

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia**

**Eduardo Bardou Yunes Filho**

**Papel dos níveis do paratormônio como preditor de  
hipocalcemia pós-tireoidectomia: Estudo prospectivo**

**Porto Alegre, 2017**

**Eduardo Bardou Yunes Filho**

**Papel dos níveis do paratormônio como preditor de hipocalcemia pós-tireoidectomia: Estudo prospectivo**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Orientador: Profa. Dra. Ana Luiza Silva Maia

**Porto Alegre, 2017**

### CIP - Catalogação na Publicação

Bardou Yunes Filho, Eduardo

Papel dos níveis do paratormônio como preditor de hipocalcemia pós-tireoidectomia: Estudo prospectivo / Eduardo Bardou Yunes Filho. -- 2017.

55 f.

Orientadora: Ana Luiza Silva Maia.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Hipoparatiroidismo. 2. Tireoidectomia. 3. Hipocalcemia. I. Silva Maia, Ana Luiza, orient. II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

A Antônio João Yunes Filho, meu avô que muito torceu pelo meu sucesso e sempre se orgulhou das minhas conquistas. Tenho certeza de que seus ensinamentos, maneira de conduzir a vida e exemplos de tratamento ao próximo, foram fundamentais, não só para mais esta importante conquista, mas também para minha completa formação como cidadão e médico.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Ana Luiza Maia, por toda sua dedicação e apoio durante este processo. Agradeço pela paciência, compreensão, amizade e em especial pela oportunidade que me foi dada de realizar este trabalho ao lado desta reconhecida pessoa, referência em sua área de atuação e que tenho como exemplo. Muito conhecimento adquiri neste período de orientação acadêmica e de assistência clínica aos pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Aos Professores e Contratados do Serviço de Endocrinologia do HCPA e do Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, do qual me orgulho por ter feito parte, mesmo que por um curto período de tempo, de seus gloriosos recentemente completos 20 anos de existência. Agradeço por todo o apoio e ensinamento durante o período de Residência Médica e Pós-Graduação.

A toda equipe do setor de tireoide do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela amizade, bem como pelas sugestões e apoio durante o desenvolvimento desta pesquisa e atendimentos ambulatoriais no seguimento dos pacientes. Em especial a Rafael Scheffel por compartilhar sua experiência e auxiliar de maneira muito importante a conclusão deste trabalho.

Ao aluno de iniciação científica Rodrigo Mesquita pelo auxílio na coleta de dados e elaboração do projeto, assim como aos colegas de Residência Médica que, de forma direta ou indireta, me ajudaram durante as tantas experiências adquiridas no convívio diário: Juliana Keller Brenner, Dimitris Rucks Varvaki Rados, Paloma Dias da Cruz, Ana Marina da Silva Moreira, Thizá Massaia Londero e Iuri Martin Goemann.

Destaco a amizade verdadeira, que considero um dos principais valores da vida, essencial para seguirmos em frente e superamos os momentos de dificuldade. Entre os vários amigos que sempre estiveram ao meu lado, agradeço especialmente a Issam Jomaa e a Rafael Vaz Machry, ambos de contribuição muito importante,

desde a ideia inicial para a elaboração do projeto até a conclusão do trabalho, me incentivando e fornecendo suporte nos momentos de dificuldade, receios e dúvidas.

A toda minha grande e unida família, mas de forma muito especial aos meus pais, Eduardo Bardou Yunes e Luciana Bastos Yunes, e à minha irmã, Maria Eduarda Bastos Yunes, por seu amor incondicional. São minha base, meu alicerce, meus sonhos e conquistas. Palavras não são suficientes para descrever o que significam na minha vida. Não existe nada maior.

Aos pacientes, que me ensinam a cada dia uma nova lição de vida, pela confiança a mim depositada e por acreditarem no desenvolvimento desta pesquisa na busca pela resposta clínica.

## **APRESENTAÇÃO**

Esta dissertação de mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. A mesma será constituída de uma introdução em português, seguida por um artigo em inglês, este formatado conforme as exigências da respectiva revista médica à qual será submetido para avaliação e posterior publicação.

O artigo em inglês desta dissertação é constituído por estudo do tipo prospectivo, observacional, não randomizado. O mesmo se encontra somente na versão completa deste documento, abrangendo o intervalo entre as páginas 29 a 54 (indicadas por numeração no cabeçalho de cada página), as quais não serão divulgadas até o momento em que o artigo em inglês seja publicado pela revista médica à qual será submetido. O texto parcial (excluídas as páginas supracitadas referentes ao artigo em inglês) constitui a versão passível de divulgação inicial.

## RESUMO

A hipocalcemia é uma frequente complicação associada a cirurgias cervicais por patologias tireoidianas, sendo a mais comum intercorrência após tireoidectomia total. Além disso, consiste em uma importante causa para aumento do tempo de hospitalização, se manifestando de forma laboratorial isolada ou sintomática geralmente 24 a 48 horas após o procedimento.

Devido a curta meia vida do paratormônio (PTH), sua concentração sanguínea pode decair rapidamente após a cirurgia, antes mesmo da instalação de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Pelo exposto, níveis séricos de PTH intacto (iPTH) têm sido avaliados como fator preditivo desta complicação. Entretanto, a heterogeneidade e ausência de padronização metodológica entre os estudos, leva a inexistência de consenso em relação ao momento ideal para sua dosagem e valores mais acurados para este fim. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar o papel do iPTH como marcador precoce de hipocalcemia.

Para tal, foi realizado estudo de coorte, onde indivíduos submetidos à tireoidectomia foram avaliados e acompanhados por 6 meses em um hospital universitário terciário. Os níveis de iPTH foram aferidos nas primeiras 4 horas (iPTH 4h) e na manhã do dia seguinte após a cirurgia (iPTH 1º PO). As características clínicas, cirúrgicas e laboratoriais de cada indivíduo foram comparadas quanto a ocorrência ou não de hipocalcemia, que foi definida por níveis de cálcio total corrigidos pela albumina  $\leq 8,0$  mg/dL e/ou presença de sinais ou sintomas compatíveis. Os pontos de corte de maior acurácia diagnóstica de ambos momentos foram determinados através da curva ROC e suas áreas sob a curva (AUC) comparadas.

O estudo incluiu 101 pacientes, dos quais 68,3% realizaram tireoidectomia total e 31,7% parcial. A maior parte da amostra foi constituída por mulheres (92,1%) e a média geral de idade foi de  $52,4 \pm 12,9$  anos. Hipocalcemia ocorreu em 25 pacientes (24,8%). Quando comparado ao grupo de indivíduos sem hipocalcemia, o grupo de pessoas com esta complicação apresentou maior proporção de pacientes submetidos a tireoidectomia total (96 vs. 59,2%,  $P=0,001$ ), maior duração do procedimento cirúrgico ( $160,6 \pm 41,5$  vs.  $124,7 \pm 39,3$  minutos,  $P<0,001$ ) e maior proporção de intercorrências relacionadas as paratireoides (40 vs. 10,5%,  $P=0,002$ ). Os níveis de iPTH 4h e iPTH 1º PO foram significativamente mais baixos nos pacientes que



apresentaram hipocalcemia (5.5 [3.6-17.5] vs. 58.0 [34.9-81.6] e 4.4 [3.2-11.8] vs. 48.0 [33.8-68.3],  $P < 0,001$ ). Os valores de iPTH de maior acurácia para predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia foram iguais a 19,55 pg/ml no primeiro momento de medida e 14,35 pg/ml no seguinte. A análise da curva ROC destes pontos de corte mostrou AUC igual a 0,93 para iPTH 4h (sensibilidade de 86,9% e especificidade de 94,2%) e a 0,94 para iPTH 1º PO (sensibilidade de 88% e especificidade de 98,6%), não havendo diferença significativa ao comparar os dois momentos ( $Z -0,81$ ,  $P = 0,41$ ).

Em conclusão, nossos resultados demonstram que os níveis séricos de iPTH dosados nas primeiras 4 horas ou na manhã do primeiro dia pós-operatório, são bons preditores de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Ambos momentos de medida apresentaram a mesma acurácia para este fim, embora com diferentes pontos de corte. Os resultados obtidos são de importante significado clínico para o seguimento pós-operatório de indivíduos submetidos a tireoidectomia, viabilizando alta hospitalar mais precoce e segura após o procedimento.

Palavras-chave: Hipoparatiroidismo. Tireoidectomia. Hipocalcemia

## ABSTRACT

Hypocalcemia is a frequent complication of thyroidectomy and is an important cause of prolonged hospitalization. This complication and related symptoms typically manifest 24–48 hours after the operation. Serum intact parathyroid hormone (iPTH) has a short half-life and its levels may decline rapidly following the surgery. For this reason, its laboratory values have been proposed as a predictive factor for hypocalcemia occurrence. However, the absence of methodological standardization to define cut-off points and differences between studies precludes widespread applicability in clinical practice. The objective of this study was to determine the role of iPTH as an early marker of postoperative hypocalcemia.

For that, we evaluated a cohort of patients who underwent thyroidectomy at a tertiary university-based hospital. iPTH was measured within 4 hours after surgery (iPTH 4h) and on the morning of the first postoperative day (iPTH 1st PO). Hypocalcemia was defined by levels of total calcium corrected by serum albumin  $\leq 8.0$  mg/dL and/or by the presence of characteristic symptoms. The most accurate iPTH cut-off point for hypocalcemia prediction was established from a ROC curve and the area under the curve (AUC) comparing both moments.

The study included 101 patients. The mean age was  $52.4 \pm 12.9$  years and 93 were women (92.1%). Regarding the surgical approach, 69 underwent total thyroidectomy (68.3%) and 32 partial thyroidectomy (31.7%). Hypocalcemia occurred in 25 patients (24.8%), of whom 12 were symptomatic. Total thyroidectomy, longer duration of surgery and parathyroid-related surgical interurrences were associated with postoperative hypocalcaemia (all  $P < 0.05$ ). We also observed a lower level of both iPTH 4h (5.5 [3.6-17.5] vs. 58.0 [34.9-81.6],  $P < 0.001$ ) and iPTH 1st PO (4.4 [3.2-11.8] vs. 48.0 [33.8-68.3],  $P < 0.001$ ) in the group of patients with postoperative hypocalcemia. Using the ROC curve, the optimal cut-off points were 19.55 pg/mL and 14.35 pg/mL for iPTH 4h and iPTH 1st PO, respectively. The comparison of the AUC showed no significant difference between these two points of evaluation (0.935 for iPTH 4h vs. 0.940 for iPTH 1st PO;  $P = 0.415$ ).

