

Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy

Aplicabilidade da dosagem de paratormônio intacto imediato, tardio ou seriado após tireoidectomia total

Aginaldo José Graciano¹, Carlos Takahiro Chone², Carlos Augusto Fischer³

Keywords:

parathyroid hormone, postoperative complications, thyroidectomy.

Abstract

Hypocalcemia is the most common complication after total thyroidectomy. Intact parathyroid hormone (i-PTH) testing is a proven effective method to detect patients at risk for postoperative symptomatic hypocalcemia. However, there is still uncertainty as to the timing of i-PTH testing in a clinical setting. **Objective:** This study looked into the correlation between serum i-PTH levels measured at different times after total thyroidectomy and the risk of symptomatic hypocalcemia. **Methods:** This retrospective case series studied a group of 110 consecutive for hypocalcemia and intact parathyroid hormone (PTH_i) levels four and twelve hours following total thyroidectomy. Statistical analysis was used to evaluate the performance of isolated and serial i-PTH measurements to determine the likelihood of symptomatic hypocalcemia. **Results:** I-PTH is highly sensitive (90.3%-96.8%) and specific (77.2%-87.3%) for symptomatic hypocalcemia. There was no significant difference in the sensitivity levels of the tests done four and twelve hours after surgery or in a serial fashion. However, the 12-hour i-PTH level was more specific ($p < 0.0007$). **Conclusion:** Single i-PTH testing done 12 hours after total thyroidectomy may be used as a screening test to detect patients at risk for symptomatic hypocalcemia.

Palavras-chave:

complicações pós-operatórias, hormônio paratireóideo, tireoidectomia.

Resumo

Hipocalcemia é a complicação mais comum após tireoidectomia total. A dosagem de paratormônio intacto é eficaz para detectar pacientes com risco de desenvolver hipocalcemia sintomática pós-operatória. Todavia, existem divergências sobre qual momento seria mais adequado para a realização deste exame após a cirurgia. **Objetivos:** Avaliar a relação entre níveis séricos de paratormônio intacto dosados em diferentes momentos após tireoidectomia total e risco de hipocalcemia sintomática. **Método:** 110 pacientes submetidos à tireoidectomia total foram observados para ocorrência de hipocalcemia sintomática associado à dosagem de paratormônio intacto (PTH_i) 4h e 12h após a cirurgia. Realizada estimativa de probabilidade de hipocalcemia e avaliação dos resultados de desempenho para os diferentes tempos de dosagem de PTH_i isoladamente e de forma seriada. Desenho: Estudo retrospectivo de série de casos. **Resultados:** Dosagem de PTH_i apresentou sensibilidade entre 90,3% e 96,8% para hipocalcemia sintomática e especificidade variando entre 77,2% e 87,3%. Não houve diferença significativa entre a sensibilidade do exame realizado após 4h, 12h ou seriada. Contudo, PTH_i colhido 12h após a cirurgia apresentou a maior especificidade ($p < 0,007$) entre as dosagens. **Conclusão:** Dosagem única de PTH_i colhida 12h após tireoidectomia pode ser utilizada como triagem para o risco de hipocalcemia sintomática.

¹ Médico, Mestre em Ciências (Responsável pelo setor de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Hospital São José - Joinville - SC).

² Professor Doutor (Professor da Disciplina de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)).

³ Médico (Cirurgião de Cabeça e Pescoço e Cirurgião Cranio-Maxilo-Facial - Hospital São José - Joinville - SC).

Hospital São José - Joinville. Disciplina de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço - UNICAMP.

Endereço para correspondência: Aginaldo José Graciano. Rua 3 de Maio, nº 58, sala 104, Centro. Joinville - SC. Brasil. CEP: 89201-030.

E-mail: agnaldograciano@yahoo.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 21 de março de 2012. cod. 9117.

Artigo aceito em 7 de junho de 2012.

