ Ca 24h; $\circ$ Ca 14h; $\square$ Ca 8h; B: Δ Ca *slope* 24h; $\circ$ Ca *slope* 14h; $\square$ Ca *slope* 8h; C: $\square$ PTH trans; $\circ$ PTH 1h; Δ PTH 8h; D: $\square$ PTH *slope* trans; $\circ$ PTH *slope* 1h; Δ PTH *slope* 8h.

Figura 13 - Curvas ROC do Mg para HT, HP e hipocalcemia ($p<0,05$). A: Mg e hipoparatiroidismo temporário; B: Mg e hipoparatiroidismo permanente; C: Mg e hipocalcemia



Legenda: Δ Mg 24h; $\square$ Mg 14h; $\circ$ Mg 8h.

Figura 14 - Curvas ROC do P para HP e hipocalcemia ($p < 0,05$). A: P e hipoparatiroidismo permanente; B: P e hipocalcemia



5.1 Resumo dos Resultados

Neste estudo, avaliando pacientes submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, observou-se que:

- a frequência de hipoparatiroidismo temporário foi de 31,6% e a de permanente de 15,8%;
- as dosagens de Ca e PTH, realizadas nas primeiras 24h de pós-operatório, principalmente quando avaliados simultaneamente, podem identificar os pacientes que desenvolverão hipoparatiroidismo;
- as concentrações séricas pós-operatórias médias e a variação percentual de Ca e PTH mostraram curvas descendentes nos três grupos, mais acentuada no HP, com o Ca tendo apresentado descenso significativamente diferente entre os grupos a partir de 8h e o PTH a partir do período transoperatório;
- concentrações séricas de Ca menores ou iguais a 8,4 mg/dL em 24h associadas às de PTH menores ou iguais a 15,6 pg/mL em 1 hora, ou à variação percentual negativa de PTH em 1 hora maior ou igual a 70,8%, representaram os melhores preditores para hipocalcemia em geral;

- concentrações séricas de Ca menores ou iguais a 8,4 mg/dL em 24h associadas a variações percentuais negativas maiores que 62,3% para o PTH, na primeira hora pós-tireoidectomia, quando comparados aos valores basais, representaram os melhores preditores para hipoparatiroidismo temporário;
- concentrações séricas de Ca menores ou iguais a 8,4 mg/dL em 24h, associadas às de PTH de 8h iguais ou menores que 8,9 pg/mL, ou à redução de 78,1% do PTH em 8h PO, foram os melhores preditores de hipoparatiroidismo permanente;
- variações percentuais negativas do Ca maiores que 10% com 24h e do PTH maiores que 75% dentro das primeiras 8h PO, quando comparados aos valores basais, aumentam o risco para HT, enquanto que reduções de Ca maiores que 20% com 24h e de PTH maiores que 90% dentro das primeiras 8h PO apresentam elevado risco para HP;
- o fósforo apresentou um aumento gradual, principalmente nos pacientes que evoluíram com HP, significante a partir das 24h. A curva do Mg foi semelhante à do Ca e PTH, com diferença nos três grupos, mais acentuada no HP, e com uma tendência à recuperação dos valores em todos os grupos a partir das 14h;
- das demais variáveis avaliadas, apenas o sexo feminino apresentou maior risco para HP.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A hipocalcemia é a complicação mais frequente após a tireoidectomia total com uma incidência que oscila desde 6,8% a 80% (FEZER; GAMA; DELFES, 2012). Por esse motivo, a monitorização clínica hospitalar por períodos mínimos entre 24h e 48h é recomendada, uma vez que essa complicação é potencialmente séria e por vezes fatal (GRODSKI; SERPELL, 2008). A variação observada na ocorrência de hipocalcemia é devida, em parte, aos diferentes valores laboratoriais de referência empregados, tamanhos amostrais dos estudos, tempos cirúrgicos, expertise dos cirurgiões, níveis de suficiência de vitamina D e, principalmente, às metodologias para diagnóstico de hipocalcemia empregadas (ASARI et al., 2008). Dessa maneira, a hipocalcemia temporária, que ocorre por curto período e costuma ser detectada apenas do ponto de vista laboratorial, é mais frequente que o hipoparatiroidismo permanente (LAZARD et al., 2012). No presente estudo, o diagnóstico de hipoparatiroidismo foi realizado levando-se em conta o perfil bioquímico do PTH e do Ca, a necessidade de suplementação de Ca e vitamina D e o tempo de manutenção do quadro (BOLLERSLEV et al., 2015). Dos 76 pacientes avaliados, 24 (31,6%) foram diagnosticados com HT e 12 (15,8%) com HP, perfazendo um total de 47,4% de pacientes com hipocalcemia. Embora esses resultados tenham sido semelhantes aos relatados pela Associação Inglesa de Cirurgiões Endocrinológicos e de Tireoide, que observaram 27,4% de HT e 12,1% de HP (CHADWICK; KINSMAN; WALTON, 2012), foram bem maiores que os percentuais obtidos em estudo retrospectivo prévio em nosso serviço, no qual foi observado HP em 8,8% de 227 pacientes tireoidectomizados (NETO et al., 2012). Diferenças como tempo de seguimento e natureza do estudo poderiam ser as causas para a discrepância entre os resultados. Porém, é importante salientar que serviços especializados em cirurgias endocrinológicas, geralmente, observaram prevalências bem mais baixas de HP após TT, com taxas inferiores a 3% (EDAFE et al., 2014).

Fatores inerentes à cirurgia, como remoção inadvertida das paratireoides e/ou lesão do pedículo vascular, são os principais fatores implicados em hipocalcemia clinicamente relevante (ASARI et al., 2008). Porém, várias outras causas poderiam estar relacionadas à redução do Ca pós-tireoidectomia. Nesse estudo, foram avaliadas algumas variáveis que poderiam estar diretamente

relacionadas aos pacientes, tais como sexo, etnia, diagnóstico, laudo histopatológico, PAAF, tipo de cirurgia, dissecação do nível VI e função tireoidiana inicial. Contudo, apenas o sexo feminino apresentou maior risco para HP, o que corrobora com a literatura (DEL RIO et al., 2010; SANDS et al., 2011). Embora fosse encontrado uma frequência menor de pacientes submetidos à totalização cirúrgica e dissecação do nível VI nos grupos SH e com HT, não foi possível inferir que estes sejam fatores de risco para HP, como descrito previamente na literatura (KIM; CHUNG; SON, 2011; CHADWICK; KINSMAN; WALTON, 2012), pois não encontramos diferença significativa entre os grupos SH, HT e HP (TESTINI et al., 2007; ASARI et al., 2008). Fatores como hemodiluição, fome óssea e liberação de calcitonina são causas de hipocalcemia temporária, condição benigna, que não prediz hipoparatiroidismo permanente e ocorre, muitas vezes, sem o declínio do PTH (CAHILL et al., 2006; FEZER; GAMA; DELFES, 2012). Por isso, grande é o desafio em monitorar a função paratireoideana e prever com segurança o desenvolvimento de hipoparatiroidismo, diferenciando os quadros temporários dos permanentes. Muitos métodos e indicadores clínicos já foram estudados no intuito de estratificar esses pacientes, identificando aqueles que poderiam receber alta precoce e segura. Entretanto, esse paradigma parece encontrar seu desfecho positivo na avaliação conjunta de valores absolutos de Ca e PTH, e principalmente, nas suas curvas percentuais de variação em relação aos valores basais (TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014).

Marohn e LaCivita (1995) descreveram um protocolo de alta precoce, com baixa morbidade, após cirurgia de tireoide. O protocolo incluía permanência hospitalar de 24h, durante a qual era realizada dosagem seriada do Ca em 8, 14 e 20h após a cirurgia. Aqueles autores referiram que a diminuição nas concentrações do elemento, observada entre 2 e 24h após a cirurgia, permitiu prever os pacientes que desenvolveriam hipocalcemia grave no futuro. Por outro lado, a diminuição das concentrações de Ca, dentro do período das primeiras 2h após a cirurgia, em relação ao pré-operatório, não serviu como preditor de hipocalcemia posterior, podendo ser explicada pela hemodiluição e/ou efeito da anestesia (MAROHN; LACIVITA, 1995; LUU et al., 2002). Vários outros trabalhos tentaram estabelecer uma curva de Ca e valores de corte seguros (EDAFE et al., 2014). No entanto, considerando que o nadir talvez não viesse a ocorrer em até 48h após a cirurgia e

também que os níveis de Ca efetivamente flutuam com a sua reposição, ainda não existem parâmetros que respaldem com segurança a alta precoce desses pacientes (KIHARA et al., 2005; EDAFE et al., 2014). No presente estudo, a variação percentual do Ca, quando comparada ao basal, apresentou curvas negativas semelhantes às dos valores absolutos (HP>HT>SH). Entretanto, os grupos foram estatisticamente diferentes somente a partir de 8h de pós-operatório. Talvez, antes desse momento, o Ca sofra influência de outros fatores, e seus valores nos períodos transoperatório e 1 hora pós-cirúrgico sejam úteis apenas para definir o início da curva (BOLLERSLEV et al., 2015). O menor valor, em média, para todos os grupos, foi encontrado nas primeiras 24h do pós-operatório, com tendência à recuperação a partir de então, principalmente para os grupos SH e com HT.

De nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo que tentou estratificar a variação negativa por grupos percentuais, evidenciando que uma queda maior que 10% do valor basal determinou um risco maior para HT (RR=2,00), enquanto que uma diminuição maior que 20% do valor basal mostrou associação com risco maior de HP (RR=3,16). Esses resultados corroboram com o estudo de Jumaily et al. (2010), no qual se observou que uma queda de 10% do Ca entre 1 e 6h prediz hipocalcemia. No presente trabalho, demonstrou-se que uma queda maior que 6,12% do Ca em 24 horas prediz hipocalcemia com acurácia de 71,1% e sensibilidade de 80,56%. Já Pfeleiderer et al. (2009) consideraram que uma queda do Ca em 7% prediz hipocalcemia temporária, enquanto que uma queda de 20% (sensibilidade de 100% e especificidade de 94,2%) prediz hipocalcemia permanente em 24h.

Güllüoğlu et al. (2005) encontraram maior risco [RR:1,64 (IC 95%: 1,35-2)] para o desenvolvimento de hipocalcemia quando houvesse uma variação negativa de Ca entre a 8ª e 14ª hora pós-operatória. Por outro lado, meta-análise recente, que incluiu 115 estudos após estratificação, concluiu que a variação negativa do Ca em 24h é pobre para predizer hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014). Interessante observar que, em nosso estudo, nenhum paciente com curvas de Ca, absolutas ou percentuais, ascendentes evoluiu com hipocalcemia. Da mesma forma, essa meta-análise observou que a variação positiva pode ser útil para excluir hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014).

Tem sido aventado que o uso dos níveis pós-operatórios de Ca somente seria adequado para prever hipocalcemia após ajuste dos resultados para os níveis pré-operatórios de vitamina D (EDAFE et al., 2014). Contudo, grande parte dos pacientes operados possui perfil calcêmico dentro dos limites da normalidade, sem indicação formal para dosagem pré-operatória dessa vitamina. Assim, a maioria dos estudos que avaliaram a ocorrência de hipoparatiroidismo, não explicitou o *status* vitamínico dos pacientes (EDAFE et al., 2014).