In conclusion, our results show that serum iPTH levels measured within 4h or on the first morning after surgery are predictors of postoperative hypocalcemia. Notably, both moments have the same accuracy to predict postoperative hypocalcemia

(with different cutoff points). These findings might have important implications in the management and follow-up of patients who underwent thyroidectomy, enabling earlier and safer discharge for those individuals.

Keywords: Hypoparathyroidism. Thyroidectomy. Hypocalcemia.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Regulação da secreção de paratormônio pelas paratireoides e seu mecanismo de ação sobre os órgãos alvo .....	17
<b>Figura 2.</b> Sinal de Chvostek .....	18
<b>Figura 3.</b> Sinal de Trousseau .....	18
<b>Figura 4.</b> Probabilidade de recuperação da função paratireoidiana em pacientes com hipoparatireoidismo prolongado .....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>1,25 [OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub></b>	1,25-Dihidroxitamina D3 ou calcitriol
<b>25[OH]D<sub>3</sub></b>	25-Hidroxitamina D3
<b>AUC</b>	Área sob a curva ( <i>area under the curve</i> )
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Cálcio ionizado
<b>CAPES</b>	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
<b>CaSR</b>	Receptores sensíveis a cálcio expressados pelas células paratireoidianas
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>FAPERGS</b>	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
<b>FIPE</b>	Fundo de Incentivo a Pesquisa
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>iPTH</b>	Hormônio paratireoidiano intacto
<b>iPTH 4h</b>	iPTH dosado nas primeiras quatro horas após a cirurgia
<b>iPTH 1º PO</b>	iPTH dosado na manhã do primeiro dia pós-operatório
<b>Mg</b>	Magnésio
<b>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></b>	Fosfato
<b>PRONEX</b>	Programa de Apoio a Núcleos de Excelência
<b>PTH</b>	Paratormônio ou hormônio paratireoidiano
<b>Curva ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
<b>RV</b>	Valor de referência laboratorial ( <i>reference value</i> )
<b>SD</b>	<i>Standart deviation</i>
<b>SPSS</b>	Package for Social Science Professional
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## LISTA DE SÍMBOLOS

<b>%</b>	Porcentagem
<b>±</b>	Mais ou menos
<b>&lt;</b>	Menor que
<b>&gt;</b>	Maior que
<b>≤</b>	Menor ou igual que
<b>≥</b>	Maior ou igual que
<b>dl</b>	Decilitro
<b>mg</b>	Miligrama
<b>ml</b>	Mililitro
<b>pg</b>	Picograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução e revisão da literatura</b> .....	<b>16</b>
1.1	Hipoparatiroidismo pós-tireoidectomia: metabolismo mineral ósseo e alterações homeostáticas secundárias a disfunção de paratireoides .....	16
1.2	Predição de hipocalcemia pós-tireoidectomia: um desafio clínico .....	19
1.3	Hipoparatiroidismo persistente e definitivo .....	22
<b>2</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Artigo em inglês</b> .....	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Conclusões</b> .....	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 HIPOPARATIREOIDISMO PÓS-TIREOIDECTOMIA: METABOLISMO MINERAL ÓSSEO E ALTERAÇÕES HOMEOSTÁTICAS SECUNDÁRIAS A DISFUNÇÃO DE PARATIREOIDES

A tireoidectomia é uma das cirurgias de cabeça e pescoço mais frequentes nos dias atuais e, embora considerado um procedimento seguro e de baixa morbidade, pode apresentar algumas complicações pós-operatórias (1-3). Entre estas, as alterações relacionadas a homeostase do cálcio apresentam importante relevância clínica. As cirurgias da região anterior do pescoço constituem a principal causa de hipoparatireoidismo adquirido, responsáveis por 75% dos casos(4).

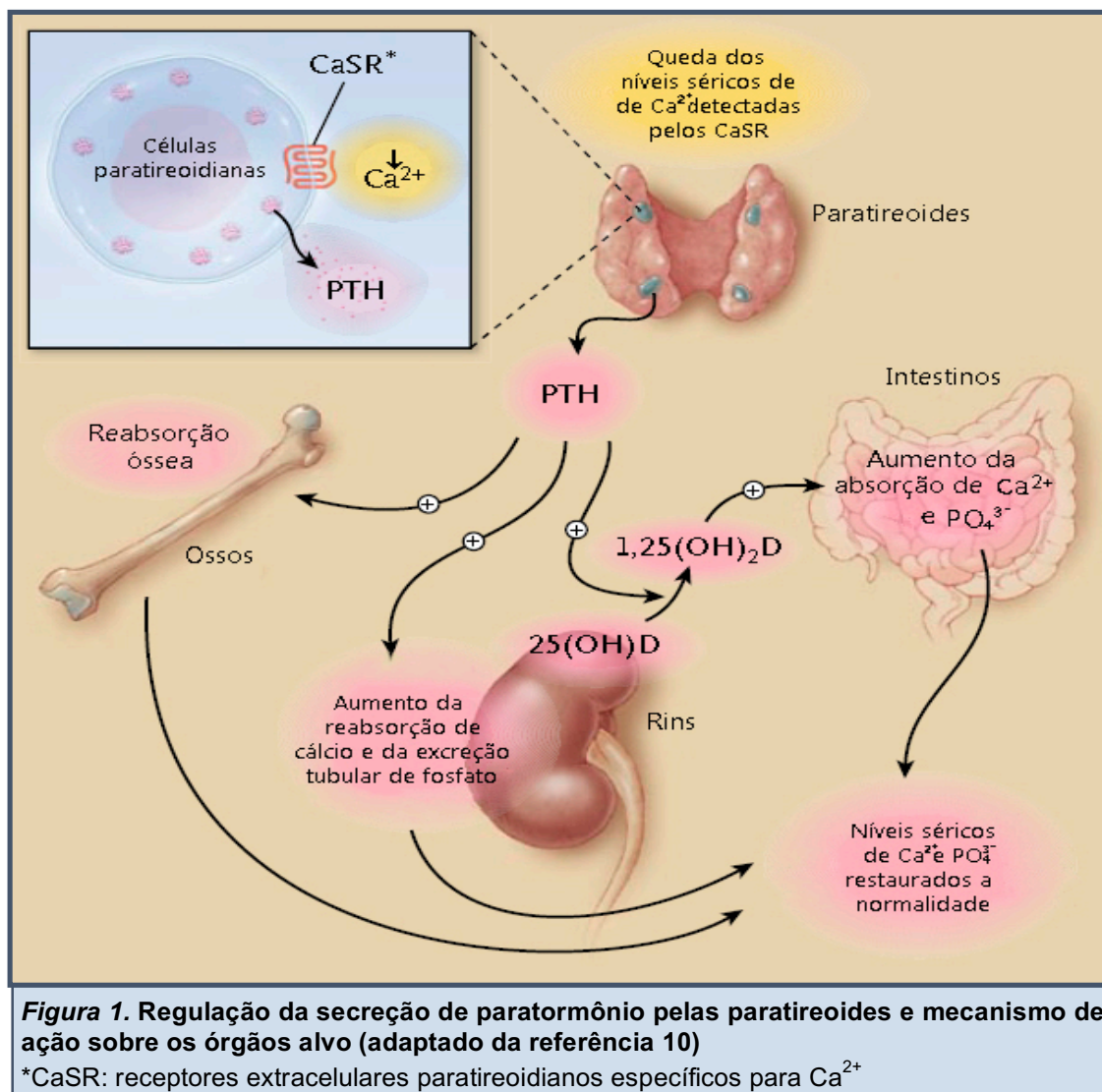
A hipocalcemia consiste na complicação mais comum pós-tireoidectomia total, sendo importante causa para aumento de gastos e tempo de permanência hospitalar. Sua principal causa é a disfunção aguda das paratireoides, a qual pode ser secundária a trauma mecânico e/ou térmico (edema, hemorragia), desvascularização ou remoção acidental destas glândulas durante o ato operatório. A condição pode evoluir de forma definitiva em uma pequena parcela destes indivíduos, quando a disfunção persiste por período superior a 6 a 12 meses (5-8).

As paratireoides possuem importante relação de proximidade com a tireoide, apresentando-se classicamente como quatro pequenas glândulas situadas posteriormente a mesma, embora possam variar em número e localização (9). O paratormônio (PTH) consiste em um polipeptídeo de curta meia vida (2 a 5 minutos), cuja secreção se dá pelas paratireoides em resposta a queda dos níveis séricos de cálcio ionizado ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Este mecanismo de *feedback* ocorre através da detecção de modificações nas concentrações plasmáticas do cálcio sérico por receptores extracelulares específicos (10, 11).

O PTH é o principal modulador da homeostase do cálcio e do fósforo, apresentando ação em diferentes sistemas do organismo. No tecido ósseo, o hormônio atua sobre o aumento do seu remodelamento, mecanismo que libera cálcio e fósforo na circulação. Já nos rins o PTH age no estímulo da reabsorção tubular de cálcio e da excreção de fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), além de ser fundamental na conversão renal de 25-Hidroxivitamina  $\text{D}_3$  ( $25[\text{OH}]\text{D}_3$ ) em sua forma mais ativa 1,25-Dihidroxivitamina



(1,25 [OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - calcitriol), cuja ação sobre o trato gastrointestinal leva a aumento do transporte transepitelial de cálcio e fósforo por este órgão. Caso ocorra redução ou perda das funções do PTH, estes importantes passos de manutenção da homeostase mineral são perdidos, o que acarreta a possibilidade da ocorrência de hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiper calciúria (8, 10, 12). O mecanismo de ação do PTH sobre o controle do metabolismo mineral, assim como o estímulo para sua secreção pelas paratireoides, estão ilustrados na **figura 1**.