INTRODUÇÃO

Hipocalcemia é a complicação mais comum em pacientes submetidos à tireoidectomia total, ocorrendo em 1,7% a 68% dos casos. Em geral, a queda do cálcio sérico é temporária, muitas vezes assintomática, e relacionada a hipoparatiroidismo permanente somente entre zero a 9% dos pacientes. Todavia, a presença de hipocalcemia sintomática pode evoluir para tetania, convulsões e até óbito caso não seja precocemente diagnosticada e submetida a tratamento¹⁻⁹. Para alguns autores, a melhor forma de se prevenir os riscos da hipocalcemia sintomática seria a suplementação imediata de cálcio oral associada ou não a vitamina D para todos os pacientes submetidos à tireoidectomia total. Todavia, essa abordagem implicaria no uso de suplementação desnecessária para 64% a 87% de pacientes que não desenvolveriam sintomas e apresentariam normalização dos níveis de paratormônio na primeira semana pós-operatória entre 70% a 94% dos casos^{10,11}. Além disso, foi observada a ocorrência de hipercalcemia em 4% dos pacientes submetidos à suplementação de cálcio e vitamina D de rotina após tireoidectomia total¹²⁻¹⁴.

Considerando as desvantagens da suplementação compulsória, a maior parte dos serviços utiliza a monitorização clínica dos pacientes associada à dosagem seriada de cálcio sérico para detectar aqueles que apresentariam hipocalcemia sintomática e/ou laboratorial e, portanto, se beneficiariam da suplementação de cálcio e vitamina D. Como a maior parte dos pacientes apresenta sintomas de hipocalcemia e/ou queda significativa da concentração de cálcio somente 48h após a cirurgia, com pico de sintomas podendo demorar até quatro dias¹⁵, isso implicaria em mantê-los internados durante esse período de observação, impedindo a liberação de indivíduos que, à parte do risco de hipocalcemia, poderiam receber alta até 24 horas após o procedimento de forma segura e com redução dos custos hospitalares. Recentemente, a dosagem de paratormônio intacto (PTHi) realizada entre 1h e 24h após a tireoidectomia se mostrou como uma forma eficaz de se detectar precocemente quais pacientes poderiam desenvolver hipocalcemia sintomática necessitando de tratamento suplementar e permitindo, ainda, a liberação precoce daqueles com baixo risco de desenvolverem esta complicação^{16,17}. Apesar da comprovada aplicabilidade da dosagem de PTHi no manejo de pacientes submetidos à tireoidectomia total,

ainda não existe um consenso sobre em que momento do pós-operatório a dosagem de PTHi seria mais eficaz e se a mesma deveria ser seriada e associada ou não à dosagem de cálcio sérico.

Este estudo procurou avaliar a relação entre os níveis séricos de PTHi dosados em diferentes momentos do pós-operatório de tireoidectomia e a ocorrência de hipocalcemia sintomática. A partir desta experiência, e apoiado em revisão da literatura, procurou-se propor um algoritmo simples para a utilização deste teste na prática clínica.

MÉTODO

Estudo de coorte longitudinal incluindo uma série consecutiva de 113 pacientes submetidos à tireoidectomia total ou totalização de tireoidectomia em hospital terciário de ensino, operados entre junho de 2006 e dezembro de 2010, registrado no CONEP (373972) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP 10048).

Todos os pacientes foram submetidos à coleta e dosagem de PTHi na indução anestésica e repetida após 4h e 12h após a cirurgia, utilizando-se ensaio imunométrico Immulite 2000® (limite de normalidade entre 11 e 67 pg/mL), e clinicamente observados para o surgimento de sintomas (parestesia de lábios e extremidades digitais) e/ou sinais de hipocalcemia (Chvostek e Trousseau). Somente aqueles com hipocalcemia sintomática e/ou laboratorial confirmada (cálcio iônico menor que 1 mmol/L) receberam suplementação oral de cálcio e vitamina D. Pacientes foram orientados quanto à possibilidade de início de sintomas de hipocalcemia após a alta hospitalar e receberam orientações para informar o médico assistente caso isso ocorresse antes de iniciar suplementação.