No presente estudo, procurou-se identificar os melhores valores, por meio de curvas ROC, de Ca absoluto e *slope* negativo do Ca, no intuito de prever hipocalcemia e permitir alta precoce desses pacientes. Neste contexto, observamos uma baixa acurácia para predição de hipocalcemia (HT+HP) em 24h, em concordância com diversos estudos (ADAMS et al., 1998; LUU et al., 2002; STACK et al., 2015). Enfatizamos, mais uma vez, que o Ca tem uma maior importância na exclusão de hipocalcemia em detrimento da predição (EDAFE et al., 2014). Ainda assim, encontramos que um valor do Ca $\leq 8,4$ mg/dL permite prever tanto HT quanto HD em 24h, com acurácias de 77,6% e 88,5%, respectivamente. Grodski e Serpell (2008) encontraram resultados semelhantes em sua revisão, concluindo que valores de Ca inferiores a 8,5 mg/dL estariam relacionados a hipocalcemia bioquímica, enquanto que valores abaixo de 8,0 mg/dL, a hipocalcemia sintomática.

Assim, levando-se em consideração apenas a calcemia, poderia se especular que a alta precoce em 24h seria viável quando houvesse uma tendência positiva ou inalterada nos valores absolutos ou percentuais do elemento, além do Ca acima de 8,4 mg/dL. Nos casos com redução percentual maior que 10%, a permanência hospitalar por mais tempo, talvez por 48h, seria mais segura, uma vez que tanto o nadir como a possível recuperação das concentrações de Ca poderiam ser observadas (GÜLLÜOĞLU et al., 2005).

Quanto ao PTH, no presente estudo, foram observadas curvas negativas, em valores absolutos e percentuais, com diferença estatística já no transoperatório, com uma tendência à recuperação para os grupos SH e com HT a partir de uma hora. O grupo HP mostrou redução percentual média de 100% em 8h. O PTH mostrou-se mais preciso para a previsão de hipocalcemia, provavelmente, por apresentar uma meia vida mais rápida (1-3 min.) (FEZER; GAMA; DELFES, 2012; TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014). Porém, seu uso isolado também pode ser visto como

uma armadilha, pois a variação do PTH basal pode ocorrer secundariamente ao tipo de população ou, mais provavelmente, às diferenças nos níveis e na incidência de deficiência de vitamina D (TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014).

Mensurações do PTH intraoperatório muitas vezes são usadas para a detecção precoce da hipocalcemia, seu tratamento e para determinação do potencial de alta do paciente (HIGGINS et al., 2004; CHINDAVIJAK, 2007; CHAPMAN et al., 2012). Com essa avaliação, os pacientes podem se beneficiar do autotransplante das paratireoides e da rápida introdução da suplementação com Ca, principalmente quando são observados níveis indetectáveis do hormônio (HIGGINS et al., 2004). A sensibilidade de uma única dosagem intraoperatória de PTH, em alguns estudos, tem sido comparável com a do declínio percentual na concentração de PTH intraoperatório, reduzindo custos, carga de trabalho e cálculos relativamente complexos (EDAFE et al., 2014).

Di Fabio et al. (2006) advogam a importância do PTH intraoperatório (após 10 min.) para nortear manejo terapêutico e autotransplante das paratireoides na vigência de queda percentual entre 75-80% do PTH intra em comparação com valores de PTH pré-operatórios. Em seu trabalho, o *cut-off* de 75,7% de queda do hormônio apresentava acurácia de 91,4% para predição de hipocalcemia. No que tange à predição de hipoparatireoidismo permanente no transoperatório (10 min. após remoção da glândula), observou-se uma ASC de 0,86 e acurácia de 86,5% para uma queda do PTH acima de 66,5%. Quando associado com um PTH de $\leq 15,6$ pg/mL, observa-se um aumento da sensibilidade de 98% e especificidade 88%. Com isso, o autotransplante das paratireoides pode ser uma opção terapêutica em pacientes que evoluem com quedas acentuadas do PTH acima de 67% e/ou valores de PTH $\leq 15,6$ pg/mL.

Contudo, alguns pacientes com níveis de PTH intraoperatório normais podem, subsequentemente, desenvolver hipocalcemia temporária (TERKAWI; AL-DHAHRI, 2014; BOLLERSLEV et al., 2015). Em pacientes com uma concentração normal de PTH no pós-operatório, a hipocalcemia pós-tireoidectomia é normalmente auto-limitada e, provavelmente, essa condição é causada por deficiência de vitamina D e hemodiluição (HUANG, 2012; BOLLERSLEV et al., 2015). Por outro lado, alguns pacientes permanecem, apesar de normocalcêmicos, com baixos níveis de PTH no pós-operatório, possivelmente devido a medicações que aumentam a reabsorção

renal de cálcio (HUANG, 2012; EDAFE et al., 2014). Na presente casuística, observou-se indivíduos que, mesmo com PTH indetectável no transoperatório, evoluíram com HT. Além disso, em um dos pacientes, apesar de ter sido observado PTH indetectável no transoperatório, e com 1h e 8h, não ocorreu hipocalcemia bioquímica ou sintomática, ocorrendo recuperação do PTH em 30 dias. Isso resultou, para o grupo SH, em uma anormalidade da curva amostral e valores mínimo e máximo extremos. Porém, em geral, concentrações reduzidas de PTH predizem doentes em risco para hipocalcemia transitória e valores normais excluem hipoparatireoidismo permanente (DI FABIO et al., 2006). Com base nos dados apresentados, acredita-se que a primeira dosagem do PTH no intraoperatório seja importante para o manejo imediato do paciente; a segunda para acompanhar a recuperação do PTH para os pacientes com hipoparatireoidismo temporário; e a terceira dosagem, em 8 h, para melhor definir os pacientes que evoluirão para hipoparatireoidismo permanente.

Edafe et al. (2014), em sua meta-análise, encontraram que a maioria dos estudos correlacionaram baixos níveis de PTH no pós-operatório, 30 min. a 5 dias após a cirurgia, com hipocalcemia temporária. Esta associação foi independente das concentrações de vitamina D no pré-operatório e dos níveis de Ca pós-operatórios em dois trabalhos. PTH diminuído no pós-operatório (definido como abaixo de 6-35 pg/ml nos estudos individuais) entre 1 hora e 1 dia após a cirurgia mostrou sensibilidade de 69-100% para predição de hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014). Um declínio de PTH, no pós-operatório, maior que 37,9-88%, em comparação com os níveis pré-operatórios, mostrou sensibilidade entre 70 e 100% para predição de hipocalcemia temporária (EDAFE et al., 2014).

De uma maneira geral, tendo em vista a literatura analisada e resultados de maior acurácia, um PTH entre 15 e 28 pg/mL prediz normocalcemia nas primeiras horas PO. Um PTH <16 pg/mL parece predizer os casos de hipocalcemia, entre o momento intraoperatório e 6h PO. Um PTH abaixo de 10 pg/mL parece predizer hipocalcemia sintomática e/ou permanente nas primeiras horas PO. Ademais, um declínio entre 60 e 80% prediz hipocalcemia seja no trans ou nas primeiras horas PO (LOMBARDI et al., 2004; TONIATO; PELIZZO, 2004; SCURRY et al., 2005; SOON et al., 2005; DI FABIO et al., 2006; KHAFIF et al., 2006; ALÍA et al., 2007; CHINDAVIJAK, 2007; GRODSKI et al., 2007; BERTELLI et al., 2014). No entanto, a

variabilidade quanto aos ensaios e níveis de corte torna difíceis as comparações entre os estudos.

Com relação ao PTH e predição de hipocalcemia bioquímica, observou-se que pacientes com um PTH abaixo de **15,6 pg/mL** em 1 hora ou com variação percentual negativa de **70,8%** em 1 hora ou **35,67%** em 8h, apresentam maior risco para hipocalcemia com sensibilidade de 81%, 78% e 83%, respectivamente. Esses resultados corroboram com a literatura. Bertelli et al. (2014) consideraram um PTH >15 pg/dL como um parâmetro seguro para alta hospitalar, enquanto que Toniato e Pelizzo (2004) relataram que um PTH abaixo de 16 pg/mL prediz hipocalcemia.

Para predição de hipoparatiroidismo permanente, o PTH é ainda mais preciso. Na presente casuística, um valor de PTH **≤8,9 pg/mL** em 8h apresentou S de 91,67% e E de 95%. Além disso, uma queda do hormônio maior que **92,86%** em 1h evidenciou S de 91,67% e acurácia de 92,3%. Fica claro então, que para HP, os valores absolutos são mais baixos e as quedas são mais acentuadas. Um estudo (LANG; YIH; NG, 2012) relatou que concentrações séricas de PTH iguais ou inferiores a 6,0 pg/mL, 3h após a cirurgia, apresentavam sensibilidade e valor preditivo positivo de 100% e 15%, respectivamente, para predizer hipocalcemia permanente. Em pacientes com hipocalcemia temporária depois da cirurgia, uma concentração de PTH ≤12 pg/mL ou indetectável no 30º dia PO, foram associados com hipocalcemia permanente (PATTOU et al., 1998; SITGES-SERRA et al., 2010; EDAFE et al., 2014).

No presente estudo, para uma queda maior que 90% do valor basal, aumenta-se gradativamente o risco de HP, conforme evoluem os momentos de avaliação. Dessa maneira, uma queda maior que 6% do Ca em 24h associada a uma curva negativa do PTH, ou queda deste maior que 70% em 1h ou 36% em 8h, já evidenciaria um cenário de risco para HT, indicando a necessidade de uma internação mais prolongada (sensibilidade combinada de 94% e 97%). Nesse contexto, em termos de valores absolutos, os pacientes com um **Ca ≤8,4 mg/dL** associado a um **PTH ≤15,6 pg/mL** (sensibilidade de 94% e especificidade de 68%) já poderiam receber reposição do elemento e vitamina D.

Uma queda mais acentuada do PTH na primeira hora, acima de 90% poderia eleger pacientes de alto risco (RR=22,4 e acurácia de 91,7%) para HP. De fato, nessas condições, quando o paciente evolui com um Ca menor que 8,4 mg/dL em

24h (sensibilidade combinada de 100% e especificidade de 80%), aumenta-se ainda mais o risco de o paciente evoluir com hipocalcemia grave, e necessitar de reposição endovenosa do elemento durante a internação.

Neste trabalho, também foi observado um aumento gradual do P, principalmente nos pacientes que evoluíram com HP, e com diferença estatística a partir das 24h. Sam et al. (2011) evidenciaram que um aumento de 1,44 mmol/L do P após 24h da cirurgia prediz hipocalcemia transitória em pacientes sem deficiência de vitamina D (sensibilidade e especificidade de 100%). Em outro estudo, Cavicchi et al. (2008) concluíram que valores de P acima de 4,5 mg/dL prediz HT após 16h. Encontrou-se que para HP, um valor de 4,5 mg/dL do P em 8h tem uma S de 90,90% e E de 60,55%. Todavia, é fato que, quando existe uma queda dos valores de PTH e Ca, observa-se um aumento do fósforo, apesar de que com variações menores (WU; GAO, 2011). Vários outros estudos não conseguiram demonstrar um risco maior para hipocalcemia transitória e tão pouco permanente, relacionado ao aumento do P pós-tireoidectomia total (EDAFE et al., 2014).