Aproximadamente 98% dos estoques corporais de cálcio se encontram nos ossos. O restante circula na corrente sanguínea ligado a albumina (40%), ânions (10%) ou em sua forma biologicamente importante: a ionizada ou livre (50%). Os níveis de cálcio total são influenciados pela concentração sérica de albumina, devendo-se corrigir os valores deste eletrólito pelos desta proteína, já que a avaliação

laboratorial do cálcio total engloba todas as suas formas circulantes. Essa correção pode ser realizada pela seguinte equação: cálcio corrigido =  $0,8 \times [4,0 - \text{albumina sérica}] + \text{cálcio sérico}$ . Outros fatores, como distúrbios ácido-base e insuficiência renal crônica, também podem exercer influência sobre os níveis de cálcio total. Existe a possibilidade de a avaliação de cálcio iônico ser necessária em situações específicas. A concentração extracelular de cálcio é importante para o funcionamento normal dos músculos e nervos por mediar a transmissão e automaticidade elétrica celular (8, 10, 12).

As manifestações clínicas da hipocalcemia dependem do grau e velocidade com que os níveis de cálcio sérico decaem, estando relacionadas a aumento da excitabilidade neuromuscular (tetania), quando de forma aguda. Os sintomas clássicos desta condição consistem em parestesias (região perioral e extremidades) e espasmos musculares, embora o quadro clínico possa ser inespecífico. O exame físico pode evidenciar a presença dos sinais de Chvostek e Trousseau, que são característicos de irritabilidade neuromuscular (detalhados nas **figuras 2 e 3**). Quando grave, a hipocalcemia pode se manifestar por papiledema, laringoespasma, broncoespasmo, alterações neurológicas (confusão mental, convulsões) e/ou por distúrbios da condução elétrica cardíaca, com alterações eletrocardiográficas e predisposição a arritmias devido a prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma (4, 10, 12).



**Figura 3. Sinal de Chvostek (adaptado da referência 12):**

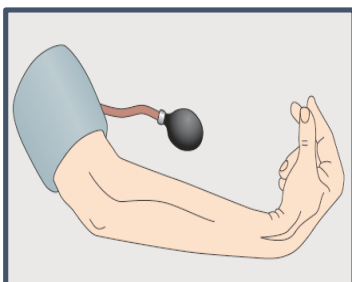
Provocado através da percussão da face sobre o trajeto do nervo facial (abaixo do arco zigomático, 2 cm anterior ao lóbulo da orelha).

O sinal é considerado positivo quando há espasmo dos músculos faciais ipsilaterais após a manobra.

Pode estar ausente em 29% dos casos confirmados de hipocalcemia.

Há possibilidade de sua presença em 10% da população sadia.

Menos específico que o Sinal de Trousseau.



**Figura 3. Sinal de Trousseau (adaptado da referência 12):**

Induzido através do ato de insuflar o esfigmomanômetro, colocado no braço superior, a um nível acima da pressão arterial sistólica por três minutos.

O sinal é considerado positivo na ocorrência de espasmo carpal, estando presente em 94% dos pacientes hipocalcêmicos.

Há possibilidade de sua presença em 1% da população sadia.

## 1.2 PREDIÇÃO DE HIPOCALCEMIA PÓS-TIREOIDECTOMIA: UM DESAFIO CLÍNICO

Aproximadamente 1,6-68% dos indivíduos submetidos a tireoidectomia total apresentam hipocalcemia como complicação pós-operatória. Esta ampla variação de incidência reflete a heterogeneidade entre os estudos sobre o tema. De forma menos frequente, a condição pode suceder cirurgias de menor porte, como em tireoidectomia parcial e de complementação. O reconhecimento precoce daqueles indivíduos sob maior risco de desenvolver hipocalcemia pós-tireoidectomia, pode auxiliar a otimização de sua condução clínica e possibilitar alta hospitalar com maior brevidade e segurança em relação a ocorrência desta complicação (1, 3, 5, 6, 13, 14).

A hipocalcemia pós-tireoidectomia pode se manifestar de maneira sintomática, ou ser um achado laboratorial isolado no período pós-operatório (hipocalcemia assintomática), na maioria das situações de forma branda e autolimitada. Devido a curta meia vida do PTH, a queda em suas concentrações precede o declínio dos níveis séricos de cálcio, que apresenta cinética mais lenta. O nadir de hipocalcemia e sintomas associados ocorre em geral passadas 24 a 48 horas do término da cirurgia, embora possa dar-se em até 4 dias da mesma (15-19). Pelo exposto, a avaliação laboratorial da molécula intacta do paratormônio (iPTH) consiste em uma importante ferramenta para o diagnóstico e manejo precoce do hipoparatiroidismo, sendo alvo de pesquisa e correlacionado a evolução para hipocalcemia (2, 5, 13, 15-31). Barczyński et al. demonstrou em estudo prospectivo que o ponto de corte de iPTH de 10 pg/ml dosado 4 horas após a cirurgia, apresentou a maior acurácia em predizer níveis de cálcio total inferiores a 8,0 mg/dl, comparado a outros valores e momentos de medida hormonal (20).

Existe considerável variação entre os protocolos utilizados a fim de predizer a ocorrência de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Os estudos diferem em relação a frequência e tempos de dosagem do iPTH (medidas únicas ou múltiplas no perioperatório e/ou minutos a dias após a cirurgia), assim como para os critérios utilizados na definição de hipocalcemia. Embora a maioria dos autores concorde que níveis de cálcio total  $\leq 8,0$  mg/dl são clinicamente relevantes para o desfecho, há variação dos valores utilizados, que nem sempre são corrigidos pela albumina, bem como dosagem de cálcio ionizado como alternativa na definição de hipocalcemia pós-

tireoidectomia. Também existem inconsistências quanto ao manejo da mesma, com utilização da presença de sinais e/ou sintomas (nem sempre bem especificados) associado ou não a fatores bioquímicos, como critério para início do tratamento. Outros autores baseiam-se em valores absolutos de iPTH e/ou queda de seus valores entre dois pontos de medida como indicadores para instituição de tratamento, associados ou não a outros fatores clínicos e/ou laboratoriais. Por último, existem grupos que defendem como custo-efetivo a suplementação de cálcio e vitamina D de maneira sistemática após a cirurgia, independente de outras variáveis (14, 32).

Esta importante heterogeneidade entre os estudos e suas limitações metodológicas (muitos são retrospectivos, uso de diferentes ensaios laboratoriais etc.), levam a divergências de resultados e consequente ausência de consensos, tornando-se em um fator limitador ao uso difundido do iPTH como preditor de hipocalcemia pós-tireoidectomia na prática clínica. Somado a este fato, ainda existem limitações relacionadas a disponibilidade do exame em muitos hospitais, assim como questões em relação a ausência de acurácia igual a 100% em excluir a possibilidade de ocorrência da complicação (5, 7, 13, 14, 32). Raffaelli et al. observou em estudo prospectivo, a presença de hipocalcemia em 18% dos pacientes com níveis de iPTH superiores a 10 pg/ml dosado 4 horas após a cirurgia, a maioria de forma leve e com recuperação da função paratireoidiana em curto período de tempo (13). São fatores citados como possíveis fatores para decréscimo dos valores de cálcio, na presença de níveis adequados de iPTH no pós-operatório a hemodiluição, hipercalciúria e liberação de calcitonina associados ao procedimento cirúrgico, bem como “fome óssea” naqueles com doença osteometabólica (1, 6).

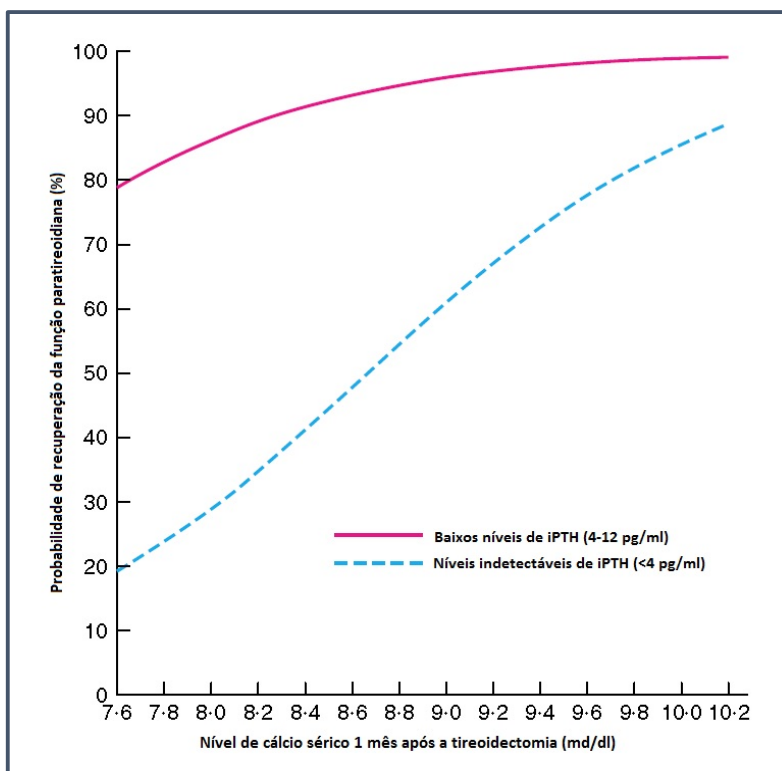
Ainda, outras variáveis são estudadas e sugeridas como de possível influência para a ocorrência de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Entre estas, incluem-se fatores cirúrgicos (experiência da equipe, dificuldades técnicas, extensão e duração da cirurgia, intercorrências em paratireoides), características individuais (idade, sexo), patologia de base (autoimunidade tireoidiana, bóciolos volumosos, carcinoma de tireoide, tireotoxicose) e fatores bioquímicos (metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D, magnésio) (5, 6, 9, 13-15, 20-22, 33-40). Entretanto, não existe consenso para a maioria destes fatores, sendo a hipocalcemia pós-tireoidectomia considerada como de origem multifatorial, embora seja a disfunção paratireoidiana aguda relacionada a cirurgia, definida como principal causa para sua ocorrência (13).

Recente revisão sistemática com sumarização dos diversos resultados de estudos sobre o tema, concluiu que o valor de iPTH dosado nas primeiras 24 horas após a cirurgia é o critério mais acurado na predição de hipocalcemia, levando a recomendação de tratamento profilático baseado em valores de PTH <15 pg/ml dentro deste período. Outros fatores, como níveis de cálcio e autotransplante de paratireoides, foram citados como complementares no reforço da suspeita daqueles com maior risco de desenvolver hipoparatiroidismo (21).