Considerando os valores absolutos de PTHi como resultados dicotômicos (dentro da normalidade *versus* abaixo da normalidade), foram realizadas estimativas de probabilidade de hipocalcemia para dosagens de 4h, 12h e seriada (PTHs). Para avaliação de dosagens seriadas, o menor valor obtido entre as duas dosagens foi considerado para análise de risco. A avaliação dos resultados de desempenho dos diferentes tempos de dosagem de PTH como preditor precoce de hipocalcemia foi realizada por meio de comparações de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo aplicando-se o teste exato de

McNemar. A análise estatística dos dados foi realizada com software SAS versão 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C, USA).

RESULTADOS

Três pacientes foram posteriormente excluídos do estudo, pois faziam uso crônico de alendronato e suplementação de cálcio antes da cirurgia. Entre os 110 pacientes incluídos, dezesseis (14,54%) eram do sexo masculino e 94 (85,46%) mulheres, com idade média de 48,25 anos. Noventa e seis pacientes (87,2%) foram submetidos à tireoidectomia total exclusiva, realizada em tempo único, enquanto nove (8,2%) foram submetidos à totalização de tireoidectomia e outros cinco (4,6%) pacientes se submeteram a esvaziamento cervical do compartimento central associado à tireoidectomia total. O diagnóstico anatomopatológico confirmou a presença de neoplasia maligna em 55 (50%) casos, e doença benigna nos outros pacientes. Hipocalcemia sintomática ocorreu em 31 (28,18%) pacientes e constituiu o grupo a ser comparado com os outros 79 (71,82%) pacientes considerados normocalcêmicos. A dosagem de PTHi em diferentes momentos do pós-operatório apresentou alta sensibilidade para hipocalcemia sintomática, entre 90,3% e 96,8% e especificidade variando entre 77,2% e 87,3%. As comparações entre os resultados não mostraram diferença significativa entre a sensibilidade do exame realizado 4h, 12h ou de forma seriada, mas a especificidade do PTHi colhido 12h após a cirurgia se mostrou significativamente maior que aquela realizada de forma seriada ($p < 0,007$), assim como melhor relação de valor preditivo positivo e negativo. Todos os resultados estatísticos estão resumidos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Resultados estatísticos.

	Sens	Esp	VPP	VPN
PTH 4h	93,6%	78,5%	63%	96,9%
PTH 12h	90,3%	87,3%	73,7%	95,8%
PTHs	96,8%	77,2%	62,5%	98,4%

Sens: Sensibilidade; Esp: Especificidade; VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

DISCUSSÃO

A função das paratireoides pode ser comprometida após a realização de tireoidectomia, quer seja por

Tabela 2. Teste de McNemar comparando os resultados de PTHi após 4h, 12h e seriado.

	PTH 4h vs. PTH12h	PTH 4h vs. PTHs	PTH 12h vs. PTHs
Sensibilidade	0,936 vs. 0,903 ($p = 1$)	0,936 vs. 0,968 ($p = 1$)	0,903 vs. 0,968 ($p = 0,5$)
Especificidade	0,785 vs. 0,873 ($p = 0,03$)	0,785 vs. 0,772 ($p = 1$)	0,873 vs. 0,772 ($p = 0,007$)

Devido à correção de Bonferroni para comparações múltiplas, somente valores de $p < 0,01$ foram considerados significativos para essas comparações.

trauma direto, ou comprometimento da vascularização das glândulas, resultando em diminuição da disponibilidade de paratormônio circulante e posterior queda nas concentrações de cálcio¹⁸. A detecção dos pacientes com risco elevado de desenvolverem hipocalcemia grave dependia até há pouco tempo da observação clínica do surgimento de sinais e sintomas desta complicação, ou da queda laboratorial de cálcio circulante que, em geral, ocorre após 24-48h após a cirurgia^{19,20}. Mas a partir do desenvolvimento de ensaios imunométricos altamente específicos para a dosagem de moléculas intactas de PTH^{21,22} observou-se um crescente interesse pela utilização da dosagem do paratormônio como preditor precoce de hipocalcemia em pacientes submetidos à tireoidectomia total, pois devido a sua meia vida muito curta, entre 3 e 5 minutos, pode-se observar a queda do PTHi logo após o término da cirurgia^{23,24}. Embora muitos estudos tenham avaliado a relação entre a concentração de PTHi pós-operatória e o risco de hipocalcemia, poucos deles procuraram estabelecer de forma clara a sua aplicabilidade clínica, visto que existe grande variabilidade entre os momentos de dosagens utilizados nestes estudos e suas conclusões. De modo geral, podemos considerar o tempo de dosagem de PTHi como imediato, colhido até 6 horas após a cirurgia, e tardio, que incluiria os exames realizados após 12h do término do procedimento. Procuramos, neste estudo, comparar as diferenças entre dosagem imediata, tardia e seriada de PTHi para o risco de hipocalcemia e observamos sensibilidade de 93,5%, 90,3% e 96,8% para dosagens após 4h, 12h e de forma seriada, respectivamente.