O P é muito influenciado pela concentração pré-operatória de Ca, pela reserva de vitamina D e, principalmente, pela variação do PTH. É comum observar uma diminuição do P após 24h, quando há uma pequena recuperação do PTH, pois o hormônio aumenta a excreção urinária do elemento. Além disso, alterações nas concentrações do P podem estar relacionadas à fome óssea (SAM et al., 2011). Por isso, apesar da monitorização do P mostrar-se útil, as concentrações do elemento não serviriam como preditores de hipocalcemia (EDAFE et al., 2014).

A curva do Mg foi semelhante ao do Ca e PTH, com diferença nos três grupos, mais acentuada no HP, e com uma tendência à recuperação dos valores em todos os grupos a partir das 14h. Poucos estudos procuraram relacionar o Mg como preditor da hipocalcemia. Wilson, Erskine e Crowe (2000) correlacionaram, de forma estatística e significativa, a hipomagnesemia com hipocalcemia temporária pós TT sem, entretanto, apresentar dados referentes a valores absolutos, curvas ou valores de sensibilidade e especificidade. Já Wu e Gao (2011) não conseguiram encontrar essa mesma relação com hipocalcemia transitória. No presente trabalho, um Mg de $\leq 1,8$ mg/dL em 14h PO, prediz hipocalcemia com S de 82,35%, E de 74,36% e acurácia de 78,1%.

O Mg é um elemento diretamente relacionado com a hipocalcemia, pois é co-fator de adenosinas trifosfatases, sendo assim importante para vários mecanismos fisiopatológicos. A deficiência do Mg poderia provocar disfunção secretória e aumento da resistência e da degradação periférica do PTH. Sua suplementação ajudaria na recuperação do Ca, além de ser essencial na recuperação da hipocalcemia (WILSON; ERSKINE; CROWE, 2000). Assim, mesmo que ainda não existam dados suficientes na literatura a respeito do potencial do Mg para prever, com acurácia, a hipocalcemia pós-operatória, enfatiza-se a necessidade de sua monitorização e suplementação quando necessária, principalmente na presença de concentrações menores que 1,8mg/dL.

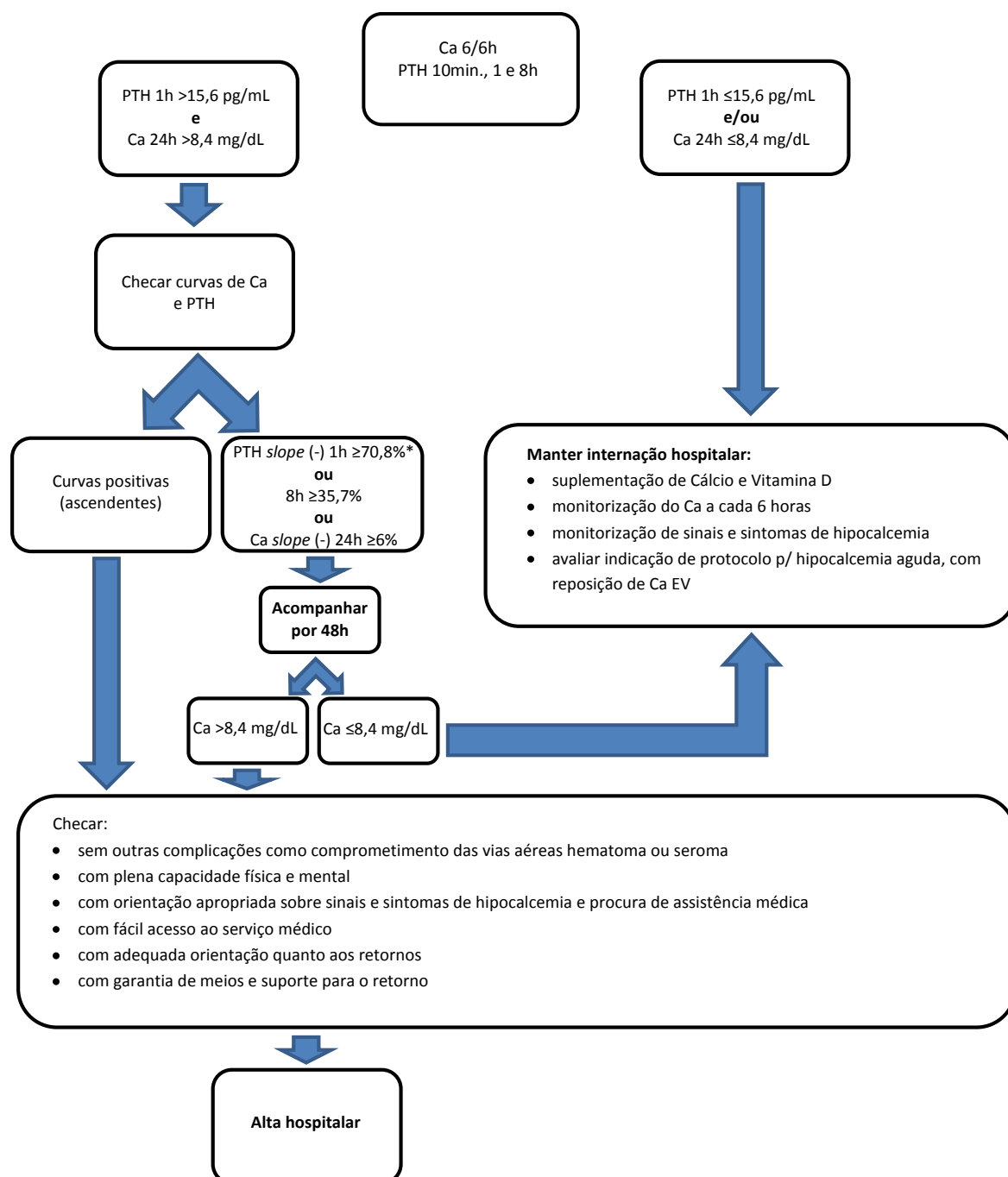
Dessa forma, os serviços que realizam tireoidectomias deveriam estabelecer protocolos locais, incluindo limiares e momentos para as mensurações séricas para a previsão de hipocalcemia (DI FABIO et al., 2006; EDAFE et al., 2014). Assim, um protocolo que incluía valores de PTH e Ca basais, durante a cirurgia e nas primeiras 24h de pós-operatório, poderia auxiliar na decisão quanto à alta precoce para os pacientes submetidos à tireoidectomia total.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A avaliação dos valores absolutos e, principalmente da variação percentual negativa do Ca, em 24h, e do PTH, com 8h após a tireoidectomia total, quando comparados aos valores basais, auxiliam na estratificação dos pacientes quanto ao risco de hipocalcemia em geral e de hipoparatiroidismo, tanto temporário como permanente. Os autores sugerem que a alta precoce, após as primeiras 24h da cirurgia, somente seria indicada para os casos que apresentem concentrações de Ca e PTH acima dos limiares expostos anteriormente e na ausência de uma tendência negativa nos seus valores absolutos e percentuais, em comparação com os valores basais. Os casos com reduções mais significativas nas concentrações séricas de Ca e PTH seriam elegíveis para suplementação precoce com Ca e vitamina D e a alta hospitalar somente deveria ser considerada após a recuperação da calcemia dentro da faixa de referência (Figura 15).

Figura 15 - 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. *PTH *slope* de 1h negativo $\geq 90\%$ e Ca 24h $\leq 8,4$ mg/dL estão associados a risco de hipocalcemia grave



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

- ADAMS, J. et al. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. **The Laryngoscope**, v. 108, p. 1829-1831, 1998.
- ADAMS, M.; DOHERTY, G. Conventional thyroidectomy. **Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 20, p. 2-6, 2009.
- AL-DHAHRI, S. F.; AL-GHONAIM, Y. A.; TERKAWI, A. S. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. **Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 39, p. 342-348, 2010.
- ALÍIA, P. et al. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 127, p. 592-597, 2007.
- ASARI, R. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. **Archives of surgery**, v. 143, p. 132-137; discussion 138, 2008.
- BENTREM, D. J.; RADEMAKER, A.; ANGELOS, P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. **American Surgeon**, v. 67, p. 249-251, 2001.
- BERTELLI, A. A. T. et al. Tratamento seletivo do hipoparatiroidismo após tireoidectomia total baseado nos valores de PTH. **Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**, v. 43, n. 3, p. 123-126, 2014.
- BOLLERSLEV, J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, p. 1-20, 2015.
- CAHILL, R. A. et al. Parathormone response to thyroid surgery. **American Journal of Surgery**, v. 191, p. 453-459, 2006.
- CAVICCHI, O. et al. Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 138, p. 594-600, 2008.
- CHADWICK, D.; KINSMAN, R.; WALTON, P. **The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons Fourth National Audit Report**. Oxfordshire: Dendrite Clinical Systems, 2012. 184 p.
- CHAPMAN, D. B. et al. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. **American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery**, v. 33, p. 216-220, 2012.

* Elaborada de acordo com a norma ABNT/NBR-6023.

CHINDAVIJAK, S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 90, p. 1167-1171, 2007.

COCHRAN, W. G. Sampling techniques. **Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics Applied**, v. 20, p. 428, 1977.

DEL RIO, P. et al. Is it possible to identify a risk factor condition of hypocalcemia in patients candidates to thyroidectomy for benign disease? **Annali Italiani di Chirurgia**, v. 81, p. 397-401, 2010.

DELONG, E.; DELONG, D.; CLARKE-PEARSON, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics**, v. 44, n. 3, p. 837-845, 1988.

DEMEESTER-MIRKINE, N. et al. Hypocalcemia after thyroidectomy. **Archives of surgery**, v. 127, p. 854-858, 1992.

DI FABIO, F. D. et al. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. **World Journal of Surgery**, v. 30, p. 1428-1433, 2006.

EDAFE, O. et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. **The British Journal of Surgery**, v. 101, n. 4, p. 307-320, 2014.

FEZER, G. F.; GAMA, R. R.; DELFES, R. A. Artigo original nível de paratormônio pós-tireoidectomia total como preditor de hipocalcemia sintomática - estudo prospectivo. **Revista brasileira de cirurgia da cabeça e pescoço**, v. 41, p. 58-64, 2012.

GHAHERI, B. A. et al. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery. **Laryngoscope**, v. 116, p. 518-521, 2006.

GOODMAN, L. A. L. A. On simultaneous confidence intervals for multinomial proportions. **Technometrics**, v. 7, p. 247-254, 1965.

GORDON, L. L. et al. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: An evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. **Surgery**, v. 126, p. 1030-1035, 1999.

GRACIANO, A. J.; CHONE, C. T.; FISCHER, C. A. Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, p. 78-82, 2012.