### 1.3 HIPOPARATIREOIDISMO PERSISTENTE E DEFINITIVO

A maioria dos pacientes com hipocalcemia pós-tireoidectomia recupera a função das paratireoides já nas primeiras quatro semanas após a cirurgia. Entretanto, cerca de 18% dos indivíduos mantêm níveis subnormais ou indetectáveis de iPTH, associado a necessidade de continuar a reposição de cálcio e calcitriol após este período. Estes indivíduos são considerados como tendo hipoparatiroidismo persistente, havendo recuperação da função de paratireoides em aproximadamente 78% destes casos durante o primeiro ano da cirurgia. Dissecção de linfonodos, níveis mais baixos de cálcio sérico 24 horas após a cirurgia e preservação *in situ* de menos de 3 paratireoides são fatores apontados como risco para a presença de hipoparatiroidismo prolongado, embora existam poucos estudos sobre o tema (41).

O hipoparatiroidismo é considerado definitivo quando a condição persiste 6-12 meses após a cirurgia, o que ocorre em torno de 7% dos indivíduos submetidos a tireoidectomia total. Concentrações mais elevadas de cálcio, bem como níveis de iPTH <12 pg/ml (baixos, mas detectáveis) comparados aqueles indetectáveis, 1 mês após o procedimento cirúrgico (**figura 4**), são considerados fatores independentes associados a falência permanente da função de paratireoides (21, 41, 42).



**Figura 4. Probabilidade de recuperação da função paratireoidiana em pacientes com hipoparatiroidismo prolongado (adaptado da referência 41):**

Determinados através dos níveis de cálcio total e iPTH 1 mês após tireoidectomia total

## 2 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi o de determinar o papel do iPTH como marcador precoce de hipoparatiroidismo, por meio de estudo prospectivo, com foco em estabelecer o ponto de corte de maior acurácia, assim como momento mais adequado para sua dosagem, a fim de prever a ocorrência de hipocalcemia pós-tireoidectomia.

Através dos resultados encontrados no estudo, objetivamos a posterior avaliação de pacientes submetidos a tireoidectomia por meio de dosagem do iPTH preferencialmente em momento único após a cirurgia, tornando possível o reconhecimento precoce dos pacientes sob maior risco de hipocalcemia. Desta maneira, o manejo clínico pós-operatório seria ser otimizado, tornando possível alta hospitalar mais breve e segura e evitando excesso de tratamento e desconfortos aos pacientes. Ainda, gastos hospitalares com exames solicitados de maneira excessiva e internações por tempo prolongado seriam reduzidos.

Também foram avaliados, como objetivos secundários, outros fatores com possível relação a presença de hipocalcemia pós-operatória e hipoparatiroidismo definitivo após cirurgias de tireoidectomia.

### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PADUR, A. A. et al. Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. **J Thyroid Res**, v. 2016, p. 7594615, 2016. ISSN 2090-8067. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006857> >.
2. FEZER, G. F.; GAMA, R. R.; DELFES, R. A. Nível de paratormônio pós-tireoidectomia total como preditor de hipocalcemia sintomática - estudo prospectivo. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 41, n. 2, p. 58-64, 2012.
3. ROSATO, L. et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. **World J Surg**, v. 28, n. 3, p. 271-6, Mar 2004. ISSN 0364-2313. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961204> >.
4. CLARKE, B. L. et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 6, p. 2284-99, Jun 2016. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943720> >.
5. CHO, J. N.; PARK, W. S.; MIN, S. Y. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **Int J Surg**, v. 34, p. 47-52, Aug 20 2016. ISSN 1743-9159. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27554178> >.
6. PATTOU, F. et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. **World J Surg**, v. 22, n. 7, p. 718-24, Jul 1998. ISSN 0364-2313. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9606288> >.
7. LOMBARDI, C. P. et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. **Surgery**, v. 140, n. 6, p. 1016-23; discussion 1023-5, Dec 2006. ISSN 0039-6060. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17188152> >.
8. KHAN, M. I.; WAGUESPACK, S. G.; HU, M. I. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. **Endocr Pract**, v. 17 Suppl 1, p. 18- 25, Mar-Apr 2011. ISSN 1934-2403. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134871> >.



9. HARRIS, A. S. et al. Better consenting for thyroidectomy: who has an increased risk of postoperative hypocalcaemia? **Eur Arch Otorhinolaryngol**, May 2016. ISSN 1434-4726. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207140> >.
10. SHOBACK, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. **N Engl J Med**, v. 359, n. 4, p. 391-403, Jul 24 2008. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650515> >.
11. SUWANNASARN, M. et al. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study. **Asian J Surg**, Jan 9 2016. ISSN 0219-3108. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780986> >.
12. COOPER, M. S.; GITTOES, N. J. Diagnosis and management of hypocalcaemia. **BMJ**, v. 336, n. 7656, p. 1298-302, Jun 7 2008. ISSN 1756-1833. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18535072> >.
13. RAFFAELLI, M. et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. **Surgery**, v. 159, n. 1, p. 78-84, Jan 2016. ISSN 1532-7361. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456131> >.
14. LORENTE-POCH, L. et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. **Gland Surg**, v. 4, n. 1, p. 82-90, Feb 2015. ISSN 2227-684X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713783> >.
15. CMILANSKY, P.; MROZOVA, L. Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. **Bratisl Lek Listy**, v. 115, n. 3, p. 175-8, 2014. ISSN 0006-9248 Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24579689> >.
16. AGGELI, C. et al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroid surgery. **Hellenic Journal of Surgery**, v. 87, n. 1, p. 106-110, 2015. ISSN 1868-8845. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s13126-015-0193-6> >.
17. ROSA, K. M. et al. Postoperative calcium levels as a diagnostic measure for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **Arch Endocrinol Metab**, v. 59, n. 5, p. 428-33, Oct 2015. ISSN 2359-4292. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201010> >.

18. HOSSEINI, M. et al. Evaluating the Time Interval for Presenting the Signs of Hypocalcaemia after Thyroidectomy. **J Clin Diagn Res**, v. 10, n. 3, p. PC19-22, Mar 2016. ISSN 2249-782X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27134928> >.
19. PUZZIELLO, A. et al. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? **Surgery**, v. 157, n. 2, p. 344-8, Feb 2015. ISSN 1532-7361. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616948> >.
20. BARCZYŃSKI, M.; CICHON, S.; KONTUREK, A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? **Langenbecks Arch Surg**, v. 392, n. 6, p. 693-8, Nov 2007. ISSN 1435-2451. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17370085> >.
21. SHOBACK, D. M. et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. **J Clin Endocrinol Metab**, p. jc20153909, Mar 2016. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943721> >.
22. JULIAN, M. T. et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. **Am J Surg**, v. 206, n. 5, p. 783-9, Nov 2013. ISSN 1879-1883. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835208> >.
23. TERRIS, D. J. et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. **Thyroid**, v. 23, n. 10, p. 1193-202, Oct 2013. ISSN 1557-9077. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23742254> >.
24. CARR, A. A. et al. A single parathyroid hormone level obtained 4 hours after total thyroidectomy predicts the need for postoperative calcium supplementation. **J Am Coll Surg**, v. 219, n. 4, p. 757-64, Oct 2014. ISSN 1879-1190. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053220> >.
25. LE, T. N. et al. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. **J Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 43, p. 5, 2014. ISSN 1916-0216. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476535> >.
26. VANDERLEI, F. A. et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 56, n. 3, p. 168-72, Apr 2012. ISSN 1677-9487. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22666731> >.

27. ASARI, R. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. **Arch Surg**, v. 143, n. 2, p. 132-7; discussion 138, Feb 2008. ISSN 1538-3644. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283137> >.
28. SELBERHERR, A. et al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. **Surgery**, v. 157, n. 2, p. 349-53, Feb 2015. ISSN 1532-7361. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25532435> >.
29. LOMBARDI, C. P. et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. **Surgery**, v. 136, n. 6, p. 1236-41, Dec 2004. ISSN 0039-6060. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657581> >.
30. AL-DHAHRI, S. F. et al. Early prediction of oral calcium and vitamin D requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 151, n. 3, p. 407-14, Sep 2014. ISSN 1097-6817. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903452> >.
31. LECERF, P. et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. **Surgery**, v. 152, n. 5, p. 863-8, Nov 2012. ISSN 1532-7361. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22657727> >.
32. WU, J.; HARRISON, B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. **World J End Surg**, v. 2, n. 1, p. 17-20, January-April 2010 2010.
33. EDAFE, O. et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. **Br J Surg**, v. 101, n. 4, p. 307-20, Mar 2014. ISSN 1365-2168. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402815> >.
34. EDAFE, O. et al. Incidence and predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia in a tertiary endocrine surgical unit. **Ann R Coll Surg Engl**, v. 96, n. 3, p. 219-23, Apr 2014. ISSN 1478-7083. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24780788> >.
35. SANDS, N. B. et al. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 145, n. 4, p. 561-4, Oct 2011. ISSN 1097-6817. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750342> >.

36. BOLLERSLEV, J. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. **Eur J Endocrinol**, v. 173, n. 2, p. G1-20, Aug 2015. ISSN 1479-683X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160136> >.
37. JÄRHULT, J.; LANDERHOLM, K. Outcome of hypocalcaemia after thyroidectomy treated only in symptomatic patients. **Br J Surg**, Mar 2016. ISSN 1365-2168. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933938> >.
38. KIM, W. W. et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? **Thyroid**, v. 25, n. 8, p. 911-8, Aug 2015. ISSN 1557-9077. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061175> >.
39. LORENTE-POCH, L. et al. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. **Gland Surg**, v. 4, n. 1, p. 82-90, Feb 2015. ISSN 2227-684X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713783> >.
40. NELLIS, J. C.; TUFANO, R. P.; GOURIN, C. G. Association between Magnesium Disorders and Hypocalcemia Following Thyroidectomy. **Otolaryngol Head Neck Surg**, Apr 2016. ISSN 1097-6817. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118818> >.
41. SITGES-SERRA, A. et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. **Br J Surg**, v. 97, n. 11, p. 1687-95, Nov 2010. ISSN 1365-2168. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20730856> >.
42. RITTER, K. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. **J Surg Res**, v. 197, n. 2, p. 348-53, Aug 2015. ISSN 1095-8673. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982044> >.