Esses achados se relacionam com os valores de sensibilidade encontrados por Soon et al.²⁵ (92,3%), Sywak et al.²⁶ (90%) e Toniato et al.²⁷ (95,85%), que consideraram a queda de PTHi abaixo do limite de normalidade do ensaio utilizado como o melhor parâ-

metro a ser relacionado com a ocorrência de hipocalcemia. Esses níveis de sensibilidade são maiores que os demonstrados por Scurry et al.²⁸ (80%), Di Fabio et al.²⁹ (76,2%) e Khafif et al.³⁰ (23%), que relacionaram a queda de PTHi maior que 75%-80% do valor de base pré-operatório como fator de risco para hipocalcemia.

Esses dados nos sugerem que a utilização do valor de limite inferior de normalidade de PTHi como referência para a determinação do risco de hipocalcemia é mais sensível que os cálculos de queda de porcentagem propostos por alguns autores, pois a ocorrência de hipocalcemia sintomática grave é maior em pacientes com PTHi abaixo do limite de normalidade^{31,32}. Quando comparamos as sensibilidades obtidas pelas dosagens de 4h, 12h e seriada, não encontramos diferenças significativas entre os resultados, sugerindo uma alta correlação entre os achados obtidos por dosagens realizadas em diferentes momentos do pós-operatório, assim como demonstrado por Vescan et al.³³ e Grodski & Serpell²⁴.

Pudemos, também, observar uma especificidade de 78,5% (PTH 4h), 87,3% (PTH 12h) e 77,2% (PTHs) demonstrando que o exame pode, também, ser utilizado com segurança para determinar os pacientes que apresentam baixo risco de desenvolverem hipocalcemia sintomática na presença de uma dosagem pós-operatória de PTHi normal. O mesmo foi sugerido por Lam & Kerr³⁴, que em estudo de 40 pacientes não observaram ocorrência de hipocalcemia naqueles que apresentavam PTHi pós-operatório dentro do limite de normalidade.

A possibilidade de encontrar níveis de PTHi abaixo do normal em pacientes com hipocalcemia foi de 4,2 a 7 vezes maior que as chances de exame alterado em indivíduos normocalcêmicos, o que permitiria a liberação hospitalar precoce, até 24h após a cirurgia, dos pacientes com baixo risco de desenvolverem hipocalcemia, resultando em redução de custos hospitalares, como demonstrado por Payne et al.³⁵, que determinaram uma redução de custos de cerca de US\$ 726 por paciente submetido à tireoidectomia total com alta precoce baseada na dosagem de PTHi e cálcio pós-operatório.

A partir da observação de especificidade maior para os resultados encontrados com dosagem de PTHi de 12h ($p = 0,007$), consideramos sugerir um protocolo simples de dosagem única de PTHi standard como forma de triagem inicial para detectar os pacientes com

baixo risco de desenvolverem hipocalcemia sintomática grave após a tireoidectomia total, que tem sido utilizado na instituição desde o término deste estudo, e aqui exemplificado na Figura 1.