GRAFF, A. T. et al. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. **Ear, Nose and Throat Journal**, v. 89, p. 462-465, 2010.

GRODSKI, S. et al. Australian endocrine surgeons guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of australian data and management recommendations. **ANZ Journal of Surgery**, v. 77, p. 199-202, 2007.

GRODSKI, S. et al. Postoperative PTH measurement facilitates day 1 discharge after total thyroidectomy. **Clinical Endocrinology**, v. 70, p. 322-325, 2009.

GRODSKI, S.; SERPELL, J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. **World Journal of Surgery**, v. 32, p. 1367-1373, 2008.

GÜLLÜOĞLU, B. M. et al. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. **World Journal of Surgery**, v. 29, p. 1288-1293, 2005.

HIGGINS, K. M. et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**, v. 130, p. 63-67, 2004.

HUANG, S. M. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? **World Journal of Surgery**, v. 36, p. 1503-1508, 2012.

HUSEIN, M. et al. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 127, p. 289-293, 2002.

IRVIN, G. L.; DEMBROW, V. D.; PRUDHOMME, D. L. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. **The American Journal of Surgery**, v. 162, p. 299-302, 1991.

IRVIN, G. L.; DERISO, G. T. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. **American Journal of Surgery**, v. 168, p. 466-468, 1994.

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D. W. Applied multivariate statistical analysis. **New York**, v. 47, p. 517, 2007.

JUMAILY, J. S. et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: an analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. **Head and Neck**, v. 32, p. 427-434, 2010.

KAKAVA, K. et al. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. **In Vivo**, v. 30, n. 3, p. 171-179, 2016.

KARA, M. et al. Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. **Surgery today**, v. 39, p. 752-757, 2009.

KHAFIF, A. et al. Parathyroid hormone: A sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 134, p. 907-910, 2006.

KIHARA, M. et al. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. **ANZ Journal of Surgery**, v. 75, p. 532-536, 2005.

KIM, J. H.; CHUNG, M. K.; SON, Y. I. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. **Clinical and Experimental Otorhinolaryngology**, v. 4, p. 95-100, 2011.

KOSCHKER, A. C.; BURGER-STRITT, S.; HAHNER, S. [Hypoparathyroidism]. **Deutsche medizinische Wochenschrift**, v. 140, n. 16, p. 1195-1197, Aug 2015.

LANG, B. H. H.; YIH, P. C. L.; NG, K. K. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. **World Journal of Surgery**, v. 36, p. 1300-1306, 2012.

LAZARD, D. S. et al. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. **World Journal of Surgery**, v. 36, p. 2590-2597, 2012.

LEE, D. R. et al. Comparison of intraoperative versus postoperative parathyroid hormone levels to predict hypocalcemia earlier after total thyroidectomy. **Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 153, p. 343-9, 2015.

LO, C. Y.; LUK, J. M.; TAM, S. C. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. **Annals of surgery**, v. 236, p. 564-569, 2002.

LOMBARDI, C. P. et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. **Surgery**, v. 136, p. 1236-1241, 2004.

LOMBARDI, C. P. et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. **Surgery**, v. 140, p. 1016-1025, 2006.

LUU, Q. et al. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. **Head and Neck**, v. 24, p. 63-67, 2002.

MAROHN, M. R.; LACIVITA, K. A. Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a short-stay hospitalization: safe and cost-effective. **Surgery**, v. 118, p. 943-948, 1995.

NAHAS, Z. S. et al. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. **The Laryngoscope**, v. 116, p. 906-910, 2006.

NETO, M. E. et al. Factors influencing thyroidectomy complications. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, p. 63-69, 2012.

NOORDZIJ, J. P. et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 205, p. 748-754, 2007.

NUSSBAUM, S. R. et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. **Clinical Chemistry**, v. 33, p. 1364-1367, 1987.

PATTOU, F. et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. **World journal of surgery**, v. 22, p. 718-24, 1998.

PAYNE, R. B.; CARVER, M. E.; MORGAN, D. B. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. **Journal of clinical pathology**, v. 32, p. 56-60, 1979.

PAYNE, R. J. et al. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. **Head and Neck**, v. 27, p. 1-7, 2005.

PFLEIDERER, A. G. et al. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 91, p. 140-146, 2009.

PISANU, A. et al. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 398, p. 423-430, 2013.

RAFFAELLI, M. et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. **Surgery (United States)**, v. 159, p. 78-84, 2016.

REJNMARK, L.; UNDERBJERG, L.; SIKJAER, T. Hypoparathyroidism: replacement therapy with parathyroid hormone. **Endocrinology and metabolism (Seoul)**, v. 30, n. 4, p. 436-442, Dec 2015.

RICHARDS, M. L. et al. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. **Archives of surgery**, v. 138, p. 632-636, 2003.

ROSA, K. M. et al. Postoperative calcium levels as a diagnostic measure for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 59, p. 428-433, 2015.

SAM, A. H. et al. Serum phosphate predicts temporary hypocalcaemia following thyroidectomy. **Clinical Endocrinology**, v. 74, p. 388-393, 2011.

SANDS, N. B. et al. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. **Otolaryngology -- Head and Neck Surgery**, v. 145, p. 561-564, 2011.

SCHAFER, A. L.; SHOBACK, D. M. Hypocalcemia: diagnosis and treatment. In: DE GROOT, L. J. et al. (Ed.). **Endotext**. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.

SCURRY, W. C. et al. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. **The Laryngoscope**, v. 115, p. 1362-1366, 2005.

SITGES-SERRA, A. et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **British Journal of Surgery**, v. 97, p. 1687-1695, 2010.

SKLAR, M.; ALI, M. J.; SOLOMON, P. Outpatient thyroid surgery in a toronto community hospital. **Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 40, p. 458-461, 2011.

SOON, P. S. H. et al. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. **ANZ Journal of Surgery**, v. 75, p. 977-980, 2005.

SOSA, J. A. et al. A Population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging americans: at what cost? **Journal of the American College of Surgeons**, v. 206, p. 1097-1105, 2008.

SPERLONGANO, P. et al. Postoperative hypocalcemia: assessment timing. **International Journal of Surgery**, v. 12, p. S95-S97, 2014.

SPERLONGANO, P. et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia: timing of discharge based on serum calcium levels. **Surgical Research Open Journal**, v. 2, p. 62-65, 2015.

STACK, B. C. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: postoperative hypoparathyroidism - definitions and management. **Endocrine Practice**, v. 21, p. 674-685, 2015.

TERKAWI, A. S.; AL-DHAHRI, S. F. Perioperative parathyroid hormone measurements in thyroid surgery: one stone to hit three birds. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 80, p. 551-553, 2014.

TERRIS, D. J. et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 23, p. 1193-1202, 2013.

TERRIS, D. J. et al. Outpatient thyroid surgery is safe and desirable. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 136, p. 556-559, 2007.

TESTINI, M. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **Minerva Chirurgica**, v. 62, p. 409-415, 2007.

TONIATO, A.; PELIZZO, M. R. Importance of early intraoperative parathyroid hormone assay. **Archives of surgery**, v. 139, p. 343, 2004.

TROTTIER, D. C. et al. Outpatient thyroid surgery: should patients be discharged on the day of their procedures. **Canadian Journal of Surgery**, v. 52, p. 182-186, 2009.

VANDERLEI, F. A. et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 56, p. 168-172, 2012.

WALSH, S. R.; KUMAR, B.; COVENEY, E. C. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. **International Journal of Surgery**, v. 5, p. 41-44, 2007.

WILSON, R. B.; ERSKINE, C.; CROWE, P. J. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. **World Journal of Surgery**, v. 24, p. 722-726, 2000.

WU, S. D.; GAO, L. Is routine calcium supplementation necessary in patients undergoing total thyroidectomy plus neck dissection? **Surgery Today**, v. 41, p. 183-188, 2011.

ZAR, J. H. Biostatistical Analysis. **New Jersey USA: Prentice Hall**, 2010. 663 p.

APÊNDICE

APÊNDICE A**SERUM CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE IN EARLY DETECTION OF POST TOTAL THYROIDECTOMY HYPOPARATHYROIDISM: AN UP-TO-DATE AND SAFE PROTOCOL FOR EARLY DISCHARGE**

Roberto S. Tunes, MD,¹ Gustavo G. Yogolare,² Carlos R. Padovani, MD, PhD,³ Emanuel C. Castilho, MD, PhD,¹ Gláucia M. F. S. Mazeto, MD, PhD,⁴ José V. Tagliarini, MD, PhD.¹

1. Department of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HC-FMB) – São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.
2. Botucatu Medical School (HC-FMB) – São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.
3. Department of Biostatistics – Institute of Biosciences, São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.
4. Department of Internal Medicine – Endocrinology & Metabolism, Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HC-FMB) – São Paulo State University – UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Correspondence author

Gláucia M. F. S. Mazeto, MD

Department of Internal Medicine,

Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HC-FMB) – UNESP,

Rubião Jr. District, 18618-970, Botucatu, São Paulo, Brazil.

Tel: +55 (14) 3880-1171

E-mail: gmazeto@fmb.unesp.br

Presented at the 120th congress of the French Society of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, Paris, France, October 1, 2013

Presented at the 15th International Thyroid Congress, Lake Buena Vista, Florida, USA, October 18, 2015.

KEYWORDS: Hypocalcemia; Hypoparathyroidism; Thyroidectomy.

Early Detection of Post Total Thyroidectomy Hypoparathyroidism

ABSTRACT

BACKGROUND: As there is still no consensus as regards early identification of hypoparathyroidism after total-thyroidectomy (TT), this study investigated post-operative-hypoparathyroidism early in patients submitted to TT, by performing serum-Ca and PTH-dosage in the first 24-hours post-surgery, in order to create an early discharge protocol.

METHODS: In this prospective study with 76 patients, Serum-Ca and PTH were dosed on-the-eve-of, during-TT, and post-operatively (PO). Patients were re-evaluated and classified as follows: without-hypoparathyroidism (WH), with temporary-hypoparathyroidism (TH) or with permanent-hypoparathyroidism (PH).

RESULTS: A decrease in Ca greater than 6% at 24-hours coupled with simultaneous decrease in PTH greater than 70% at 1-hour, or decrease of 36% at 8-hours showed combined sensitivity of 94% and 97% for predicting hypocalcemia. Ca values ≤ 8.4 mg/dL in 24-hours coupled with PTH ≤ 15.6 pg/mL at 1-hour predicted hypocalcemia with sensitivity of 94% and specificity of 68%. The most significant reductions in PTH greater than 93% in 1-hour or greater than 78% in 8-hours combined with Ca ≤ 8.4 mg/dL in 24-hours showed a sensitivity of 100% for PH. A positive-trend of Ca predicted normocalcemic patients with 100% sensitivity and specificity.

CONCLUSION: Early discharge in 24-hours of patients submitted to total thyroidectomy would only be feasible when there is absence of a negative-trend in the absolute and percentage values of Ca and PTH, when compared with the basal values. As the most significant reductions in serum calcium and PTH may be associated with increased risk of permanent hypoparathyroidism, hospital discharge in this scenario should only be considered after recovery of calcemia within the range of reference.