#### 4 ARTIGO EM INGLÊS

### PARATHYROID HORMONE LEVELS AND POST-THYROIDECTOMY HYPOCALCEMIA: A PROSPECTIVE STUDY

Eduardo Bardou Yunes Filho, M.D.; Rafael Vaz Machry, M.D., Ph.D.; Rodrigo Mesquita;  
Rafael Selbach Scheffel, M.D., Ph.D.; and Ana Luiza Maia, M.D., Ph.D.

Thyroid Section, Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

#### **Authors' contact information:**

Thyroid Section, Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035 –003. Porto Alegre, RS, Brazil. Phone: 51-33310207 / Fax: 55-51-3332-5188.

Eduardo Bardou Yunes Filho: E-mail [eduardoy.endo@gmail.com](mailto:eduardoy.endo@gmail.com)

Rafael Vaz Machry: E-mail [rafael.machry@gmail.com](mailto:rafael.machry@gmail.com)

Rodrigo Mesquita: E-mail [rodrigok911@gmail.com](mailto:rodrigok911@gmail.com)

Rafael Selbach Scheffel: E-mail [rscheffe@gmail.com](mailto:rscheffe@gmail.com)

Ana Luiza Maia: E-mail [almaia@ufrgs.br](mailto:almaia@ufrgs.br)

**Running title:** Post-thyroidectomy parathyroid hormone levels and hypocalcemia

**Keywords:** Hypoparathyroidism. Thyroidectomy. Hypocalcemia.

**Word Count:** Text, 5544; Abstract, 354; Tables, 6; Figures, 2.

## Abstract

**Background:** Hypocalcemia is a frequent complication of thyroidectomy and is an important cause of prolonged hospitalization. Serum intact parathyroid hormone (iPTH) levels have been proposed as a predictive factor for its occurrence but the absence of methodological standardization to define cut-off points and differences between studies precludes widespread applicability in clinical practice.

**Objective:** To evaluate the role of iPTH as an early marker of postoperative hypocalcemia.

**Methods:** We evaluated a cohort of patients who underwent thyroidectomy at a tertiary university-based hospital. iPTH was measured within 4 hours after surgery (iPTH 4h) and on the morning of the first postoperative day (iPTH 1st PO). Hypocalcemia was defined by levels of total calcium corrected by serum albumin  $\leq 8.0$  mg/dL and/or by the presence of characteristic symptoms. The most accurate iPTH cut-off point for hypocalcemia prediction was established from a ROC curve and the area under the curve (AUC) comparing both moments.

**Results:** The study included 101 patients. The mean age was  $52.4 \pm 12.9$  years and 93 were women (92.1%). Regarding the surgical approach, 69 underwent total thyroidectomy (68.3%) and 32 partial thyroidectomy (31.7%). Hypocalcemia occurred in 25 patients (24.8%), of whom 12 were symptomatic. Total thyroidectomy, longer duration of surgery and parathyroid-related surgical interurrences were associated with postoperative hypocalcaemia (all  $P < 0.05$ ). We also observed a lower level of both iPTH 4h (5.5 [3.6-17.5] vs. 58.0 [34.9-81.6],  $P < 0.001$ ) and iPTH 1st PO (4.4 [3.2-11.8] vs. 48.0 [33.8-68.3],  $P < 0.001$ ) in the group of patients with postoperative hypocalcemia. Using the ROC curve, the optimal cut-off points were 19.55 pg/mL and 14.35 pg/mL for iPTH 4h and iPTH 1st PO, respectively. The comparison of the AUC showed no significant difference between these two points of evaluation (0.935 for iPTH 4h vs. 0.940 for iPTH 1st PO;  $P = 0.415$ ).

**Conclusions:** Serum iPTH levels measured within 4h or on the first morning after surgery are predictors of postoperative hypocalcemia. Notably, both moments have the same accuracy to predict postoperative hypocalcemia (with different cutoff points). These findings might have important implications in the management and follow-up of patients who underwent thyroidectomy, enabling earlier and safer discharge for those individuals.

## **Introduction**

Thyroidectomy is one of the most common head and neck surgeries currently performed and although considered a safe procedure with low morbidity (1, 2), it may present some complications. Postoperative hypocalcemia is the most common intercurrent (particularly following total thyroidectomy) and may increase the length of hospital stay (3-5). The incidence of this complication varies widely (1.6-68%), reflecting the considerable heterogeneity among the studies (6-11).

The occurrence of postoperative hypocalcemia may be influenced by various factors including surgeon/surgery features (surgeon's experience, technical difficulties, surgical extent and duration, parathyroid intercurrents), patients' characteristics (age, gender), underlying diseases/surgery indications (thyroid autoimmunity, large goiters, thyroid carcinoma, thyrotoxicosis) and biochemical factors (metabolism of calcium, vitamin D, phosphorus, magnesium) (8-17). Regardless, the main reason for this complication is acute parathyroid dysfunction after surgery, which may be due to mechanical or thermal trauma, as well as devascularization or accidental removal of the parathyroid glands (9, 10).

Postoperative hypocalcemia may be an isolated laboratory finding or present with symptoms, usually about 24-48 hours after the surgery although, less frequently, they may occur in up to 4 days (18-20). In most cases the hypocalcemia is mild and presents with spontaneous resolution, however it may present in a severe form in some cases, leading to concerns in the clinical practice due to the difficulty to recognize it rapidly in those patients and to the possible delay until its manifestation (10, 21). Serum calcium levels are controlled by the parathyroid hormone (PTH), which has a shorter half-life of approximately 2-5 minutes (22, 23). Because of this feature, the levels of intact PTH (iPTH) and/or the percent decline of its serum concentrations during the first hours or days after surgery has been studied and correlated with the occurrence of postoperative hypocalcemia (4-9, 17-21, 24-27). However, the clinical



application of postoperative iPTH is currently hindered by the absence of a methodological standardization to define cut-off points. The studies differ regarding hypocalcemia definition criteria, selection of patients, protocols for management and follow-up, as well as methodological flaws such as retrospective design in many of them.

The aim of this study was to evaluate the role of iPTH as an early marker of postoperative hypocalcemia. Using a prospective design, we were able to compare and determine the most accurate cut-off point of iPTH, as well the best moment after surgery to measure it.

## **Materials and Methods**

### *Patients and study design*

We evaluated a cohort of patients who underwent thyroidectomy (total or partial) between the months of January and November of 2015 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary care university teaching hospital in southern Brazil. Patients who had previous diagnosis of hypoparathyroidism, renal insufficiency with estimated glomerular filtration rate  $\leq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> and/or parathyroid approach planned for the same surgical procedure were excluded. The study protocol was approved by the Institution Ethics Committee of the HCPA and all patients provided written informed consent.

### *Thyroidectomy*

The same surgical team, including residents operating under supervision, performed all the surgeries and decisions regarding cervical lymph-node dissection were made based at the surgeons' discretion. The indications for thyroidectomy were thyroid cancer (fine needle puncture of thyroid nodule with cytological analysis suspect for follicular neoplasia or

carcinoma – Bethesda IV, V or VI), hyperthyroidism (Graves' or Plummer's disease), and/or nodular goiter (uninodular or multinodular and surgery indicated due to compressive symptoms or toxic goiter).

#### *Follow-up and treatment*

Within the first 4 hours after the end of surgery, blood samples were collected and levels of intact parathyroid hormone determined (iPTH 4h). A second laboratory analysis was performed on the first morning following the surgical procedure and iPTH levels determined again (iPTH 1st PO), together with serum phosphorus, albumin, total calcium and magnesium. The gap until this second blood sample collection varied according to the time of the end of surgery, being performed in general about 16 to 22 hours after that. During hospitalization, physical examination was carried out daily focusing on hypocalcemia compatible signs and/or symptoms (paresthesia, Trousseau/Chvostek signs).

Patients with postoperative hypocalcemia during hospitalization (the criteria used for defining outcomes are exposed below) received the oral administration of calcium carbonate 1g three times a day and calcitriol 0.5mg once daily with dose adjustments according to the periodic medical reassessments. Intravenous calcium gluconate was used in cases of severe hypocalcemia at the attending physician's discretion.

The time of hospital discharge was defined by the medical team based on postoperative course and laboratory results. The following data were recorded at this time: patient demographics, medical history and complications associated with surgery. All patients were educated on signs and symptoms of hypocalcemia and instructed about calling the research group and/or emergency department in such cases.

The follow-up protocol called for an initial outpatient assessment (4 to 6 weeks after hospital discharge) including anamnesis, physical examination and laboratory tests collected

two weeks after surgery (phosphorus, albumin, total calcium, magnesium and iPTH). In a subsequent evaluation 6 months after surgery, those defined as having protracted hypoparathyroidism after the first post-discharge evaluation were reassessed clinically and with laboratory tests. At that time, it was defined whether there was recovery of the parathyroid function or the condition persisted. The study flow chart is shown in **Figure 1**.

### *Outcomes*

Hypocalcemia was defined as total calcium values corrected for albumin  $\leq 8.0$  mg/dL and/or by presence of characteristic clinical signs in the postoperative period during hospitalization.

Protracted hypoparathyroidism was defined as hypocalcemia in patients with iPTH levels  $\leq 15$  pg/mL at the first ambulatory evaluation and/or who continued to need treatment for the condition after that. Permanent hypoparathyroidism was defined if the same situation persisted 6 months after the surgical procedure at the last visit included in the study protocol.

Transient hypoparathyroidism was defined if there was a recovery of parathyroid function at any time in the study follow-up, based on the same criteria described above.

### *Laboratory analysis*

Serum iPTH was evaluated by chemiluminescent microparticle immunoassay method through the ARCHITECT *ci* 4100 equipment (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA; reference values (RV), 15.0 to 68.3 pg/mL. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation for iPTH are 6.1% and 6.4%, respectively. Total serum calcium was evaluated by the NM-BAPTA method and corrected by albumin levels (corrected calcium =  $0.8 \times [4.0 - \text{serum albumin}] + \text{serum calcium}$ ) (30, 31) with RV 8.6 to 10.0 mg/dL (8.8 to 10.2 mg/dL when aged over 60 years). Serum phosphorus and magnesium were evaluated by the Molybdate UV and

colorimetric (xilidil blue) methods, with RV 2.5 to 4.5 mg/dL and 1.6 to 2.6 mg/dL, respectively. The electrolyte tests were made using Cobas 8000 c702 equipment (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA). All these tests were conducted at the central laboratory of our Institution.