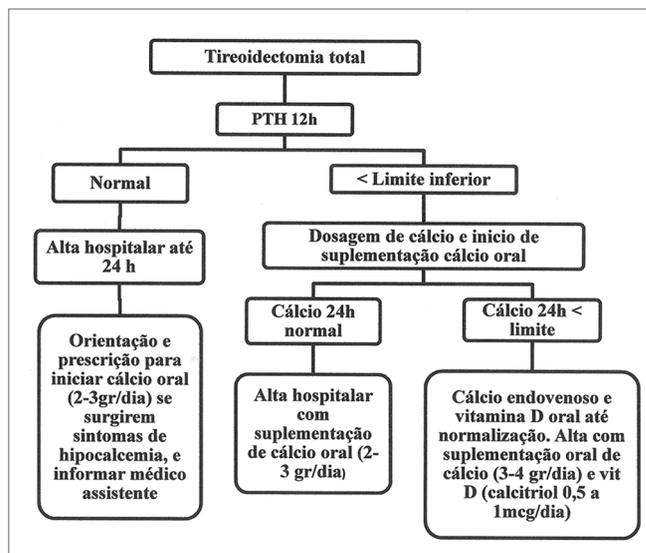


Figura 1. Algoritmo de dosagem única de PTHi 12h como preditor de hipocalcemia. PTH: paratormônio intacto.

CONCLUSÃO

A dosagem de PTHi apresenta alta sensibilidade e especificidade para o risco de hipocalcemia e uma única dosagem colhida após 12h do término do procedimento pode ser utilizada como forma de triagem para selecionar os pacientes com baixo risco de desenvolverem hipocalcemia e instituir o tratamento precoce para pacientes de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. al-Suliman NN, Rytto NF, Qvist N, Blichert-Toft M, Graversen HP. Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications, and outcome. *Eur J Surg.* 1997;163(1):13-20.
2. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg.* 2000;24(6):722-6.
3. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(5):667-73.
4. Glinoe D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(6):571-7.

5. Tovi F, Noyek AM, Chapnik JS, Freeman JL. Safety of total thyroidectomy: review of 100 consecutive cases. *Laryngoscope*. 1989;99(12):1233-7.
6. Jafari M, Pattou F, Soudan B, Devos M, Truant S, Mohiedine T, et al. Étude prospective des facteurs prédictifs précoces de la survenue d'hypocalcémie définitive après thyroïdectomie bilatérale. *Ann Chir*. 2002;127(8):612-8.
7. Proye C, Carnaille B, Maynou C, Bizard JP, Gilliot P, Lariviere J, et al. Le risque parathyroïdien en chirurgie thyroïdienne. *Chirurgie*. 1990;116(6-7):493-500.
8. Megherbi MT, Graba A, Abid L, Oulmane D, Saidani M, Benabadi R. Complications et séquelles de la chirurgie thyroïdienne bénigne. *J Chir*. 1992;129(1):41-6.
9. Khairy GA, Al-Saif A. Incidental parathyroidectomy during thyroid resection: incidence, risk factors, and outcome. *Ann Saudi Med*. 2011;31(3):274-8.
10. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg*. 1998;22(7):718-24.
11. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(4):584-6.
12. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res*. 2010;163(1):69-71.
13. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2006;192(5):675-8.
14. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(6):727-9.
15. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognostic factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(7):321-4.
16. Lindblom P, Westerdaal J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery*. 2002;131(5):515-20.
17. AES Guidelines 06/01 Group. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES/06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg*. 2007;77(4):199-202.
18. Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2008;95(12):1480-7.
19. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(4):289-93.
20. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1829-31.
21. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res*. 2001;16(4):605-14.
22. Goodman WG. The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial*. 2005;18(4):296-301.
23. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg*. 2007;205(6):748-54.
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(7):1367-73.
25. Soon PS, Magarey CJ, Campbell P, Jalaludin B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2005;75(11):977-80.
26. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007;77(8):667-70.
27. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg*. 2008;196(2):285-8.
28. Scurry WC Jr, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1362-6.
29. Di Fabio F, 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(8):1428-33.
30. Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliiss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(6):907-10.
31. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg*. 2007;142(12):1182-7.
32. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg*. 2010;34(3):532-7.
33. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2105-8.
34. Lam A, Kerr PD. Parathyroid hormone: an early predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2196-200.
35. Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, Tamilia M, Mac Namara E, Young J, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(3):386-90.