INTRODUCTION

Thyroidectomy is the endocrinological surgery most frequently performed in the world, with high costs involved in the procedure being directly related to the period of hospitalization of patients.¹ Therefore, a hospital stay not exceeding the first 24 hours post-operatively, is possible when the surgery performed is hemithyroidectomy.²⁻⁵ However, in cases of total thyroidectomy, the time of hospitalization required after the surgical procedure is controversial, because complications such as paralysis of the larynx by bilateral lesion of the recurrent nerve; hemorrhage resulting in compressive cervical hematoma; and hypocalcemia are most prevalent, and require immediate management.⁶

Hypocalcemia, the main factor associated with a prolonged hospital stay, results from temporary or permanent post-operative hypoparathyroidism, in approximately 50% and 10% of patients, respectively,^{7, 8} and is frequently an insidious manifestation that may involve severe adverse consequences. Therefore, strict monitoring is recommended after total thyroidectomy; usually various serum calcium (Ca) concentration measurements are performed³ to try and establish the trend of evolution of the element⁹, which may take some days.

Studies have reported that clinically significant hypocalcemia maybe predicted early by detecting Ca curves differing from the normal pattern in the post-surgical period.⁹⁻¹² However, there are doubts about the adequate period of time and cut-off values for Ca for this purpose.¹³

Parathyroid hormone (PTH) dosage during the surgical procedure is widely used for determining the success of parathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism.¹⁴ According to recent reports, concentrations of the hormone measured after skin suture, or 1 h after total thyroidectomy have been considered early indicators of hypocalcemia.^{15, 16}

Therefore, monitoring the serum concentrations of Ca and PTH in the intra- and post-operative periods, and evaluating the variation compared with the pre-surgical period, may represent a promising strategy for the early detection of hypoparathyroidism. Thus, the aim of this study was the early identification of temporary or permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy, or totalization of previous thyroidectomy, by means of evolution curves and percentage variation in comparison with basal serum Ca and PTH values, within the first 24 hours after surgery, and thereby create an early discharge protocol.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

In this study, a prospective evaluation was made of a cohort of patients submitted to total thyroidectomy or totalization of previous thyroidectomy, operated on at the Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HC-FMB) – São Paulo State University - UNESP, São Paulo, Brazil. This study was approved by the HC-FMB Research Ethics Committee (Protocol No. 3998-2011) and all the patients included signed the Free and Informed Term of Consent.

Patients

In total, 103 patients were submitted to total thyroidectomy, or totalization of previous thyroidectomy in the period between March 2013 and April 2014 at the HC-FMB. The patients were followed-up after surgery for a minimum of six months at the Endocrinology and Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery Services. Excluded from the sample were patients with the following conditions: kidney failure (creatinine clearance below 60 mL/min); parathyroid disease, including those with primary hyperparathyroidism; vitamin D deficiency; and use of medications known to alter serum Ca concentrations.

Thus, seventy-six patients were eligible for the study, a number that was in agreement with the sample size of 72 patients initially estimated. For this calculation, the variable Ca was considered in a pilot study with 30 patients, thus establishing a minimum difference to be detected of 0.30 mg/dL, with a standard deviation of 0.40 mg/dL common to the groups, associated with a 5% level of significance and power of 80% for statistical tests.¹⁷

Procedures

The patients were submitted to blood collection for laboratory dosage of serum Ca, PTH, albumin (Alb), thyroid stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (FT4) before surgery. Furthermore, new dosages of PTH were performed 10 minutes after glandular extirpation [intraoperative (IO)], 1 and 8 hours after surgery; and Ca in IO, and at 1, 8, 14 and 24 hours post-operatively. Total Ca was corrected for the serum level of Alb by the following formula: $\text{Ca corrected} = \text{total Ca measured} + [(4 - \text{Alb}) \times 0.8]$.¹⁸ For this purpose, Alb dosages were performed at 1 and 24 hours post-operatively.

Afterwards, the patients were re-evaluated at 7 and 30 days and at 6 months, with new Ca, PTH and Alb dosages, classifying them as Groups WH (without hypoparathyroidism), TH (with temporary hypoparathyroidism) or PH (with permanent hypoparathyroidism). For diagnosis of hypoparathyroidism, the following were considered: presence of PTH dosage lower than 11 pg/mL, with hypocalcemia (Ca lower than 8.4 mg/dL), and the need for chronic Ca and vitamin D supplementation. Hypoparathyroidism was classified as TH, when these conditions occurred for a period of between 7 days and 6 months after thyroidectomy; and as PH, when they remained for a period equal to or longer than 6 months.⁹ In some situations, the TH and PH were grouped under the name "hypocalcemia in general." The following clinical-pathological characteristics of patients were also evaluated: age; gender; ethnicity; diagnosis (benign or malignant); anatomic-pathologic report; fine needle puncture aspiration (FNPA) report, and level VI dissection report.

Serum Calcium, PTH, TSH and FT4 Dosages

The serum Ca dosages were performed by a colorimetric test in automated biochemistry equipment (Vitros® Chemistry System; JOHNSON & JOHNSON brand; USA). The reference values used were 8.4 mg/dL to 10.2 mg/dL.

For the PTH, TSH and FT4 dosages, chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) was used for quantitative determination of the intact hormones in serum (Architect® System; ABBOTT brand; USA). The reference values used were 11 pg/mL to 67 pg/mL; 0.4 to 4.0 mUI/mL; and 0.8 to 1.9 ng/dL, respectively.

Statistical Analysis

Association between the study groups and categorical variables was evaluated by the Goodman association test involving contrast between and within binomial populations.^{19, 20} For the numerical variables, one-way analysis of variance was used.²¹

To evaluate association between the study groups and numerical variables with time, the multivariate analysis of variance for the repeated measures model was used in independent groups, complemented with the Bonferroni multiple comparisons test.²² For evaluation of the percentage variation in the variables Ca and PTH; and numerical variables of PTH and TSH, in time, the non-parametric analysis of variance technique for the model of repeated measures in independent groups was used, complemented with the Dunn multiple comparisons test.²¹

Relative Risk (RR) was calculated with 95% confidence intervals (CI) for the study variables with statistically significant association, therefore determining the risk of the variable gender and negative percentage variable of Ca and PTH. To do this, we transformed the continuous numerical variables into a class of values that presented a sequential reduction, starting from lower than 5% up to higher than 20% for Ca and from 25% to higher than 90% for PTH. In addition, the ROC curve, area under the curve (AUC), sensitivity (sens), and

specificity (spec) of the variables PTH and Ca were determined. For this purpose the statistical program SPSS version 14 was used. The level of significance adopted was 5%.

RESULTS

Of the 76 patients evaluated, 40 (52.6%) were included in Group WH; 24 (31.6%) in Group TH; and 12 (15.8%) in Group PH. With regard to the clinical-pathological characteristics, the female gender was more prevalent in the three groups (WH: 85%; TH: 91.7%; PH: 100%; $p<0.05$), and presented higher risk for PH [RR=1.14 (95% CI:1.04-1.25)] (Table 1).

The mean post-operative serum concentrations of Ca showed descendant curves in the three groups, more accentuated in PH than in TH and WH ($p<0.05$). When considering the basal value and time, a statistically significant drop was observed for the groups as from 8 hours ($p<0.05$). On an average, the lowest value for all groups was found in the first 24 hours of the post-operative period, with a trend towards recovery from then on, particularly for Groups WH and those with TH (Table 2).

Negative percentage variation in Ca, when compared with basal values, also presented curves similar to those of the absolute values, with significant differences for intergroup and intragroup comparisons at 8, 14 and 24 hours ($p<0.01$; Table 2).

When stratifying the reduction in serum Ca into percentage groups, for a reduction of between 10 and 20% in 24 hours, in comparison with the basal absolute value, higher risk was observed for TH [RR=2.00 (95% CI:1.05- 3.18)]. When the reduction was over 20%, there was higher risk for PH [RR=3.89 (95% CI:1.42-7.47)] (Table 3).

Whereas, PTH already presented a significant reduction in absolute values ($p<0.05$) as from the intraoperative period; higher for Group PH, followed by Groups TH and WH (PH>TH>WH). On an average, the lowest value for all groups was found at 1 hour post-

operatively, with a tendency towards recovery after 8 hours; higher for Groups WH and those with TH (Table 4).

The drop in percentage of PTH was also greater for the PH Group (PH>TH>WH), significant IO, at 1 and 8 hours post-operatively ($p<0.01$). In the first 8 hours, the mean percentage drop reached 100% of the basal value for patients with PH ($p<0.01$; Table 4).

When stratifying the reduction in PTH in percentage groups, a drop in hormone greater than 75% was associated with higher risk for TH [RR=2.24 (95% CI:1.16-3.42), during surgery; RR=2.24 (95% CI:1.16-3.42), at 1 hour; and RR=3.07 (95% CI:1.82-4.57), at 8 hours]. However, when the reduction was greater than 90%, the risk for PH increased [RR=3.16 (95% CI:1.18-6.86), during surgery; RR=22.40 (95% CI:3.07-160.14), at 1 hour; and RR=14.00 (95% CI:3.35-55.98), at 8 hours PO] (Table 3).

As regards ROC curves, a decrease in Ca greater than 6% at 24h coupled with a simultaneous decrease in PTH greater than 70% at 1 hour or a decrease of 36% at 8 hours showed combined sensitivity of 94% and 97% for predicting hypocalcemia. Ca values ≤ 8.4 mg/dL in 24 hour coupled with PTH ≤ 15.6 pg/mL at 1 hour predicted hypocalcemia with sensitivity of 94% and specificity of 68%. As the most significant reductions in PTH greater than 93% in 1 hour or greater than 78% in 8 hours combined with Ca ≤ 8.4 mg/dL in 24 hours showed 100% sensitivity for PH. A positive trend of Ca predicted normocalcemic patients with 100% sensitivity and specificity (Table 5).

DISCUSSION

Hypocalcemia is the most frequent complication after total thyroidectomy with an incidence that fluctuates from 6.8% to 80%.²³ For this reason, hospital clinical monitoring is imperative for minimum periods of between 24 and 48 hours, since this complication is potentially serious and sometimes fatal.²⁴ Of the 76 patients evaluated, 24 (31.6%) were

diagnosed with TH, and 12 (15.8%) with PH, totaling 47.4% of patients with hypocalcemia. Although these results were similar to those related by the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS), who observed 27.4% of TH and 12.1% of PH,²⁵ they were much higher than the percentages obtained in a previous retrospective study in our service, in which PH was observed in 8.8% of 227 thyroidectomized patients.⁶ Differences such as follow-up time and nature of the study may be causes of the discrepancy between the results.