### *Statistical analysis*

Clinical and laboratory data are reported as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and percentiles 25 and 75 (P25-75) for continuous variables and absolute numbers and percentages for categorical variables. Comparative analyses were performed using an unpaired Student's *t*, Mann-Whitney U, Fisher test or  $\chi^2$  test as appropriate.

Postoperative iPTH was evaluated using the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve with iPTH (both iPTH 4h and iPTH 1st PO) as a continuous variable and hypocalcemia as the outcome variable. The two AUC were compared using the DeLong's test with the R program (R Foundation for Statistical Computing), version 3.1.2.

All tests were two-tailed, and every other analysis was performed using the Statistical Package for Social Science Professional software version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). A two-tailed  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

### *Clinical and surgical characteristics*

The clinical and surgical characteristics of the 101 patients included in the analysis are described in **Table 1**. The mean age was  $52.4 \pm 12.9$  years, and 93 were women (92.1%). The levels of calcium, phosphorus and magnesium on the first postoperative day showed values of  $8.42 \pm 0.5$  mg/dL,  $3.76 \pm 0.78$  mg/dL and 1.8 (1.7-2.0) mg/dL, respectively.

Regarding the surgical approach, 69 (68.3%) underwent total thyroidectomy and 32 (31.7%) partial thyroidectomy. Eleven patients underwent reoperations due to recurrence of goiter or for completion of gland excision following a partial procedure prior to this study. The reasons for thyroidectomy were nodular goiter in 82 (81.2%), thyroid cancer in 16 (15.8%) and hyperthyroidism in 3 patients (3% - 2 with Graves' and 1 with Plummer's disease). Eighteen (17.8%) patients underwent cervical lymph-node dissection at the discretion of the surgical team. The mean duration of surgery was  $133.5 \pm 42.6$  minutes.

The postoperative histopathologic analysis results showed benign disease in 76 patients (75.2%) and malignancy in 25 (24.8%), including 4 incidental microcarcinomas, all with surgical indication due to nodular goiter. Parathyroid-related surgical interurrences happened in 18 (17.8%) patients (14 cases had a description of these glands in the pathology report, 2 accidental surgical removals and 2 alterations of glandular color during the procedure). Other surgical complications included vascular damage or significant bleeding affecting 3 patients and recurrent laryngeal nerve injury and vocal cord paresis in 2 individuals. There were no deaths related to the surgical procedure or later during the follow-up period.

The length of stay in hospital after surgery was up to 24 hours for 8 subjects (7.9%), 24-48 hours to 37 (36.6%), 48-72 hours to 25 (24.8%) and superior to 72 hours in 31 (30.7%).

#### *Postoperative hypocalcemia*

Of the 101 patients, 25 (24.8%) developed postoperative hypocalcemia, 12 of them with signs and/or symptoms of the condition. The time between the end of surgery and onset of hypocalcemia was less than 24 hours in 19 (76%) patients, between 24-48 hours in 4 (16%) and  $\geq 48$  hours in 2 (8%).

To investigate the factors associated with hypocalcemia, the patients were grouped according to its presence or absence during the postoperative period (**Table 2**). Univariate

analysis indicated that the group with hypocalcemia had more patients who underwent total thyroidectomy (96 vs 59.2%,  $P=0.001$ ), longer duration of surgery ( $160.6 \pm 41.5$  vs  $124.7 \pm 39.3$  minutes,  $P<0.001$ ) and higher proportion of parathyroid-related surgical interurrences (40 vs 10.5%,  $P=0.002$ ). As expected, this group showed a greater proportion of patients requiring hospitalization time superior to 48 hours (100 vs 40.8%,  $P<0.001$ ). There was no significant difference between the groups in age, sex, previous use of possibly interfering medications, indication for surgery, lymph-node dissection or final diagnostic of malignancy.

Regarding comparison of the electrolyte test results on the first postoperative day, the group of patients with hypocalcemia showed lower levels of calcium ( $7.82 \pm 0.42$  vs.  $8.62 \pm 0.35$  mg/dL,  $P<0.001$ ) and magnesium [ $1.8$  ( $1.7-1.8$ ) vs.  $1.9$  ( $1.7-2.0$ ) mg/dL,  $P<0.001$ ]. There was no significant difference between the groups in serum levels of phosphorus ( $4.08 \pm 0.89$  vs.  $3.66 \pm 0.71$  mg/dl,  $P=0.19$ ).

Hypocalcemic patients were grouped according to presence or absence of signs and/or symptoms (**Table 3**). Symptomatic patients were younger ( $46.6 \pm 12.3$  vs.  $58.4 \pm 11.0$  years,  $P=0.02$ ) and interestingly, there were no significant differences in the levels of iPTH between symptomatic or asymptomatic patients.

#### *Postoperative Parathyroid Hormone Levels*

The mean levels of iPTH within the first 4 hours after surgery (iPTH 4h) and on the first morning following the surgical procedure (iPTH 1st PO) were  $49.7 \pm 36.5$  and  $44.0 \pm 32.5$  pg/mL, respectively.

Lower levels of both iPTH 4h ( $12.8 \pm 17.4$  vs.  $61.8 \pm 32.9$ ,  $P<0.001$ ) and iPTH 1st PO ( $10.3 \pm 15.5$  vs.  $55.1 \pm 28.9$ ,  $P<0.001$ ) were observed in the group of patients with postoperative hypocalcemia as compared with the normocalcemic ones. Moreover, the proportion of patients

with PTH < 15 pg/mL was higher in those with hypocalcemia at both moments (73.9 vs. 4.3% and 88 vs. 1.3%, respectively, both  $P < 0.001$ ).

The ROC curves for iPTH 4h and iPTH 1st PO are represented in **Figure 2**. The AUC for iPTH 4h was 0.93 and an iPTH level of 19.55 pg/mL was the optimal cut-off point with a sensibility of 86.9% and specificity of 94.2% for postoperative hypocalcemia. We found similar results for iPTH 1st PO: AUC was 0.94, sensibility 88% and specificity of 98.6% to a cut-off point of 14.35 pg/ml. Indeed, the comparison of the two curves showed no significant difference ( $Z = -0.81$ ,  $P = 0.41$ ). We also analysed the presence of post-thyroidectomy hypocalcemia according to the cut-off value found as most accurate for each moment (**Table 4 and 5**). Hypocalcemia still occurred in 3 patients with iPTH levels higher than these points at both moments (the same patients, representing 13 and 12% of hypocalcemic ones for iPTH 4h and 1st PO, respectively). Noteworthy, all these individuals presented hypocalcemia in a mildly and asymptomatic way and showed evolution resembling transient hypoparathyroidism, having supplementation suspended within the first month after surgery.

Of the 25 patients with postoperative hypocalcemia, 10 needed to maintain the use of calcium supplements and/or calcitriol until the reevaluation of the sixth month (protracted hypoparathyroidism). At the last visit, 4 of these had a definition of permanent hypoparathyroidism (3.9% of all samples and 16% of patients with hypocalcemia). Their characteristics are shown in **Table 6**.

## Discussion

Postoperative hypocalcemia is a common and important complication of thyroid surgery. The identification of those patients at higher risk for this event could optimize their clinical management reducing expenses, hospital length of stay and unnecessary exams, as well as avoiding discomfort to the patient due to overtreatment (9, 27). Here, we demonstrated that

postoperative iPTH measurements, either within 4 hours after surgery (iPTH 4h) or on the morning of the first postoperative day (iPTH 1st PO), are strong predictors of postoperative hypocalcemia. Interestingly, the performance of the two moments was comparable, but the best cut-off points were different (19.55 and 14.35, respectively), an aspect that is critical in the clinical application of these data.

The role of iPTH as a predictor for postoperative hypocalcemia has been addressed by several studies, but they are highly heterogeneous among regarding methodological aspects and discordance of published results, and the issue remains controversial (6, 27, 32). However, an important methodological aspect of these studies is that most of them use the iPTH levels as a determinant criterion for treatment and, doing that, the natural course of the disease is not observed.

In a prospective study, including 200 patients, Barczyński et al. showed that a cutoff of 10 pg/mL for iPTH 4 hours after surgery is most accurate to predict calcium levels under 8.0 mg/dL (21). On the other hand, in another prospective study that included 1504 patients, Raffaelli et al. observed that even patients with iPTH above 10 pg/mL 4 hours after surgery could present postoperative hypocalcemia (18% of this group of patients) (9). In our study, we showed that the measurements of iPTH at two different moments (4 hours and on the first morning following the surgery) are excellent predictors for postoperative hypocalcemia (ROC curves with AUC of 0.93 and 0.94, respectively). Interestingly, the two moments had a comparable performance but the best cut-off points were different (19.55 and 14.35, respectively), an aspect that is critical in the clinical application of this data. Yet, similarly to the results shown in the studies cited above, 3 patients in our study presented hypocalcemia with iPTH levels higher than the cut-off found at both measurement times, two of them being asymptomatic and the other mildly symptomatic. It is, however, of interest that all of them recovered the parathyroid function in the first weeks after surgery. Pattou et al cited that



possible factors for serum calcium decrease include hemodilution, calcitonin release and “hungry bone syndrome” in those with hyperthyroidism and osteodystrophy (10).

Our data have important clinical implications. First, we were able to demonstrate that measurement of iPTH 4 hours or on the first morning after the surgery has the same accuracy to predict postoperative hypocalcemia. Therefore, in the postoperative follow-up, one of these moments can be chosen to evaluate parathyroid function taking into account the logistics of the hospital and the patient himself. Second, besides the prospective design, we also did not use the iPTH level as an indication for treatment and, and therefore we were able to determine the best cut-off point and its real value as a predictor of postoperative hypocalcemia without the interference of treatment. Hence, patients with iPTH above 19.55 pg/ml 4 hours after surgery or 14.35 pg/ml on the first morning after surgery can be safely discharged from hospital without supplemental calcium and/or vitamin D.

Our study has some limitations that must be noted. First, some concern can arise because we measured iPTH and electrolytes at few moments and our follow-up time may be short for evaluation of permanent hypoparathyroidism. However, as demonstrated by Ritter et al in a retrospective analysis of 1054 consecutive thyroidectomies, the majority of 189 patients with low postoperative iPTH (<10 pg/ml) recovered the parathyroid function within the initial months after surgery (33). On the other hand, our study has some strengths. The fact that all patients included in the present study were followed at a single institution ensures a similar therapeutic approach and follow-up strategy, thereby enhancing the validity of our data. The prospective design and the protocol that did not include the iPTH levels as a criterion for treatment are also strengths that must be acknowledged.

In conclusion, this prospective cohort study demonstrates that iPTH 4 hours or on the first morning after surgery are good predictors of postoperative hypocalcemia. Notably, both moments have the same accuracy to predict postoperative hypocalcemia (with different cut-off

points). These findings might have important implications in the follow-up of those who underwent thyroidectomy enabling earlier and safer discharge for patients.

**Acknowledgments:** This work has been made possible by grants from CNPq, CAPES, FIFE and PRONEX / FAPERGS. We wish to thank the surgeons of our Hospital, Dr. Alceu Migliavacca, Dr. José Ricardo Guimarães, and Dr. Diego Mossmann, for surgical management of our patients.

**Author Disclosure Statement:** E.B.Y.F., R.V.M., T.M.L, A.M.M, R.M, R.S.S, and A.L.M. have nothing to declare.

**Corresponding Author**

Ana Luiza Maia, M.D., Ph.D.

Thyroid Section, Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035 –003

Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: 51-33310207 / Fax: 55-51-3332-5188

E-mail: [almaia@ufrgs.br](mailto:almaia@ufrgs.br)

## References:

1. Padur AA, Kumar N, Guru A, Badagabettu SN, Shanthakumar SR, Virupakshamurthy MB, Patil J 2016 Safety and Effectiveness of Total Thyroidectomy and Its Comparison with Subtotal Thyroidectomy and Other Thyroid Surgeries: A Systematic Review. *J Thyroid Res* **2016**:7594615.
2. Fezer GF, Gama RR, Delfes RA 2012 Nível de paratormônio pós-tireoidectomia total como preditor de hipocalcemia sintomática - estudo prospectivo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* **41**:58-64.
3. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L 2004 Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World journal of surgery* **28**:271-276.
4. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi RS, Terkawi AS 2014 Early prediction of oral calcium and vitamin D requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **151**:407-414.
5. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E, D'Amore AM, Carrozza C, Zuppi C, Bellantone R 2004 Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* **136**:1236-1241.
6. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, D'Amore A, Zuppi C, Bellantone R 2006 Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* **140**:1016-1023; discussion 1023-1015.
7. Aggeli C, Zografos GN, Nixon A, Tsipras I 2015 Postoperative hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Hellenic Journal of Surgery* **87**:106-110.

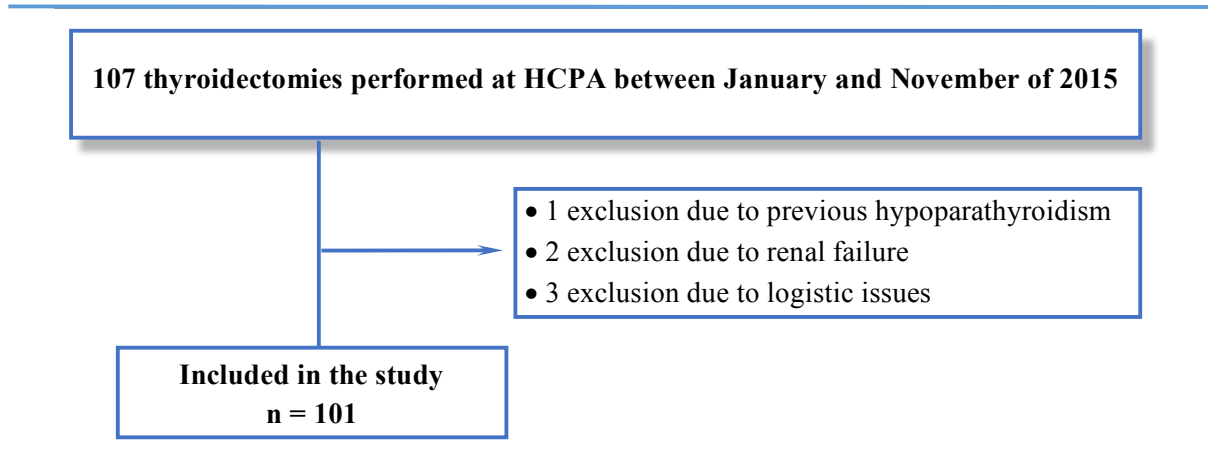
8. Cmilansky P, Mrozova L 2014 Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. *Bratislavske lekarske listy* **115**:175-178.
9. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, Moscato U, Bellantone C, Carrozza C, Lombardi CP 2016 Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* **159**:78-84.
10. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, Racadot A, Proye C 1998 Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World journal of surgery* **22**:718-724.
11. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Park CS 2015 Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **25**:911-918.
12. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP 2014 Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *The British journal of surgery* **101**:307-320.
13. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM, Endocrinology ESo 2015 European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **173**:G1-20.
14. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, Peacock M, Raffaelli M, Silva BC, Thakker RV, Vokes T, Bouillon R 2016 Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*:jc20153909.

15. Nellis JC, Tufano RP, Gourin CG 2016 Association between Magnesium Disorders and Hypocalcemia Following Thyroidectomy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA 2016 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **26**:1343-1421.
17. Cho JN, Park WS, Min SY 2016 Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International journal of surgery (London, England)* **34**:47-52.
18. Puzziello A, Gervasi R, Orlando G, Innaro N, Vitale M, Sacco R 2015 Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery* **157**:344-348.
19. Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P 2014 Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* **43**:5.
20. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, Santos RO, Abrahao M 2012 Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* **56**:168-172.
21. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A 2007 Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* **392**:693-698.

22. Hosseini M, Otaghvar HA, Tizmaghz A, Shabestanipour G, Vahid PA 2016 Evaluating the Time Interval for Presenting the Signs of Hypocalcaemia after Thyroidectomy. *J Clin Diagn Res* **10**:PC19-22.
23. Rosa KM, Matos LL, Cernea CR, Brandão LG, Araújo Filho VJ 2015 Postoperative calcium levels as a diagnostic measure for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Endocrinol Metab* **59**:428-433.
24. Carr AA, Yen TW, Fareau GG, Cayo AK, Misustin SM, Evans DB, Wang TS 2014 A single parathyroid hormone level obtained 4 hours after total thyroidectomy predicts the need for postoperative calcium supplementation. *Journal of the American College of Surgeons* **219**:757-764.
25. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B 2015 Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* **157**:349-353.
26. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, Valat C, Bourlier P, de Calan L 2012 Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery* **152**:863-868.
27. Julian MT, Balibrea JM, Granada ML, Moreno P, Alastrue A, Puig-Domingo M, Lucas A 2013 Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. *American journal of surgery* **206**:783-789.
28. Wu J, Harrison B 2010 Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. *World J End Surg* **2**:17-20.
29. Järhult J, Landerholm K 2016 Outcome of hypocalcaemia after thyroidectomy treated only in symptomatic patients. *The British journal of surgery*.

30. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI 2011 Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* **17 Suppl 1**:18-25.
31. Shoback D 2008 Clinical practice. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine* **359**:391-403.
32. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A 2015 Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* **4**:82-90.
33. Ritter K, Eifenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS 2015 Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *The Journal of surgical research* **197**:348-353.



**Figure 1. Study flow chart**

**Table 1. Demographics, clinical and surgical characteristics of 101 patients who underwent thyroidectomy**

<b>Age (y)</b>	52.4 ± 12.9
<b>Women</b>	93 (92.1%)
<b>Use of interfering medications</b>	7 (6.9%)
<b>Type of surgery</b>	
<b>Total thyroidectomy</b>	69 (68.3%)
<b>Partial thyroidectomy</b>	32 (31.7%)
<b>Indications for thyroidectomy</b>	
<b>Thyroid cancer</b>	16 (15.8%)
<b>Hyperthyroidism</b>	3 (3.0%)
<b>Nodular goiter</b>	82 (81.2%)
<b>Duration of surgery (minutes)</b>	133.5 ± 42.6
<b>Cervical lymph-node dissection</b>	18 (17.8%)
<b>Malignancy (final histology)</b>	25 (24.8%)
<b>Parathyroid intercurrentence</b>	18 (17.8%)
<b>iPTH 4h* (pg/mL)</b>	49.7 ± 36.5
<b>&lt; 15 pg/mL</b>	21 (22.6%)
<b>iPTH 1st PO (pg/mL)</b>	44.0 ± 32.5
<b>&lt; 15 pg/mL</b>	23 (22.8%)
<b>Calcium 1st PO (mg/dL)</b>	8.42 ± 0.5
<b>Magnesium* 1st PO (mg/dL)</b>	1.8 (1.7-2.0)
<b>Phosphorus 1st PO (mg/dL)</b>	3.76 ± 0.78
<b>Hypocalcemia</b>	25 (24.8%)

Data are expressed as mean ± SD, median (percentiles 25-75) or frequencies (%)

\* n = 93 (iPTH 4h), n = 100 (Magnesium 1st PO)

**Table 2. Univariate analysis of predictors for postoperative hypocalcemia**

	<b>Hypocalcemia (n = 25)</b>	<b>No Hypocalcemia (n = 76)</b>	<b>P*</b>
<b>Women</b>	22 (88)	71 (93.4)	NS
<b>Age</b>	52.8 ± 12.9	52.3 ± 12.9	NS
<b>Interfering medications</b>	3 (12)	4 (5.3)	NS
<b>Total thyroidectomy</b>	24 (96)	45 (59.2)	<0.001
<b>Lymph node dissection</b>	7 (28)	11 (14.5)	NS
<b>Indication for surgery</b>			NS
<b>Thyroid cancer</b>	6 (24)	10 (13.1)	
<b>Hyperthyroidism</b>	1 (4)	2 (2.7)	
<b>Goiter</b>	18 (72)	64 (84.2)	
<b>Surgery duration (minutes)</b>	160.6 ± 41.5	124.7 ± 39.3	<0.001
<b>Parathyroid intercurrence</b>	10 (40)	8 (10.5)	0.002
<b>Malignancy (final histology)</b>	8 (32)	17 (22.4)	NS
<b>iPTH 4h** (pg/mL)</b>	5.5 [3.6 – 17.5] (n 23)	58.0 [34.9 – 81.6] (n 70)	<0.001
<b>iPTH 1st PO (pg/mL)</b>	4.4 [3.2 – 11.8]	48.0 [33.8 – 68.3]	<0.001
<b>Calcium 1st PO (mg/dL)</b>	7.82 ± 0.42	8.62 ± 0.35	<0.001
<b>Magnesium** 1st PO (mg/dL)</b>	1.8 (1.7-1.8)	1.9 (1.7-2.0)	<0.001
<b>Phosphorus 1st PO (mg/dL)</b>	4.08 ± 0.89	3.66 ± 0.71	NS