Factors inherent to the surgery, such as inadvertent removal of the parathyroid glands and/or vascular pedicle lesion, are the main factors involved in clinically relevant hypocalcemia.⁹ However, various other causes may be related to post-thyroidectomy reduction in Ca. In this study, the authors evaluated some variables that may be directly related to the patients, such as gender; ethnicity; diagnosis; FNAP report; type of surgery; Level VI dissection; and initial thyroid function. Nevertheless, only the female gender presented higher risk for PH, corroborated by the literature.^{26, 27}

In the present study, the percentage variation in Ca, when compared with basal values, presented negative curves similar to those of the absolute values (PH>TH>WH). However, the groups were statistically different only as from 8 hours post-operatively. Perhaps, before this time, the Ca is subject to the influence of other factors, such as hemodilution or the effect of anesthesia, and its values in the intraoperative and 1 hour post-operative periods would be useful only for defining the beginning of the curve.²⁸ On an average, the lowest value for all the groups was found in the first 24 hours of the post-operative period, with a trend towards recovery from then on, particularly for Groups WH and those with TH. To the best of the authors' knowledge, this was the first study that tried to stratify the negative variation by percentage groups, showing that a drop greater than 10% of the basal value determined a higher risk for TH (RR=2.00), while a reduction of over 20% of the basal value showed association with higher risk for PH (RR=3.16). Güllüoglu B. M. *et al.* (2005) found higher

risk [RR:1.64 (CI 95%: 1.35-2)] for the development of hypocalcemia when there was a negative variation in Ca between the 8th and 14th hour post-operatively.²⁹ On the other hand, a recent meta-analysis that included 115 studies after stratification concluded that the negative variation in Ca in 24 hours is poor for predicting temporary hypocalcemia.³⁰ It is interesting to observe that in our study, no patient with ascendant absolute or percentage Ca curves, evolved with hypocalcemia. In the same way, the cited meta-analysis observed that the positive variation may be useful for excluding temporary hypocalcemia.³⁰

In this context, we found that a value of Ca $\leq 8,4$ mg/dL in 24h allows prediction of both TH and PH, with accuracy of 77.6% and 88.5%, respectively. Grodski and Serpell (2008) found similar results in their review, concluding that Ca values lower than 8.5 mg/dL would be related to biochemical hypocalcemia, while values below 8.0 mg/dL, would be related to symptomatic hypocalcemia.²⁴

As regards PTH, in the present study, negative curves were observed in the three groups, in absolute and percentage values, with statistical difference already in the intraoperative period, with a tendency to recovery for Groups WH and with TH at 1 hour. PTH was shown to be more precise for predicting hypocalcemia, probably due to presenting an ultra-rapid half-life (1-3 minutes).^{13, 23}

Di Fabio et al. (2006) advocated the importance of intraoperative PTH (after 10 min.) to guide therapeutic management and autotransplantation of the parathyroid glands.³¹ In their study, the cut-off of 75.7% for drop in the hormone showed an accuracy of 91.4% for predicting hypocalcemia.³¹ With respect to the prediction of permanent hypoparathyroidism in the intraoperative period (10 min. after removal of the gland), an AUC of 0.86 and accuracy of 86.5% were observed for a drop in PTH of over 66.5%. When associated with a PTH of 15.6 pg/mL, a 98% increase in sensitivity and 88% in specificity were observed. Therefore,

autotransplantation of the parathyroid glands may be a therapeutic option in patients who evolve with accentuated drop of over 67% in PTH and/or PTH values of 15.6 pg/mL.

Nevertheless, some patients with normal intra-operative PTH levels may subsequently develop temporary hypocalcemia.^{13, 28, 32} In patients with a normal concentration of PTH in the post-operative period, post-thyroidectomy hypocalcemia is normally self-limited, and probably, this condition is caused by vitamin D deficiency and hemodilution.^{28, 33} On the other hand, in spite of being normocalcemic, some patients continue to have low PTH levels in the post-operative period, possibly due to medications that increase renal calcium resorption.^{30, 33} In our casuistic, we found individuals who, even with undetectable PTH in the trans-operative period, developed with only TH. Moreover, in one of our patients, in spite of having observed undetectable PTH in the intraoperative period, and at 1 and 8 hours, we observed no biochemical or symptomatic hypocalcemia, with recovery of PTH occurring in 30 days.

As regards PTH and the prediction of biochemical hypocalcemia, we observed that patients with PTH below 15.6 pg/mL in 1 hour, or with negative percentage variation of 70% in 1 hour, or 36% in 8h, presented higher risk for hypocalcemia with sensitivity of 81%, 78% and 83%, respectively. These results corroborate those in the literature. Bertelli et al. (2014) considered a PTH >15 pg/dL a safe parameter for discharge from hospital, while Toniato and Pelizzo (2004) related that a PTH below 16 pg/mL predicted hypocalcemia.^{34, 35}

In general, PTH levels of between 15 and 28 pg/mL predict normocalcemia in the first hours post-operatively. Concentrations below 16 pg/mL, between the intraoperative time and 6 hours postoperatively, appear to predict hypocalcemia, whereas below 10 pg/mL predicted symptomatic or permanent hypocalcemia.^{15, 31, 34-41} However, this variability in tests and cut-off levels make comparisons among studies difficult. In general, based on the data presented, the authors could suppose that the first PTH dosage in the intraoperative period is important

for immediate management of the patient; the second, to follow-up the recovery of PTH for patients with temporary hypoparathyroidism; and the third dosage, at 8 hours, to better define the patients that will undergo evolution to permanent hypoparathyroidism.

We observed that the association between Ca and PTH increased the accuracy for the prediction of hypocalcemia. In terms of absolute values, Ca of 24 hours ≤ 8.4 mg/dL associated with a PTH of 1 hour ≤ 15.6 pg/mL, would present a sensitivity of 94% and specificity of 68% for the detection of hypocalcemia, in general. In this situation, reposition of the element and vitamin D may already begin. In percentage terms, a drop in Ca greater than 6% in 24 hours associated with a negative PTH curve, or drop in PTH greater than 70% in 1 hour, or 36% in 8 hours, would show evidence of risk for TH, indicating the need for a prolonged hospital stay (combined sensitivity of 94% and 97%). A more accentuated drop in PTH in the first hour, of over 90% may elect patients at high risk (RR=22.4 and accuracy of 91.7%) for PH. In fact, in these conditions, when the patient evolves with a Ca lower than 8.4 mg/dL in 24 hours (combined sensitivity of 100% and specificity of 80%), the risk for severe hypocalcemia increases even further, with the need for intravenous reposition of the element during hospitalization.

From the observation that positive or unchanged Ca curves exclude hypocalcemia⁴² and that association between Ca and PTH in the first 24 hours increase the sensitivity for their prediction, the authors suggest an early discharge protocol, as described in Figure 1.

CONCLUSION

The authors suggest that early discharge in 24 hours of patients submitted to total thyroidectomy would only be feasible when there is absence of a negative trend in the absolute and percentage values of Ca and PTH, when compared with the basal values. As the most significant reductions in serum calcium and PTH may be associated with increased risk

of permanent hypoparathyroidism, patients included in this scenario may be eligible for early Ca and vitamin D replacement and hospital discharge should only be considered after recovery of calcemia within the range of reference.

REFERENCES

1. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A Population-Based Study of Outcomes from Thyroidectomy in Aging Americans: At What Cost? *J Am Coll Surg* 2008;206:1097-105.
2. Trottier DC, Barron P, Moonje V, Tadros S. Outpatient thyroid surgery: Should patients be discharged on the day of their procedures. *Can J Surg* 2009;52:182-6.
3. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid* 2013;23:1193-202.
4. Sklar M, Ali MJ, Solomon P. Outpatient thyroid surgery in a toronto community hospital. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40:458-61.
5. Terris DJ, Moister B, Seybt MW, Gourin CG, Chin E. Outpatient thyroid surgery is safe and desirable. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:556-9.
6. Neto ME, Tagliarini JV, López BE, Padovani CR, Marques MdA, Castilho EC, et al. Factors influencing thyroidectomy complications. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012;78:63-9.
7. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck* 2002;24:63-7.
8. Demeester-Mirkin N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127:854-8.
9. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132--7; discussion 8.
10. Grodski S, Lundgren CI, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Postoperative PTH measurement facilitates day 1 discharge after total thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:322-5.
11. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman Da, et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:63-7.
12. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: Parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear Nose Throat J* 2010;89:462-5.
13. Terkawi AS, Al-Dhahri SF. Perioperative parathyroid hormone measurements in thyroid surgery: one stone to hit three birds. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80:551-3.

14. Irvin GL, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 1994;168:466-8.
15. Soon PSH, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2005;75:977-80.
16. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg* 2003;138:632-6.
17. Cochran WG. *Sampling Techniques*. New York: John Wiley; 1977.
18. 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;32:56-60.
19. Goodman LALA. Simultaneous confidence intervals for contrasts among multinomial populations. *Ann of Math Stat* 1964;35:716-25.
20. Goodman LALA. On Simultaneous Confidence Intervals for Multinomial Proportions. *Technometrics* 1965;7:247-54.
21. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 2010.
22. Johnson RA, Wichern DW. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. New Jersey: Prentice Hall; 2007.
23. Fezer GF, Gama RR, Delfes RA. Nível de paratormônio pós-tireoidectomia total como preditor de hipocalcemia sintomática - estudo prospectivo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2012;41:58-64.
24. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008;32:1367-73.
25. Chadwick D, Kinsman R, Walton P. The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons Fourth National Audit Report. Oxfordshire: Dendrite Clinical Systems Ltd; 2012.
26. Sands NB, Payne RJ, Cote V, Hier MP, Black MJ, Tamilya M. Female Gender as a Risk Factor for Transient Post-Thyroidectomy Hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:561-4.
27. Del Rio P, Iapichino G, De Simone B, Bezer L, Arcuri M, Sianesi M. Is it possible to identify a risk factor condition of hypocalcemia in patients candidates to thyroidectomy for benign disease? *Ann Ital Chir* 2010;81:397-401.
28. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-serra A, Biesen WV, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173:1-20.
29. Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yeğen C, Yalin R, Aktan AÖ. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg* 2005;29:1288-93.
30. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101:307-20.
31. Fabio FD, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg* 2006;30:1428-33.

32. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, Moscato U, Bellantone C, Carrozza C, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* 2016;159:78-84.
33. Huang SM. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J Surg* 2012;36:1503-8.
34. Bertelli AAT, Kikuchi W, Derito CP, Hirota LN, Suehara AB, Menezes MB. Tratamento seletivo do hipoparatiroidismo após tireoidectomia total baseado nos valores de PTH. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2014;43:123-6.
35. Toniato A, Pelizzo MR. Importance of early intraoperative parathyroid hormone assay. *Arch Surg* 2004;139:343.
36. 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;136:1236-41.
37. Scurry WC, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope* 2005;115:1362-6.
38. 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;134:907-10.
39. Alía P, Moreno P, Rigo R, Francos JM, Navarro MÁ. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol* 2007;127:592-7.
40. Chindavijak S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1167-71.
41. Grodski S, Campbell P, Delbridge L, Farrell S, Gough I, Magarey C, et al. Australian endocrine surgeons guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: Analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg* 2007;77:199-202.
42. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism - Definitions and Management. *Endocr Pract* 2015;21:674-85.