Data are expressed as mean ± SD, median (percentiles 25-75) or frequencies (%)

\*P values <.05 were considered significant (NS = non-significant)

\*\* n = 93 (iPTH 4h), n = 100 (Magnesium 1st PO)

**Table 3. Comparison between symptomatic and asymptomatic patients presenting postoperative hypocalcemia**

Variable	Symptomatic (n = 12)	Asymptomatic (n = 13)	P*
Women	10 (83.3%)	12 (92.3%)	NS
Age (y)	46.6 ± 12.3	58.4 ± 11.0	0.02
Type of surgery			NS
Total thyroidectomy	12 (100%)	12 (92.3%)	
Partial thyroidectomy	0 (0%)	1 (7.7%)	
Indications for thyroidectomy			NS
Thyroid cancer	3 (25%)	3 (23.1%)	
Hyperthyroidism	0 (0%)	1 (7.7)	
Nodular goiter	18 (72%)	9 (69.2%)	
Diagnosis of malignancy	3 (25%)	5 (38.5%)	NS
Parathyroid intercurrent	5 (41.7%)	5 (38.5%)	NS
Time until hypocalcemia <sup>1</sup>			NS
< 24 hours	8 (66.7%)	11 (84.6%)	
24-48 hours	3 (25%)	1 (7.7)	
≥ 48 hours	1 (8.3%)	1 (7.7)	
iPTH 4h (pg/mL)	6.0 [3.6 – 17.0] (n 12)	5.5 [3.1 – 17.5] (n 11)	NS
iPTH 1st PO (pg/mL)	4.4 [2.3 – 11.9]	4.4 [3.2 – 12.0]	NS
Calcium 1st PO (mg/dL)	7.6 ± 0.3	7.9 ± 0.4	NS
Magnesium 1st PO (mg/dL)	1.8 [1.7 – 1.8]	1.8 [1.4 – 1.9]	NS
Phosphorus 1st PO (mg/dL)	4.0 ± 0.6	4.0 ± 1.1	NS
iPTH 2 weeks PO (pg/mL)	19.8 ± 14.9	25.7 ± 23.6	NS
Transitory hypoparathyroidism	9 (75%)	12 (92.3%)	NS

<sup>1</sup>Time after surgery until hypocalcemia definition and beginning of treatment

<sup>1</sup>In 3 cases, it was initiated in the first 24 hours by biochemical hypocalcemia (calcium levels of 7.8, 6.8 and 7.5 mg/dL) and with development of symptoms thereafter (24-48h in the first 2 cases and ≥ 48h in the other)

\*P values <.05 were considered significant (NS = non-significant)

Data are expressed as mean ± SD, median (percentiles 25-75) or frequencies (%)

**Table 4. Cut-off values with greater accuracy for iPTH 4h and occurrence of post-thyroidectomy hypocalcemia (N = 93)**

iPTH	Hypocalcemia	No Hypocalcemia	P
≥ 19.5 pg/mL	3/23 ( <b>13.0%</b> ) <sup>1</sup>	66/70 (94.2%)	<0.001
< 19.5 pg/mL	20/23 (87.0%) <sup>2</sup>	4/70 (5.8%)	

<sup>1</sup> Clinical presentation: 1 symptomatic and 2 asymptomatic

<sup>2</sup> Clinical presentation: 11 symptomatic and 9 asymptomatic  
Data are expressed as frequencies (%)

**Table 5. Cut-off value found with greater accuracy for iPTH 1st PO and occurrence of post-thyroidectomy hypocalcemia**

iPTH	Hypocalcemia	No Hypocalcemia	P
≥ 14.35 pg/mL	3/25 ( <b>12.0%</b> ) <sup>1</sup>	75/76 (98.6%)	<0.001
< 14.35 pg/mL	22/25 (88.0%) <sup>2</sup>	1/76 (1.4%)	

<sup>1</sup> Clinical presentation: 1 symptomatic and 2 asymptomatic

<sup>2</sup> Clinical presentation: 11 symptomatic and 11 asymptomatic  
Data are expressed as frequencies (%)

**Table 6. Characteristics of the 4 patients with permanent hypoparathyroidism**

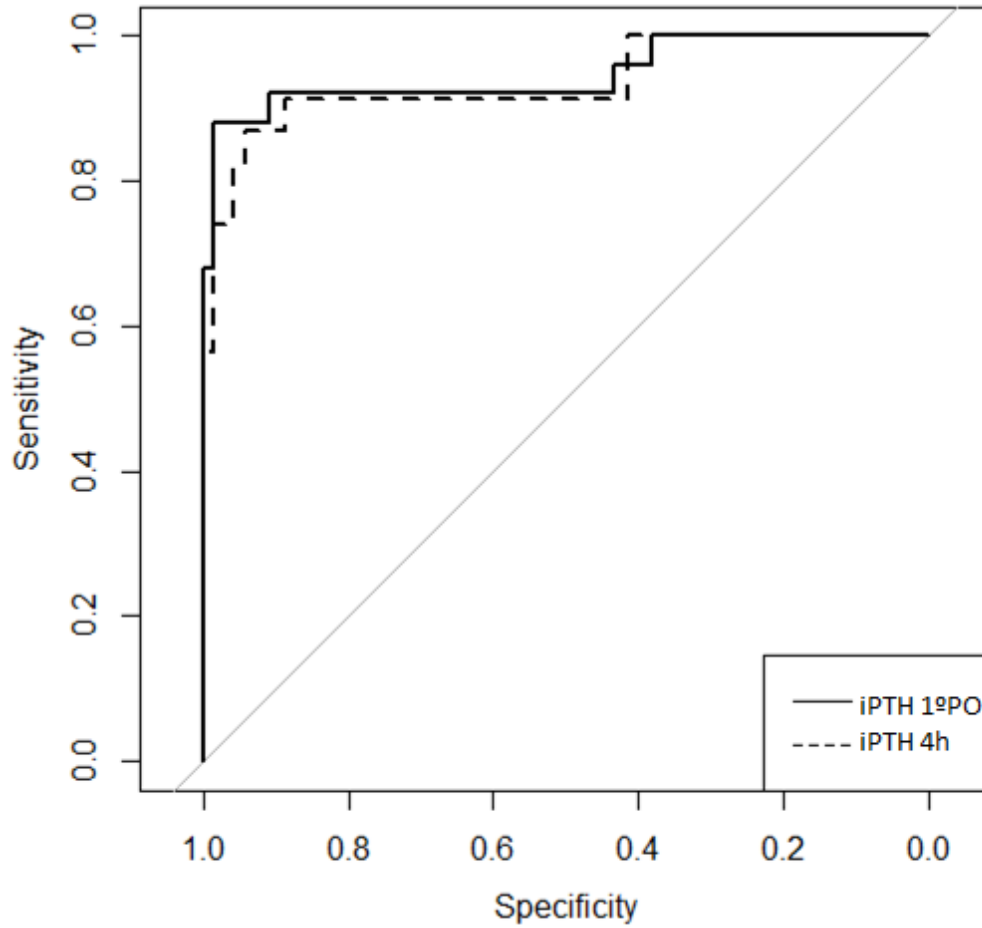
Case	Age / gender	Indication for surgery	iPTH 4h	iPTH 1° PO	Ca <sup>1</sup>	iPTH 2w <sup>2</sup>	Ca / P 2w <sup>2</sup>	iPTH 6m <sup>3</sup>	Ca / P 6m <sup>3</sup>
1	51 / ♀	Nodular goiter	3.9	1.9	7.4	2.7	9.0 / 5.2	8.5	8.9 / 4.2
2	30 / ♀	Carcinoma	2.0	0.4	7.8	0.3	10.7 / 6.1	0.3	9.2 / 5.0
3	51 / ♀	Nodular goiter	11.6	5.0	7.4	6.0	9.1 / 4.7	25.1	9.3 / 2.7
4	55 / ♀	Nodular goiter	4.0	4.4	8.0	9.3	9.1 / 4.1	12.8	9.0 / 4.1

<sup>1</sup> Serum calcium (mg/dL) on the moment of hypocalcemia outcome definition during hospitalization (before treatment)

<sup>2</sup> iPTH (pg/mL), serum calcium and phosphorus (mg/dL) on the first evaluation 2 weeks after the surgery

<sup>3</sup> iPTH (pg/mL), serum calcium and phosphorus (mg/dL) on the final evaluation 6 months after the surgery

Figure 2. ROC curve of both moments of iPTH measurement and post-operative



\*Cut-off point found with greater accuracy for hypocalcemia prediction equal to 19.5 pg/mL for iPTH 4h (AUC 0.93, sensibility 86.9%, specificity 94.2%) and to 14.35 pg/mL for iPTH 1st PO (AUC 0.94, sensibility 88%, specificity 98.6%)

\* The comparison of AUC showed no significant difference between both moments of measurement ( $Z = -0.81$ ,  $P = 0.41$ )

## 5 CONCLUSÕES

Neste estudo prospectivo, realizado em único centro com a mesma equipe de cirurgiões, no qual não utilizamos valores de iPTH como critério para início de tratamento (permitindo a evolução natural da doença), demonstramos que tanto os valores de iPTH dosados nas primeiras 4 horas após tireoidectomia, assim como na manhã do primeiro dia pós-operatório, são excelentes preditores de ocorrência de hipocalcemia pós-tireoidectomia. Ambos momentos mostraram a mesma acurácia, com diferentes pontos de corte, para este fim.

Além dos valores pós-operatórios de iPTH, foram associados a ocorrência de hipocalcemia pós-tireoidectomia a extensão cirúrgica (tireoidectomia total), maior duração da cirurgia e intercorrências relacionadas a paratireoides (retirada acidental, relato na descrição cirúrgica ou em resultado de análise anatomopatológica).

Estes achados podem apresentar importantes implicações relacionadas ao manejo e seguimento clínico pós-operatório de pacientes submetidos a tireoidectomia, possibilitando alta hospitalar mais segura e precoce e com redução de despesas hospitalares. A frequência de tratamentos instituídos em situações desnecessárias, assim como exames solicitados de maneira excessiva e repetida, seria reduzida.