Table 1. Clinical-pathological characteristics, according to the presence or absence of post-surgery hypoparathyroidism

	Hypoparathyroidism			RR (95% CI)
	Without 40 (52.6%)	Temporary 24 (31.6%)	Permanent 12 (15.8%)	
Age* (years)	49.8 (±12.0)	54.3 (±10.5)	53.2 (±18.4)	
Gender** n (%)				1.14 (1.04-1.25)
Female	34 (85.0%) ^{ab}	22 (91.7%) ^{abb}	12 (100.0%) ^{bb}	
Male	6 (15.0%) ^{aA}	2 (8.3%) ^{aA}	0 (0.0%) ^{aA}	
Ethnicity** n (%)				
White	37 (92.5%) ^{ab}	24 (100.0%) ^{ab}	12 (100.0%) ^{ab}	
Black	3 (7.5%) ^{aA}	0 (0.0%) ^{aA}	0 (0.0%) ^{aA}	
Diagnosis** n (%)				
Benign	16 (40.0%)	11 (45.8%)	6 (50.0%)	
Malignant	24 (60.0%)	13 (54.2%)	6 (50.0%)	
Histopathological report n (%)				
Colloid Goitre	13 (32.5%)	10 (41.7%)	5 (41.7%)	
Papillary Carcinoma	22 (55.0%)	10 (41.7%)	6 (50.0%)	
Follicular Carcinoma	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
Medullary Carcinoma	0 (0.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
Hashimoto's Thyroiditis	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Fibrous Hashimoto's Thyroiditis	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0 (0.0%)	
Graves' Disease	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	
Hurthle Cell's Tumor	2 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
FNAP† n (%)				
6	8 (25.0%)	2 (9.5%)	4 (36.3%)	
5	6 (18.8%)	8 (38.1%)	3 (27.3%)	
4	2 (6.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	
3	7 (21.9%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	
2	9 (28.1%)	7 (33.3%)	3 (27.3%)	
1	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (9.1%)	
Surgical Type** n (%)				
Total	30 (75.0%) ^{ab}	21 (87.5%) ^{ab}	9 (75.0%) ^{aA}	
Totalization	10 (25.0%) ^{aA}	3 (12.5%) ^{aA}	3 (25.0%) ^{aA}	
Level VI Dissection** n (%)				
No	34 (85.0%) ^{ab}	21 (87.5%) ^{ab}	8 (66.7%) ^{aA}	
Yes	6 (15.0%) ^{aA}	3 (12.5%) ^{aA}	4 (33.3%) ^{aA}	
Initial Thyroid Function				
FT4 (ng/dL)*	1.14 (0.26)	1.38 (0.84)	1.22 (0.31)	
TSH (mUI/mL)***	1.12 (0.00;29.65)	1.52 (0.14;5.37)	1.22 (0.15;100.0)	

*Mean (standard deviation), one-way analysis of variance (ANOVA); ***Goodman test of association*; ***median (minimum value; maximum value), Kruskal Wallis test. **Capital letters**= comparison of response category within the outcome (↓). **Lower case letters**= comparison of outcome fixed to response category (→). **Different letters**= p<0.05. † FNAP= Fine needle aspiration puncture.

Table 2. Serum calcium concentrations* and percentage variation in calcium**, with regard to pre-operative time interval, according to presence or absence of post-surgical hypoparathyroidism and evaluation time intervals

Hypoparathyroidism	Calcium [Calcium (mg/dL) and Percentage Variation (%); time intervals]						<i>p</i> *
	Pre-operative	Intraoperative	1 hour	8 hours	14 hours	24 hours	
Without	9.38 (0.54) ^B	9.00 (0.61) ^A -3.69% (-22.02; 11.70) ^B	8.90 (0.55) ^A -5.38% (-21.10; 11.70) ^{AB}	8.75 (0.53)^{ba} -6.13% (-25.69; 8.33) ^{ba}	8.79 (0.64)^{ba} -7.22% (-21.90; 24.71) ^{ba}	8.87 (0.54)^{Ca} -5.32% (-21.90; 13.79) ^{baB}	<i>p</i> <0.05
Temporary	9.38 (0.36) ^C	9.00 (0.55) ^{BC} -3.77% (-14.56; 12.63) ^B	8.59 (0.61) ^{AB} -5.46% (-28.57; 2.20) ^{AB}	8.46 (0.64)^{baA} -9.64% (-29.56; -5.49) ^{baA}	8.33 (0.66)^{aA} -10.99% (-27.55; -6.77) ^{aA}	8.34 (0.67)^{ba} -11.67% (-27.18; -7.61) ^{aA}	<i>p</i> <0.05
Permanent	9.33 (0.49) ^D	8.80 (0.61) ^{AB} -5.21% (-20.62; 1.62) ^B	8.65 (0.70) ^{ABCD} -8.17% (-20.62; 5.21) ^{AB}	8.15 (0.56)^{aAB} -12.44% (-21.88; -6.02) ^{aA}	8.05 (0.59)^{aA} -12.32% (-24.21; -2.41) ^{aA}	7.94 (0.46)^{AA} -13.16% (-25.51; -5.75) ^{aA}	<i>p</i> <0.05
<i>p</i> *	<i>p</i> >0.05	<i>p</i> >0.05	<i>p</i> >0.05	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01	

*Mean (standard deviation), analysis of variance for the model of repeated measures in independent groups (MANOVA), complemented with the Bonferroni multiple comparisons test. **Median (minimum, maximum value); non parametric analysis of variance (NPMANOVA), complemented with the Dunn multiple comparisons test. **Capital letters**= comparison of evaluation time intervals within the outcome (→). **Lower case letters**= comparison of outcomes fixed to evaluation time interval (↓). **Different letters**= statistical significance.

Table 3. Percentage reduction in calcium and parathyroid hormone (PTH) within 24 hours after thyroidectomy, in comparison with the pre-operative time interval, and risk for temporary (TH) and permanent (PH) hypoparathyroidism

		Hypoparathyroidism			
		Temporary		Permanent	
		RR	CI	RR	CI
24 h Ca	<5%	0.76	0.27-1.32	0.00	†
	5 to 10%	0.46	0.18-0.91	0.77	0.23-1.92
	10 to 15%	2.00	1.05-3.18	2.42	0.86-5.11
	15 to 20%	2.00	1.05-3.18	1.62	0.51-3.43
	>20%	1.06	0.32-1.71	3.89	1.42-7.47
10 PTH	25 to 50%	0.43	0.14-0.85	0.60	0.14-1.54
	50 to 75%	1.06	0.40-1.74	1.49	0.39-3.08
	75 to 90%	2.24	1.16-3.42	1.70	0.45-3.44
	>90%	1.82	0.94-2.93	3.16	1.18-6.86
1 h PTH	25 to 50%	0.69	0.24-1.22	0.00	†
	50 to 75%	0.58	0.20-1.07	0.37	0.05-1.09
	75 to 90%	2.24	1.16-3.42	0.00	†
	>90%	1.73	0.91-3.03	22.40	3.07-160.14
8 h PTH	25 to 50%	0.84	0.30-1.43	0.00	†
	50 to 75%	0.60	0.17-1.08	0.60	0.09-1.48
	75 to 90%	3.07	1.82-4.57	1.06	0.16-2.25
	>90%	1.40	0.71-2.36	14.00	3.35-55.98

*Relative Risk (RR) calculated from percentage groups with 95% confidence intervals (CI).

† Invalid decimal places.

Table 4. Serum parathyroid hormone concentrations* and percentage variation in parathyroid hormone (PTH)*, with regard to pre-operative time interval, according to presence or absence of post-surgical hypoparathyroidism and evaluation time intervals

Hypoparathyroidism	PTH (Parathyroid hormone (pg/mL) and percentage variation; time intervals)				p*
	Pre-operative	intraoperative	1 hour	8 hours	
Without	49.90 (12.30;97.20) ^c	39.00 (0.00;104.50) ^{bAB} -23.03 (-100.00;227.64) ^{bB}	29.38 (0.00;74.80) ^{bA} -40.00 (-100.00;71.80) ^{bA}	35.05 (0.00;87.00) ^{cAB} -18.80 (-100.00;122.76) ^{bB}	<i>p</i> <0.05
Temporary	49.65 (28.90;91.90) ^B	13.50 (0.00;84.80) ^{aA} -74.04% (-100.00;81.58) ^a	6.40 (0.00;53.50) ^{aA} -88.24% (-100.00;3.93) ^a	10.61 (0.00;85.50) ^{bA} -79.91% (-100.00;-1.07) ^a	<i>p</i> <0.05
Permanent	42.05 (7.18;86.50) ^B	6.61 (0.00;62.00) ^{aA} -87.31% (-100.00;-8.82) ^{aB}	0.70 (0.00;15.60) ^{aA} -98.49% (-100.00;-66.95) ^{aAB}	0.00 (0.00;21.00) ^{aA} -100.00% (-100.00;-55.30) ^{aA}	<i>p</i> <0.05
<i>p</i> *	<i>p</i> >0.05	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01	

*Median (minimum, maximum value); non parametric analysis of variance (NPMANOVA), complemented with the Dunn multiple comparisons test. **Capital letters**= comparison of evaluation time intervals within the outcome (→). **Lower case letters**= comparison of outcomes fixed to evaluation time interval (↓). **Different letters**= statistical significance.

Table 5. Combined sensitivity and specificity in parallel of calcium, parathyroid hormone, and slope of both, in patients with temporary and permanent hypoparathyroidism, and hypocalcemia in general

Temporary Hypoparathyroidism	AUC	Sensitivity	Specificity	Accuracy
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.74	70.83%	77.50%	76.6%
1 h PTH (≤ 15.6 pg/mL)	0.76	70.83%	80%	76.6%
Sens and Spec combined		90.66%	61%	
24 h Ca neg. slope ($\geq 6.12\%$)	0.72	75%	70%	71.9%
1 h PTH neg. slope ($\geq 62.31\%$)	0.79	75%	70%	71.9%
Sens and Spec combined		94%	50%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.74	70.83%	77.50%	76.6%
1 h PTH slope neg. ($\geq 62.31\%$)	0.79	75%	70%	71.9%
Sens and Spec combined		93%	54%	
Permanent Hypoparathyroidism				
10 PTH (≤ 15.6 pg/mL)	0.87	91.67%	90%	86.5%
10 PTH neg. slope ($\geq 66.95\%$)	0.84	75%	90%	86.5%
Sens and Spec combined		98%	88%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.92	91.70%	87.50%	88.5%
1 h PTH (≤ 5.0 pg/mL)	0.93	91.67%	92.50%	92.3%
Sens and Spec combined		100%	80%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.92	91.70%	87.50%	88.5%
8 h PTH (≤ 8.9 pg/mL)	0.96	91.67%	95%	94.2%
Sens and Spec combined		100%	84%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.92	91.70%	87.50%	88.5%
1 h PTH neg. slope ($\geq 92.86\%$)	0.93	91.67%	92.50%	92.3%
Sens and Spec combined		100%	80%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.92	91.70%	87.50%	88.5%
8 h PTH neg. slope ($\geq 78.08\%$)	0.95	91.70%	95%	94.2%
Sens and Spec combined		100%	84%	
24 h Ca neg. slope ($\geq 7.78\%$)	0.87	91.67%	70%	75.0%
8 h PTH neg. slope ($\geq 78.08\%$)	0.95	91.70%	95%	94.2%
Sens and Spec combined		100%	67%	
Hypocalcemia in general				
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.80	70%	85%	77.6%
1 h PTH (≤ 15.6 pg/mL)	0.82	80.56%	80%	80.3%
Sens and Spec combined		94%	68%	
24 h Ca slope neg. ($\geq 6.12\%$)	0.77	80.56%	62.5%	71.1%
8 h PTH neg. slope ($\geq 35.67\%$)	0.84	83.33%	60%	71.1%
Sens and Spec combined		97%	38%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.80	70%	85%	77.6%
1 h PTH neg. slope ($\geq 70.8\%$)	0.84	77.78%	82.50%	80.3%
Sens and Spec combined		94%	70%	
24 h Ca (≤ 8.4 mg/dL)	0.80	70%	85%	77.6%
8 h PTH neg. slope ($\geq 35.67\%$)	0.84	83.33%	60%	71.1%
Sens and Spec combined		95%	51%	

Sens= sensitivity; **Spec**= specificity; **h**= hour(s); **neg.**= negative; **mg/dL**= milligram per deciliter; **pg/mL**= picogram per milliliter.

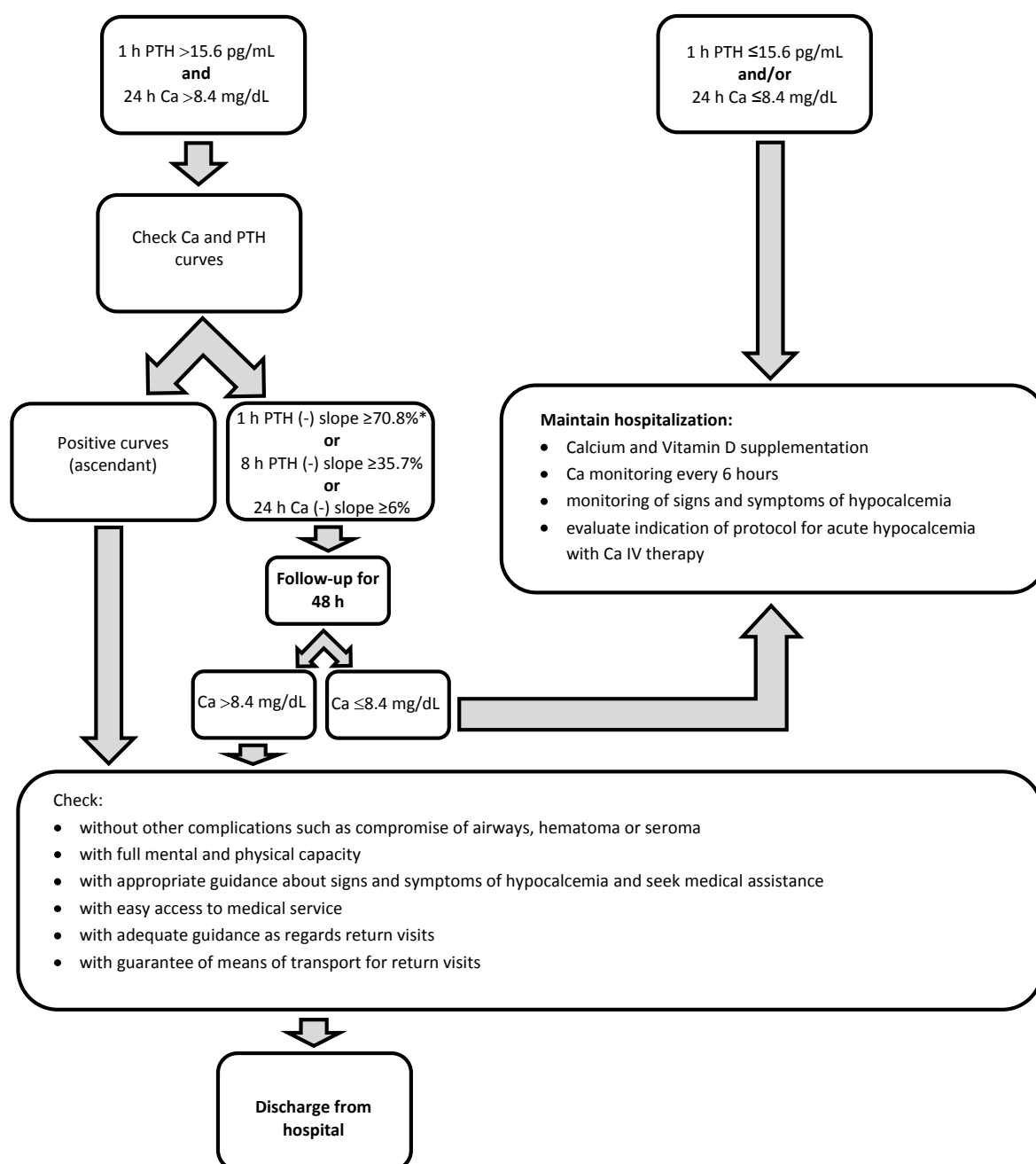


Figure 1. Protocol proposed for detection of and approach to hypoparathyroidism in patients submitted to total thyroidectomy in the Clinical Hospital of the Botucatu Medical School (HC-FMB) – UNESP. *PTH negative slope of 1 h ≥90% and 24 h Ca ≤8.4 mg/dL are associated with risk for severe hypocalcemia

ANEXOS

ANEXO A



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.

CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 30 de março de 2016

Of. 24/2016-CEP

Ilustríssima Senhora

Profa. Dra. Gláucia Maria Ferreira Silva Mazeto

Departamento de Clínica Médica da

Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Profa. Gláucia,

Em relação ao Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3998-2011) Detecção precoce da hipocalcemia pós-tireoidectomia total, coordenado por Vossa Senhoria, com a colaboração de Adriana Polachini do Valle, Emanuel Celice Castilho e José Vicente Tagliarini, aprovado pelo CEP em 03/10/2011, informo que foi **AUTORIZADA** a inclusão de Gustavo G. Yogolare, colaborando com objetivo de iniciação científica, e Roberto Santos Tunes, que desenvolverá esse projeto como Tese de Doutorado.

Ao final da execução é necessário apresentar o **Relatório Final de Atividades**.

Atenciosamente,

Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP.



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 outubro de 2.011

Of. 419/2011 CEP

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª Gláucia,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa - (Protocolo CEP 3998-2011) "Detecção precoce da hipocalcemia pós-tireoidectomia total", a ser conduzido por Vossa Senhoria, com a colaboração de Adriana Polachini do Valle, Emanuel Celice Castilho e José Vicente Tagliarini, recebeu do relator, parecer favorável, aprovado em reunião de 03/10/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO** Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário CEP.

ANEXO B

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

CÂMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

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



Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

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

Eu _____, fui convidada a participar do trabalho intitulado "DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA TOTAL.". Recebi informações que o presente estudo tem por objetivo, a partir dos dados coletados por meio de um protocolo de atendimento e informações adquiridas no prontuário, a identificação precoce dos pacientes que, submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia prévia, desenvolverão hipocalcemia, utilizando a dosagem de paratormônio no pós-operatório e a curva de concentração de cálcio sérico, nas primeiras 24 h após a cirurgia realizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), UNESP.

O estudo inclui a coleta de sangue, para dosagem de cálcio e paratormônio (PTH) séricos antes da cirurgia. Adicionalmente, serão realizadas novas dosagens de PTH 1h e 8 h após a cirurgia, e de cálcio com 8, 14 e 20 h após a cirurgia e uma dosagem de proteínas totais e frações na manhã seguinte à cirurgia. Posteriormente, serão realizadas novas coletas de sangue reavaliação em 7 e 30 dias e após seis meses, com dosagens de cálcio e PTH, permitindo a identificação dos paciente como normais, portadores de hipocalcemia transitória ou definitiva (hipoparatiroidismo). Os exames serão realizados por profissionais treinados e experientes, não sendo previsto nenhum desconforto ou risco a minha saúde. Estas dosagens serão realizadas durante minhas coletas de rotina, não sendo previstos comparecimentos adicionais ao laboratório para este fim. Fui alertada também de que os resultados obtidos no estudo poderão ser divulgados futuramente em meios de comunicação acadêmica e encontros de profissionais de saúde, sendo minha privacidade mantida em sigilo.

Com a assinatura abaixo, declaro ser de minha opção participar do estudo após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre o mesmo, e tenho conhecimento que a qualquer momento, poderei abandonar o estudo, sendo que minha decisão não acarretará em prejuízo no meu tratamento e atendimentos futuros nessa instituição.

Botucatu _____, de _____ de 201__.

Assinatura do voluntário_____
Assinatura do pesquisador**Responsáveis Clínicos pela pesquisa:** Prof^a. Dr^a. Gláucia M.F.S. Mazeto / Prof. Dr. José Vicente Tagliarini

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

ANEXO C

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

CÂMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO

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

PROTOCOLO "DETECÇÃO PRECOCE DA HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA
TOTAL"

Data do Protocolo: ____/____/____

Nº do protocolo ____

I. DADOS GERAIS

Nome: _____ RG-HC: _____

Sexo: M ____ F ____ Raça referida: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Naturalidade: _____ Procedência: _____

Grau de escolaridade: _____ Profissão: _____

Ano de início de acompanhamento (ambatório **tireoide** - UNESP): _____Uso de medicação direcionada à tireoide (pré-cirúrgico, nome):
_____Uso de medicação envolvido no metabolismo do cálcio (pré-cirúrgico, nome):

Data da tireoidectomia: ____/____/____ Hora do início da tireoidectomia: ____h

Hora do término da tireoidectomia: _____h

[illegible]

III. EXAMES LABORATORIAIS DE MÁXIMO INTERESSE

A) VÉSPERA DA CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	Albumina	Ref.	PTH	Ref.	T4-L	Ref.	TSH	Ref.

B) 10 MINUTOS APÓS REMOÇÃO GLANDULAR

Data	Hora	Cálcio	Ref.	PTH	Ref.

C) 1 HORA PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	PTH	Ref.	Albumina	Ref.

D) 8 HORAS PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	PTH	Ref.

E) 14 HORAS PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.

F) 24 HORAS PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	Albumina	Ref.

G) 7 DIAS PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	Albumina	Ref.

H) 30 DIAS PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	Albumina	Ref.	PTH	Ref.	T4-L	Ref.	TSH	Ref.

I) 6 MESES PÓS-CIRURGIA

Data	Hora	Cálcio	Ref.	Fósforo	Ref.	Magnésio	Ref.	Albumina	Ref.	PTH	Ref.	T4-L	Ref.	TSH	Ref.

IV. OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

Data	Hora		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.		Ref.

V. Diagnóstico final quanto à hipocalcemia:☐**Hipocalcemia transitória no geral**☐**≤ 1 h**☐**≤ 8 h**☐**≤ 14 h**☐**≤ 24 h**☐**≤ 7 dias**☐**≤ 30 dias**☐**Hipocalcemia definitiva (≥ 6 meses)**